Etude des associations entre facteurs nutritionnels et risque de cancers cutanés dans les cohortes E3N et EPIC

Yahya Mahamat Saleh

▶ **To cite this version:**

Yahya Mahamat Saleh. Etude des associations entre facteurs nutritionnels et risque de cancers cutanés dans les cohortes E3N et EPIC. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASR008 . tel-03204942

HAL Id: tel-03204942
https://theses.hal.science/tel-03204942

Submitted on 22 Apr 2021

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.

université
PARIS-SACLAY

Etude des associations entre facteurs nutritionnels et risque de cancers cutanés dans les cohortes E3N et EPIC

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé publique – Épidémiologie
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, Gustave Roussy, 94807, Villejuif, France
Référent : Faculté de médecine

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 21 octobre 2020, par

Yahya MAHAMAT-SALEH

Composition du Jury

Phillipe Saiag PU-PH, Hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, Paris	**Président**
Cécile Delcourt Directrice de Recherche, ISPED, Bordeaux	**Rapporteure**
Katia Castetbon Directrice de Recherche, Université Libre de Bruxelles	**Rapporteure**
Jean Bouyer Directeur de Recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018)	**Examinateur**
Khaled Ezzedine PU-PH, Université Paris-Est Créteil	**Examinateur**
Marina Kvaskoff Chargée de Recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018)	**Directrice de thèse**

Thèse de doctorat

NNT : 2020UPASR008

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 « Exposome et Hérédité» 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

RESUME

Titre : Etude des associations entre facteurs nutritionnels et risque de cancers cutanés dans les cohortes E3N et EPIC

Les cancers cutanés sont les néoplasmes les plus fréquents chez les populations de type Caucasien et leur incidence est en constante augmentation. L'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV) est le seul facteur environnemental reconnu comme cause avérée de cancer de la peau et actuellement le seul pour lequel une prévention est possible. Cependant, il apparait de plus en plus probable que certains facteurs nutritionnels, notamment les antioxydants, pourraient empêcher les effets néfastes de l'exposition aux UV et ainsi potentiellement représenter des agents de chimio-prévention des cancers cutanés. Il a également été suggéré que certains groupes d'aliments, tels que les agrumes, les compléments alimentaires, les acides gras, la vitamine D et l'alcool pouvaient être associés à un risque accru de cancers cutanés. Cependant, les études menées jusqu'à présent n'ont pas permis d'émettre de conclusion claire : peu d'études prospectives avec un échantillon suffisamment important et disposant de données sur l'exposition solaire sont disponibles. Il est donc nécessaire de faire progresser nos connaissances dans ce domaine afin de mieux cibler les campagnes de prévention des cancers cutanés.

L'objectif principal de cette thèse était d'explorer les relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés. Les données utilisées dans ce projet incluent les données de la cohorte E3N, incluant près de 100 000 femmes françaises suivies depuis 1990, les données de la cohorte EPIC, incluant près de 520 000 participants issus de 10 pays européens, et les données du PMP, une étude prospective incluant 700 patients australiens atteints de mélanome suivis depuis 2014. De plus, les données de la littérature sur les liens entre vitamine D et cancer de la peau ont été résumées et poolées dans une revue systématique et une méta-analyse.

Nos résultats suggèrent que l'adhésion au régime méditerranéen est associée à un risque plus faible de cancers cutanés, plus particulièrement de mélanome et de carcinome baso-cellulaire ; en revanche la prise de compléments alimentaires en bêta-carotène, vitamine A ou E était associée à un risque accru de carcinomes cutanés. De plus, nous avons observé que les consommations d'agrumes ou d'alcool étaient associées à un risque plus élevé de cancers cutanés. Par ailleurs, nos résultats suggèrent qu'une forte consommation d'un régime « riche en viande, poisson et graisses » est associée à l'épaisseur du mélanome. Enfin, les résultats de notre méta-analyse suggèrent que les taux circulants élevés de vitamine D sont associés à un risque accru de mélanome et de carcinomes cutanés.

Les travaux de cette thèse ont mis en lumière des relations complexes entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés. Par ailleurs, ils soulèvent plusieurs questions qu'il serait envisageable d'approfondir dans d'autres études. Si ces résultats sont répliqués, ils pourraient, à terme, avoir un impact sur les stratégies de prévention des cancers cutanés.

Mots-clés : agrumes ; alcool ; cancers cutanés ; cohorte prospective ; compléments alimentaires en antioxydants ; méta-analyse ; profils alimentaires ; régime méditerranéen ; vitamine D

ABSTRACT

Title: Associations between nutritional factors and skin cancer risk in the E3N and EPIC cohorts

Skin cancers are the most frequent neoplasms in Caucasian populations and their incidence has been constantly rising. Ultraviolet (UV) radiation exposure is the only environmental risk factor recognized as a cause of skin cancer and the only factor for which prevention is possible. However, it appears increasingly likely that several nutritional factors, particularly antioxidants, could counteract the negative effects of UV exposure and thus potentially represent chemo-preventive agents for skin cancer. It has also been suggested that several food groups, such as citrus, dietary supplements, vitamin D, fatty acids, and alcohol, could be associated with skin cancer risk. However, investigations to date did not allow to draw clear conclusions; few prospective data are indeed available within a sufficiently large sample and with available sun exposure data. It is thus crucial to advance our knowledge in this field in order to target skin cancer prevention campaigns more precisely.

The objective of this doctoral project was to study the relationships between nutritional factors and skin cancer risk. To achieve our objective, we used data from E3N, a prospective cohort of ~100,000 French women followed since 1990, data from EPIC, a prospective cohort involving ~520,000 participants who have been followed-up in 23 centers from 10 European countries, and data from PMP, a prospective study of 700 melanoma patients diagnosed in Queensland, Australia between 2010 and 2014. Additionally, data from the literature were summarized and pooled in a systematic review and meta-analysis.

Our results suggest that adherence to the Mediterranean diet is associated with a lower skin cancer risk in women, particularly melanoma and basal-cell carcinoma. Intake of supplements in beta-carotene, vitamin A or E was associated with an increased keratinocyte cancer risk in women. In addition, we found positive linear relationships between citrus intake and skin cancer risk, which were mostly driven by associations with keratinocyte cancers, and between alcohol consumption and overall skin cancer risk. However, our results also suggest that people with high meat, fish, and fat intakes, who thus consumed relatively high levels of omega-3 and high omega-6 fatty acid intakes, are more likely to be diagnosed with thick than thin melanomas. In the meta-analysis, we found positive associations between serum 25(OH)D levels and melanoma and keratinocyte cancer risks.

This project highlighted complex relationships between nutritional factors and the risk of skin cancers. It also raised several questions that could be considered for further study. If replicated and confirmed in future research, these findings may ultimately have important implications in skin cancer prevention.

Keywords: alcohol ; antioxidant dietary supplements ; citrus ; dietary patterns ; Mediterranean diet ; meta-analysis ; prospective cohort ; skin cancer ; vitamin D

REMERCIEMENTS

Je tenais tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Marina Kvaskoff, de m'avoir accordé sa confiance en m'accueillant dans son équipe lorsque j'étais encore en Master et encadré depuis mon stage jusqu'à la réalisation de ce projet doctoral. Je voudrais lui exprimer toute ma reconnaissance de l'encadrement scientifique de haut niveau que j'ai reçu d'elle tout au long de ces trois années de thèse. Elle m'a permis de découvrir la recherche internationale en me faisant bénéficier de belles opportunités et notamment celle de travailler dans des équipes de recherche en Australie et en Allemagne. J'ai beaucoup appris auprès d'elle tant sur le plan scientifique, culturel que sur le plan humain. Ses conseils, sa patience, son encouragement, son dynamisme et son humanisme, mais surtout son soutien m'ont permis de surmonter les épreuves auxquelles j'ai dû faire face à certains moments difficiles. Je lui suis infiniment reconnaissant pour tout. Bref, ces quelques lignes ne suffiront pas pour témoigner ma reconnaissance que j'ai envers elle.

Je remercie très sincèrement le Professeur Katia Castetbon et le Professeur Cécile Delcourt pour avoir accepté d'être rapporteures de ce travail, d'y avoir consacré de leur temps et de leur énergie, et pour toutes leurs précieuses suggestions. Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements au Professeur Philippe Saiag pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, au Professeur Khaled Ezzedine et au Professeur Jean Bouyer, ancien directeur de l'Ecole Doctorale, qui ont été en charge d'examiner ce travail.

Mes remerciements spéciaux vont à la Région Ile-de-France qui m'a permis de bénéficier d'une allocation doctorale pendant ces trois années de thèse et à l'Ecole Doctorale de Santé Publique Paris-Sud, en particulier à sa directrice, Florence Ménégaux et à Fabienne Renoirt, pour l'attention accordée à chaque doctorant. Merci pour leur disponibilité et leur gentillesse et merci d'animer la vie de l'école doctorale dans une formidable bonne humeur.

J'adresse également mes chaleureux remerciements à Marie-Christine Boutron-Ruault, pour ses précieuses suggestions tant sur l'aspect nutritionnel que sur le plan médical. Je lui suis très reconnaissant pour son implication, sa disponibilité et sa réactivité. Un grand merci au Directeur de l'équipe « Exposome et hérédité », Gianluca Severi, pour sa gentillesse et son ouverture qui donnent envie de rester dans cette belle équipe.

Je tiens également à adresser de chaleureux remerciements au Professeur Adèle Green, Directrice de l'Equipe « Cancer and Population Studies » au QIMR Berghofer Medical Research, pour son accueil cordial en tant que membre de son équipe durant mon séjour à Brisbane, en Australie, pour ses précieux conseils et d'avoir eu la délicatesse de prendre en charge mes frais de voyages. Un grand merci à Maricel Hughes de m'avoir fait confiance et merci pour son soutien et son encadrement de qualité pendant mon séjour à Brisbane. Ce séjour m'a également permis de rencontrer des chercheurs de diverses nationalités, de développer mes compétences analytiques et linguistiques et d'élargir mon

réseau de collaborations. Merci au Pr Adèle, à Maricel et à Bob pour m'avoir fait découvrir le beau paysage de l'Etat du Queensland. J'ai beaucoup appris auprès d'eux tant sur le plan scientifique, culturel que sur le plan humain. J'adresse une pensée toute particulière aux collègues qui m'ont aidé pendant mon séjour : Kyoko, Emilie, Jean-Claude, Maryrose, Lena et Ibiebele. Merci aussi au Professeur Kiarash Khosrotehrani et au Professeur Mark Smithers pour leur implication sur le plan médical.

J'aimerais adresser mes plus sincères remerciements à Sabrina Schlesinger, Directrice du « Group Systematic Reviews », qui m'a accueilli à bras ouverts dans l'équipe « Biometrics and Epidemiology » du « German Diabetes Center » à Düsseldorf, en Allemagne. Merci de m'avoir appris à faire ma première méta-analyse de type dose-effet non linéaire et pour sa disponibilité. J'ai adoré travailler avec elle. Merci pour m'avoir offert gratuitement un logement de qualité dans les locaux du centre.

Many thanks to my friend Dagfinn Aune pour ses commentaires toujours remarquables et pour sa collaboration sur des thématiques autres que celles de la thèse, notamment sur l'incontinence urinaire, les calculs urinaires, les vésicules biliaires, la pancréatite, le diabète et l'hypertension.

Je tiens également à remercier très chaleureusement Isabelle Savoye, ma co-directrice de stage de Master 2, qui a été la première à croire en mes capacités à m'inscrire en thèse. Isabelle, merci encore pour ta gentillesse !

Je tenais à remercier toutes les personnes qui ont participé aux différents travaux issus de ce travail de thèse, en particulier à Iris Cervenka pour son aide avec les programmes SAS et sur les variables de la cohorte E3N, à Amandine Gelot pour m'avoir aidé sur le plan statistique et à l'ensemble des co-auteurs de ces travaux pour avoir contribué à l'amélioration de leur qualité : Iris, Francesca, Isabelle, Marie, Dagfinn, Sabrina…

Mes remerciements vont également à l'ensemble de la chaleureuse équipe E3N, qui apporte joie et bonheur au sous-sol de l'Espace Maurice Tubiana. Un grand merci à Pascale, Marie, Lyan et Rafika qui assurent chaque jour la réussite de cette belle aventure ; à Sabine pour sa réactivité et son efficacité dans les démarches administratives, à tous ceux et celles qui ont partagé mon bureau au cours de ces années que nous avons passées ensemble dans l'entraide et la bonne humeur mais aussi les échanges culturels : Iris, Hanane, Courtney, Marie et Thibault ; et à toutes celles et ceux qui cultivent dans l'équipe ces mêmes valeurs : Doua, Adrian, Nasser, Conor, Joe, Sofiane, Elodie, Lucie, Melodie, Marco... Merci au Pôle Communication de l'équipe E3N, à Camille et Melody. Merci également aux membres du Pôle Statistique et du Pôle Data Management pour les très nombreuses formations très utiles.

Les résultats issus de ce travail de thèse reposent sur les données des cohortes E3N, EPIC et PMP (une étude australienne), je tiens donc à remercier tou-te-s les participant-e-s qui ont bien voulu prendre le temps de répondre régulièrement aux questionnaires ainsi que nous fournir les documents médicaux

nécessaires à la validation des cas inclus dans les analyses. Merci également à l'équipe « Continuous Update Project » du World Cancer Research Fund, basée à l'Imperial College of London, pour nous avoir fourni les données sur la vitamine D et les cancers cutanés. Un grand merci aux chefs de projet de l'étude EPIC ainsi que leurs équipes dans chacun de 23 centres participant dans l'étude, et tout particulièrement au « Skin Cancer Working Group », pour leur précieuse collaboration.

Je tiens aussi à remercier mon ami le Dr. Jean-François Tessier d'avoir misé sur moi, de m'avoir mentoré et suivi durant tout mon cursus universitaire en Europe : de Bordeaux à Londres et de Paris à Düsseldorf. Merci infiniment à lui et à sa sœur pour les conseils, pour le soutien et l'accueil au 124, à Sion et à St Lary quand j'en avais besoin. Merci également pour le soutien dans nos projets associatifs communs, notamment le projet Toukouli qui vise à équiper en eau potable un village de la région du Kanem et à reconstruire son centre de santé dans le pays de mes racines, le Tchad. Merci également à nos amis, Georges, Francis et Abdourahmane, pour leur aide fraternelle dans ces projets.

Un remerciement spécial à Teresa Norat qui m'a donné à l'Imperial College à Londres le goût de la recherche et pour tout le soutien et les encouragements qu'elle m'a apportés tout au long de ces années. Sans elle, je ne serais pas ici aujourd'hui. Merci encore !

Un grand merci à mes amis, plus particulièrement ceux de Bordeaux, Paris, Cachan, N'Djamena, Londres, Brisbane, Marrakech et Mont-royal (…).

Je dois mes dernières mais néanmoins immenses remerciements à mes parents et à toute ma famille qui m'ont encouragé et soutenu pendant ces longues années d'étude loin de mon pays. Sans vous, tout cela n'aurait pas été possible. Merci.

Je ne remercierais jamais assez la France pour l'accueil fraternel mais également pour l'instruction de qualité qu'elle m'a prodiguée.

Je dédie cette thèse, tout d'abord, à tous ceux et celles dans ce monde qui croient encore au partage culturel et qui vouent chaque jour de l'existence au service de cet idéal. Je la dédie, ensuite, avec tout mon cœur, aux femmes et aux hommes qui ont été à mes côtés durant mon enfance et m'ont permis d'arriver jusqu'ici. Je la dédie, enfin, à ces femmes qui enfantent seules dans le désert du Tchad, sans un service de soin adéquat, à ces enfants qui souffrent d'illettrisme par manque d'instruction, de dénutrition par manque d'une alimentation saine, qui meurent chaque jour de faim oubliés dans tant de pays du monde.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

1. Publications

a. Articles publiés en lien avec le travail doctoral

1. **Mahamat-Saleh Y**, Cervenka I, Al-Rahmoun M, Mancini FR, Severi G, Ghiasvand R, Veierod MB3, Caini S, Palli D, Botteri E, Sacerdote C, Ricceri F, Trichopoulou A, Peppa E, La Vecchia C, Overvad K, Dahm CC, Olsen A, Tjønneland A, Perez-Cornago A, Jakszyn P, Grioni S, Schulze MB, Skeie G, Lasheras C, Colorado-Yohar S, Rodríguez-Barranco M, Kühn T, Katzke VA, Amiano P, Tumino R, Panico S, Ezponda A, Sonestedt E, Scalbert A, Weiderpass E, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Citrus intake and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition cohort. *Eur J Epidemiol* **2020** (in press)

2. **Mahamat-Saleh Y**, Hughes MCB, Miura K, Malt MK, von Schuckmann L, Khostotehrani K, Smithers M, Green A. Patterns of Omega-3 and Omega-6 fatty acid dietary intake and melanoma thickness at diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* **2020** (in press)

3. **Mahamat-Saleh Y**, Aune D, Schlesinger S. Circulating 25-hydroxyvitamin D level, vitamin D intake, and risk of skin cancers: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. **2020** Aug 4; 10 (1):13151.

4. **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** Oct 1;110(4):993-1002.

b. Articles en préparation

1. **Mahamat-Saleh Y**, Savoye I; Cervenka I., Al Rahmoun, M, Mancini F. R., Boutron-Ruault, M.-C, Kvaskoff M. Antioxidant supplement use and risk of keratinocyte cancers: A prospective cohort study.

2. **Mahamat-Saleh, Y**; Cervenka I; Al Rahmoun M; Mancini, F. R; Gianluca Severi; Ghiasvand R; Veierod MB; Caini S; Palli D; [EPIC co-authors]; Weiderpass E; Boutron-Ruault MC Kvaskoff M; Baseline and lifetime alcohol consumption and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition cohort (EPIC).

c. Autres publications

<u>Articles publiés (relectures critiques/préparation des données pendant la thèse) :</u>

1. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, **Mahamat-Saleh Y**. Efficacy and safety of hydroxychloroquine with or without azithromycin for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. **2020** Aug 26

2. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, **Mahamat-Saleh Y**. "Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients" - Author's reply. *Clin Microbiol Infect*. **2020** Oct 17

3. Peiffer-Smadja N, Rebeaud M, Guihur A, **Mahamat-Saleh Y**, Fiolet T. Hydroxychloroquine and COVID-19: a tale of populism and obscurantism. *The Lancet Infectious Diseases*. **2020** (in press)

4. Kvaskoff K, **Mahamat-Saleh Y**, Farland LV, Shigesi N, Terry KL, Harris H, Roman H, Becker CM, As-Sanie S, Zondervan KT, Horne AW, Missmer SM. Endometriosis and cancer: A systematic review and meta-analysis; *Hum Reprod Update*. **2020** (in press)

5. 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*. **2020** Mar;29(2):182-185.

6. Cervenka I, Al Rahmoun M, **Mahamat-Saleh Y**, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Severi G, Caini S, Palli D, Ghiasvand R, Veierod MB, Botteri E, Tjønneland A, Olsen A, Fortner RT, Kaaks R, Schulze MB, Panico S, Trichopoulou A, Dessinioti C, Niforou K, Sieri S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita B, Sandanger TM, Colorado-Yohar S, Sánchez MJ, Gil Majuelo L, Lujan-Barroso L, Ardanaz E, Merino S, Isaksson K, Butt S, Ljuslinder 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*. **2020** Jun 15;146(12):3267-3280.

7. Cervenka I, Rahmoun MA, **Mahamat-Saleh Y**, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Premenopausal Use of Progestogens and Cutaneous Melanoma Risk: A French Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*. **2019** Oct 29.

8. 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** Oct 1;145(7):1754-1767.

9. 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** Nov 15;143(10):2390-2399.

10. Savoye I, Cervenka I, **Mahamat-Saleh Y**, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Factors Associated with Sunbed use in Women: the E3N-SunExp Study. *Am J Health Behav*. **2018** Jan 1;42(1):85-98.

<u>Articles publiés dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Continuous Update Project of the World Cancer Research Fund (CUP-WCRF)</u>

1. Aune D, **Mahamat-Saleh Y**, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Pancreatology*. **2020** (in press)

2. Aune D, **Mahamat-Saleh Y**, Norat T, Riboli E. High body mass index and central adiposity is associated with increased risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* **2020** (in press)

3. Aune D, **Mahamat-Saleh Y**, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Pancreatology*. **2019** Dec;19(8):1009-1022.

4. Aune D, **Mahamat-Saleh Y**, Norat T, Riboli E. Authors' Reply: Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. **2019** Dec;34(12):1177-1178.

5. Aune D, **Mahamat-Saleh Y**, Norat T, Riboli E. Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of urinary incontinence: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BJOG*. **2019** Nov;126(12):1424-1433.

6. Aune D, **Mahamat-Saleh Y**, Norat T, Riboli E. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. **2018** Nov;33(11):1033-1047.

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

1. Deschasaux M, Huybrechts I, Chantal J, Hercberg S, Egnell M, Srour B, Kesse-Guyot E, Boutron,Ruault MC, Mancini FR, **Mahamat-Saleh Y** (EPIC coauthors) Otten J, B, Sundström B, Wareham NJ, Forouhi N, Vineis P, Tsilidis KK, Knuppel A, Papier K, Ferrari P, Riboli R, Gunter M, Touvier M. Association between the nutritional profile of foods underlying the front-of-pack label "Nutri-Score" and mortality: a cohort study in 10 European countries. *BMJ* **2020** Sep 16;370:m3173

2. Van Puyvelde H, Versele V, De Backer M, Casagrande C, Nicolas G, Clasen JL, Julián C, Skeie G, Chirlaque MD, **Mahamat-Saleh Y**, Amiano P, Pauwels S, Godderis L, Gunter M, Herck KV, Huybrechts I, and EPIC collaboratorsl. Methodological approaches to compile and validate a food composition database for methyl-group carriers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Food Chem*. **2020** Jun 2;330:127231.

3. Tahiri I, Garro-Aguilar Y, Cayssials V, Achaintre D, Mancini FR, **Mahamat-Saleh Y**, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Katzke V, Boeing H, Trichopoulou A, Karakatsani A, Valanou E, Palli D, Sieri S, Santucci de Magistris M, Tumino R, Macciotta A, Huybrechts I, Agudo A, Scalbert A, Zamora-Ros R. Urinary flavanone concentrations as biomarkers of dietary flavanone intakes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr*. **2020** Mar 28;123(6):691-698

4. Naudin S, Solans Margalef M, Saberi Hosnijeh F, Nieters A, Kyrø C, Tjønneland A, Dahm CC, Overvad K, **Mahamat-Saleh Y**, Besson C, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Canzian F, Schulze MB, Peppa E, Karakatsani A, Trichopoulou A, Sieri S, Masala G, Panico S, Tumino R, Ricceri F, Chen SLF, Barroso LL, Huerta JM, Sánchez MJ, Ardanaz E, Menéndez V, Amiano Exezarreta P, Spaeth F, Jerkeman M, Jirstom K, Schmidt JA, Aune D, Weiderpass E, Riboli E, Vermeulen R, Casabonne D, Gunter M, Brennan P, Ferrari P. Healthy lifestyle and the risk of lymphoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. **2020** Mar 16.

5. Solans M, Benavente Y, Saez M, Agudo A, Jakszyn P, Naudin S, Hosnijeh FS, Gunter M, Huybrechts I, Ferrari P, Besson C, **Mahamat-Saleh Y**, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Kaaks R, Boeing H, Lasheras C, Sánchez MJ, Amiano P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Schmidt JA, Vineis P, Riboli E, Trichopoulou A, Karakatsani A, Valanou E, Masala G, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Skeie G, Weiderpass E, Jerkeman M, Dias JA, Späth F, Nilsson LM, Dahm CC, Overvad K, Petersen KEN, Tjønneland A, de Sanjose S, Vermeulen R, Nieters A, Casabonne D. Inflammatory potential of diet and risk of lymphoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Nutr*. **2020** Mar;59(2):813-823.

6. Gibbs DC, Song M, McCullough ML, Um CY, Bostick RM, Wu K, Flanders WD, Giovannucci E, Jenab M, Brustad M, Tjønneland A, Perez-Cornago A, Trichopoulou A, Tsilidis KK, Hultdin J, Barricarte Gurrea A, Bueno-de-Mesquita B, **Mahamat-Saleh Y**, Kühn T, Gunter MJ, Weiderpass E, Fedirko V. Association of Circulating Vitamin D With Colorectal Cancer Depends on Vitamin D-Binding Protein Isoforms: A Pooled, Nested, Case-Control Study. *JNCI Cancer Spectr*. **2020** Feb;4(1):pkz083.

7. Harms LM, Scalbert A, Zamora-Ros R, Rinaldi S, Jenab M, Murphy N, Achaintre D, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Romana Mancini F, **Mahamat-Saleh Y**, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Katzke V, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Palli D, Panico S, Sieri S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen RCH, Weiderpass E, Nøst TH, Lasheras C, Rodríguez-Barranco M, Huerta JM, Barricarte A, Dorronsoro M, Hultdin J, Schmidt JA, Gunter M, Riboli E, Aleksandrova K. Plasma polyphenols associated with lower high-sensitivity C-reactive protein concentrations: a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Br J Nutr*. **2020** Jan 28;123(2):198-208.

8. Jakszyn P, Cayssials V, Buckland G, Perez-Cornago A, Weiderpass E, Boeing H, Bergmann MM, Vulcan A, Ohlsson B, Masala G, Cross AJ, Riboli E, Ricceri F, Dahm CC, Nyvang D, Katzke VA, Kühn T, Kyrø C, Tjønneland A, Ward HA, Tsilidis KK, Skeie G, Sieri S, Sanchez MJ, Huerta JM, Amiano P, Lasheras C, Ardanaz E, **Mahamat-Saleh Y**, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, Panico S, Peppa E, Trichopoulou A, Karakatsani A, Tumino R, Vermeulen R, Jenab M, Gunter M, Agudo A. Inflammatory potential of the diet and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. **2020** Jan 16.

9. Wedekind R, Keski-Rahkonen P, Robinot N, Viallon V, Ferrari P, Engel E, Boutron-Ruault MC, **Mahamat-Saleh Y**, Mancini FR, Kühn T, Johnson T, Boeing H, Bergmann M, Karakatsani A, Trichopoulou A, Peppa H, Agnoli C, Santucci de Magistris M, Palli D, Sacerdote C, Tumino R, Gunter MJ, Huybrechts I, Scalbert A. Syringol metabolites as new biomarkers for smoked meat intake. *Am J Clin Nutr*. **2019** Dec 1;110(6):1424-1433.

10. Zamora-Ros R, Alghamdi MA, Cayssials V, Franceschi S, Almquist M, Hennings J, Sandström M, Tsilidis KK, Weiderpass E, Boutron-Ruault MC, Hammer Bech B, Overvad K, Tjønneland A, Petersen KEN, Mancini FR, **Mahamat-Saleh Y**, Bonnet F, Kühn T, Fortner RT, Boeing H, Trichopoulou A, Bamia C, Martimianaki G, Masala G, Grioni S, Panico S, Tumino R, Fasanelli F, Skeie G, Braaten T, Lasheras C, Salamanca-Fernández E, Amiano P, Chirlaque MD, Barricarte A, Manjer J, Wallström P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Khaw KT, Wareham NJ, Schmidt JA, Aune D, Byrnes G, Scalbert A, Agudo A, Rinaldi S. Coffee and tea drinking in relation to the risk of differentiated thyroid carcinoma: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Nutr*. **2019** Dec;58(8):3303-3312.

11. Rothwell JA, Keski-Rahkonen P, Robinot N, Assi N, Casagrande C, Jenab M, Ferrari P, Boutron-Ruault MC, **Mahamat-Saleh Y**, Mancini FR, Boeing H, Katzke V, Kühn T, Niforou K, Trichopoulou A, Valanou E, Krogh V, Mattiello A, Palli D, Sacerdote C, Tumino R, Scalbert A. A Metabolomic Study of Biomarkers of Habitual Coffee Intake in Four European Countries. *Mol Nutr Food Res*. **2019** Nov;63(22):e1900659.

12. Solans M, Benavente Y, Saez M, Agudo A, Naudin S, Hosnijeh FS, Noh H, Freisling H, Ferrari P, Besson C, **Mahamat-Saleh Y**, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Kaaks R, Boeing H, Lasheras C, Rodríguez-Barranco M, Amiano P, Huerta JM, Barricarte A, Schmidt JA, Vineis P, Riboli E, Trichopoulou A, Bamia C, Peppa E, Masala G, Agnoli C, Tumino R,

Sacerdote C, Panico S, Skeie G, Weiderpass E, Jerkeman M, Ericson U, Späth F, Nilsson LM, Dahm CC, Overvad K, Bolvig AK, Tjønneland A, de Sanjose S, Buckland G, Vermeulen R, Nieters A, Casabonne D. Adherence to the mediterranean diet and lymphoma risk in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. **2019** Jul 1;145(1):122-131.

13. Garro-Aguilar Y, Cayssials V, Achaintre D, Boeing H, Mancini FR, **Mahamat-Saleh Y**, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Katzke V, Trichopoulou A, Karakatsani A, Thriskos P, Masala G, Grioni S, Santucci de Magistris M, Tumino R, Ricceri F, Huybrechts I, Agudo A, Scalbert A, Zamora-Ros R. Correlations between urinary concentrations and dietary intakes of flavonols in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Nutr*. **2019** May 22.

14. Bradbury KE, Appleby PN, Tipper SJ, Travis RC, Allen NE, Kvaskoff M, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Cervenka I, **Mahamat-Saleh Y**, Bonnet F, Kaaks R, Fortner RT, Boeing H, Trichopoulou A, La Vecchia C, Stratigos AJ, Palli D, Grioni S, Matullo G, Panico S, Tumino R, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Ghiasvand R, Veierød MB, Weiderpass E, Bonet C, Molina E, Huerta JM, Larrañaga N, Barricarte A, Merino S, Isaksson K, Stocks T, Ljuslinder I, Hemmingsson O, Wareham N, Khaw KT, Gunter MJ, Rinaldi S, Tsilidis KK, Aune D, Riboli E, Key TJ. Circulating insulin-like growth factor I in relation to melanoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. **2019** Mar 1;144(5):957-966.

15. Zamora-Ros R, Cayssials V, Jenab M, Rothwell JA, Fedirko V, Aleksandrova K, Tjønneland A, Kyrø C, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, **Mahamat-Saleh Y**, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Trichopoulou A, Valanou E, Vasilopoulou E, Masala G, Pala V, Panico S, Tumino R, Ricceri F, Weiderpass E, Lukic M, Sandanger TM, Lasheras C, Agudo A, Sánchez MJ, Amiano P, Navarro C, Ardanaz E, Sonestedt E, Ohlsson B, Nilsson LM, Rutegård M, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Khaw KT, Wareham NJ, Bradbury K, Freisling H, Romieu I, Cross AJ, Vineis P, Scalbert A. Dietary intake of total polyphenol and polyphenol classes and the risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Eur J Epidemiol*. **2018** Nov;33(11):1063-1075.

16. Deschasaux M, Huybrechts I, Murphy N, Julia C, Hercberg S, Srour B, Kesse-Guyot E, Latino-Martel P, Biessy C, Casagrande C, Jenab M, Ward H, Weiderpass E, Dahm CC, Overvad K, Kyrø C, Olsen A, Affret A, Boutron-Ruault MC, **Mahamat-Saleh Y**, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Schwingshackl L, Bamia C, Peppa E, Trichopoulou A, Masala G, Krogh V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Hjartåker A, Rylander C, Skeie G, Ramón Quirós J, Jakszyn P, Salamanca-Fernández E, Huerta JM, Ardanaz E, Amiano P, Ericson U, Sonestedt E, Huseinovic E, Johansson I, Khaw KT, Wareham N, Bradbury KE, Perez-Cornago A, Tsilidis KK, Ferrari P, Riboli E, Gunter MJ, Touvier M. Nutritional quality of food as represented by the FSAm-NPS nutrient profiling system underlying the Nutri-Score label and cancer risk in Europe: Results from the EPIC prospective cohort study. *PLoS Med*. 2**018** Sep;15(9):e1002651.

17. Landais E, Moskal A, Mullee A, Nicolas G, Gunter MJ, Huybrechts I, Overvad K, Roswall N, Affret A, Fagherazzi G, **Mahamat-Saleh Y**, Katzke V, Kühn T, La Vecchia C, Trichopoulou A, Valanou E, Saieva C, Santucci de Magistris M, Sieri S, Braaten T, Skeie G, Weiderpass E, Ardanaz E, Chirlaque MD, Garcia JR, Jakszyn P, Rodríguez-Barranco M, Brunkwall L, Huseinovic E, Nilsson L, Wallström P, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Aune D, Key T, Lentjes M, Riboli E, Slimani N, Freisling H. Coffee and Tea Consumption and the Contribution of Their Added Ingredients to Total Energy and

Nutrient Intakes in 10 European Countries: Benchmark Data from the Late 1990s. *Nutrients*. **2018** Jun 5;10(6).

2. Communications

a. Communications orales

- American Society for Nutrition Congress (Seattle), USA, May 30 – June 2, 2020 (Online)

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

- Rencontres scientifique du réseau doctoral de l'EHESP (Marseille), France, 3 mars 2020

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.

- Journée NACRe/Partenariat (Paris) France, 4 juin 2019

Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Savoye I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Adhérence au régime méditerranéen et risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N

- Population and health seminar, QIMR Berghofer Medical Research Institute (Brisbane) Australia, December 12th,2018

Mahamat-Saleh Y, Hughes MCB, Miura K, Von Schuckmann LA, Khosrotehrani K, Smithers BM, Green AC. Omega-3 and omega-6 fatty acids diet patterns by reduced rank regression and thickness of primary melanoma at diagnosis.

- European Congress of Epidemiology (Lyon), France, July 4-7th 2018

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.

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.

b. Communications scientifiques sous forme de présentation orale et poster (à venir)

- IXe Congrès International d'Epidémiologie (Adelf-Epiter) - Québec, congrès reporté en Janvier 2021

Mahamat-Saleh, Y; Cervenka I; Al Rahmoun M; Mancini, F. R; Gianluca Severi; Ghiasvand R; Veierod MB; Caini S; Palli D; [EPIC co-authors]; Weiderpass E; Boutron-Ruault MC Kvaskoff M;Consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés dans la cohorte européenne EPIC.

Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Savoye I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Adhérence au régime méditerranéen et risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N.

Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Cervenka I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. La consommation de compléments en antioxydants influence-t-elle le risque de carcinomes cutanés.

- Society for Epidemiology Research (Boston), USA, December 15-18th, 2020

Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al-Rahmoun M, Mancini FR, Severi G, Ghiasvand R, Veierod MB3, Caini S, Palli D, Botteri E, Sacerdote C, Ricceri F, Trichopoulou A, Peppa E, La Vecchia C, Overvad K, Dahm CC, Olsen A, Tjønneland A, Perez-Cornago A, Jakszyn P, Grioni S, Schulze MB, Skeie G, Lasheras C, Colorado-Yohar S, Rodríguez-Barranco M, Kühn T, Katzke VA, Amiano P, Tumino R, Panico S, Ezponda A, Sonestedt E, Scalbert A, Weiderpass E, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M; Citrus intake and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition cohort.

Mahamat-Saleh, Y; Aune D ; Schlesinger S; Circulating 25-hydroxyvitamin D level, vitamin D intake, and risk of skin cancers: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies

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

c. Participation à des communications en tant que co-auteur

Communications scientifiques sous forme de présentation orale

- IIIe International Conference on Food Bioactives & Health (FBH2020)

Garro-Aguilar Y, Cayssials V, Achaintre D, Boeing H, Mancini FR, **Mahamat-Saleh Y**, Boutron-Ruault MC, Kühn T, Katzke V, Trichopoulou A, Karakatsani A, Thriskos P, Masala G, Grioni S, Santucci de Magistris M, Tumino R, Ricceri F, Huybrechts I, Agudo A, Scalbert A, Zamora-Ros R. Urinary biomarkers of flavanone and flavonol intakes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

- Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive (Paris), France, mars 2020

Dong C, **Mahamat-Saleh Y**, Racine A, Jantchou P, [EPIC co-authors], Carbonnel F, Boutron-Ruault M.C. Consommation de protéines et risque de maladie inflammatoire chronique intestinale dans la cohorte européenne EPIC-IBD

- 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, July 4-7th, 2018

Cervenka I, **Mahamat-Saleh Y**, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Caini S, Palli D, Ghiasvand R, Veierod 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

- IXe World Congress of Melanoma (Brisbane) Australia, October 20th, 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 nævi and cancer risk: A prospective cohort study in French women.

- 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), USA, June 17-21, 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 cutanenous melanoma risk: A French prospective cohort study.

- European Congress of Epidemiology (Lyon), France, July 4-7th, 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.

- IXe World Congress of Melanoma (Brisbane), Australia, October 20, 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 nævi in women

3. Vulgarisation des travaux de thèse

Mes travaux de thèse ont donné lieu à des publications adaptées au grand public dans les medias.

- Univadis : « Une forte adhésion à une alimentation méditerranéenne pourrait réduire le risque de cancers cutanés » Publié par Nathalie Barrès, 2019; https://www.univadis.fr/viewarticle/une-forte-adhesion-a-une-alimentation-mediterraneenne-pourrait-reduire-le-risque-de-cancers-cutanes-689579

- Oncology Nurse Advisor « Does Adhering to the Mediterranean Diet Lower the Risk of Skin Cancer? » Publié par Tom Greenhalgh, 2019;

- Shape Magazine « Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women » Publié par Marnie Schwartz, 2020

- Consumer Report « Protect Yourself From Skin Cancer : Whenever and wherever you're outdoors, safeguarding your skin is a priority » Publié par Sally Wadyka, 2019; https://www.consumerreports.org/cancer/protect-yourself-from-skin-cancer/

4. Séjours de recherche à l'étranger en lien avec le travail doctoral

- Stage doctoral, **German Diabetes Center Düsseldorf** - Institute for Biometrics and Epidemiology, Düsseldorf, Allemagne, (Juillet-Septembre 2019)

Sujet: « Circulating 25-hydroxyvitamin D level, vitamin D intake, and risk of skin cancers: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies »

- Stage doctoral, **QIMR Berghofer Medical Research Institute**, Brisbane, Australie (Octobre-Décembre 2018)

Sujet: « Omega-3 dietary pattern and survival among high-risk primary melanoma patients»

5. Encadrement d'étudiants

Dr Catherine DONG, Gastro-entérologue et hépatologue: stage de Master 2 de Santé publique, option recherche clinique, Faculté de Médecine de Université de Paris-Sud, Paris Saclay.

« Consommation de protéines et risque de maladie inflammatoire chronique intestinale dans la cohorte européenne EPIC-IBD »

6. Activités d'enseignement pendant le doctorat

Chargé de TD et de TP en Epidémiologie et Probabilité/Statistique, Master 1 « Santé Publique, parcours Epidémiologie » à la Faculté de Médecine de Université de Paris-Sud, Paris Saclay (2018 – 2020)

Moniteur en Biostatistique sur le MOOC de l'Université de Paris-Saclay : Introduction à la statistique avec R

7. Réponse à des appels à projets (financés)

- Institut National du Cancer – INCa Appel à projets 2019.

Institut National du Cancer (458 k€): *Influence of vitamin D on melanoma risk and survival in the European EPIC cohort (MELVITAD). Rôle: Chef de projet (PI: M. Kvaskoff)*

- Réseau doctoral en santé publique piloté par l'École des hautes études en santé publique

Financement de séjour de thèse à Brisbane, en Australie (3k€)

Financement de déplacements de congrès et séminaire, à Boston et Seattle, Aux Etats-Unis (1,4k€)

TABLE DES MATIERES

RESUME ... 3
ABSTRACT ... 4
REMERCIEMENTS ... 5
VALORISATION SCIENTIFIQUE ... 8
1. Publications ... 8
2. Communications ... 13
3. Vulgarisation des travaux de thèse ... 15
4. Séjours de recherche à l'étranger en lien avec le travail doctoral ... 16
5. Encadrement d'étudiants ... 16
6. Activités d'enseignement pendant le doctorat ... 16
7. Réponse à des appels à projets (financés) ... 16
TABLE DES MATIERES ... 17
LISTE DES TABLEAUX ... 22
LISTE DES FIGURES ... 24
LISTE DES ABREVIATIONS ... 26
CHAPITRE I : INTRODUCTION ... 30
1. LES CANCERS DE LA PEAU ... 30
1.1 Organisation et fonction de la peau ... 30
1.2 Processus de synthèse de la mélanine ... 33
1.3 Cancers cutanés ... 35
1.3.1 Mélanome cutané ... 36
1.3.1.1 Définition ... 36
1.3.1.2 Classification histologique ... 37
1.3.1.3 Facteurs pronostiques et classification ... 38
1.3.1.4 Traitements disponibles ... 43
1.3.2 Carcinomes cutanés ... 44
1.3.2.1 Classification histologique et facteurs pronostiques ... 45
1.3.2.2 Traitements des carcinomes cutanés ... 48
1.3.3 Autres cancers cutanés ... 49
1.4 Mécanismes généraux de la carcinogenèse cutanée ... 49
2. Epidémiologie des cancers cutanés ... 52
2.1 Mélanome ... 52
2.1.1 Monde ... 52
2.1.2 Europe ... 58
2.1.3 France ... 61
2.2 Carcinomes cutanés ... 64
2.2.1 Monde ... 64
2.2.2 Europe ... 65
2.2.3 France ... 67
3. Facteurs de risque des cancers cutanés ... 68
3.1 Facteurs pigmentaires ... 68
3.2 Facteurs environnementaux ... 70
3.3 Autres facteurs de risque potentiels ... 73
4. Nutrition et cancers cutanés ... 75
4.1 Etat de l'art des relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés 75
4.1.1 Antioxydants ... 75
4.1.1.1 Antioxydants alimentaires ... 76
4.1.1.2 Compléments alimentaires ... 78
4.1.2 Agrumes et cancers cutanés ... 79
4.1.3 Alcool ... 80
4.1.3.1 Generalités ... 80
4.1.3.2 Alcool et risque de cancers cutanés ... 82

4.1.4 Acides gras oméga-3 et oméga-6 ... 83
4.1.4.1 Classe et source des acides gras oméga-3 et oméga-6 ... 83
4.1.4.2 Acides gras omega-3 et 6 et cancers cutanés ... 84
4.1.5 Vitamine D et cancers cutanés ... 85
4.1.5.1 Synthèse et sources de vitamine D ... 85
4.1.5.2 Rôle de la vitamine D ... 87
4.1.5.3 Controverse du rôle de la vitamine D sur le risque de cancers cutanés ... 87
4.2 Limite des études précédentes ... 88
4.2.1 Antioxydants alimentaires et complémentaires ... 88
4.2.2 Agrumes ... 88
4.2.3 Alcool ... 89
4.2.4 Acides gras omega-3 et 6 ... 89
4.2.5 Vitamine D ... 90
4.3 Resumé ... 91
CHAPITRE II : JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL DOCTORAL ... 92
CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES ... 94
1. LA COHORTE E3N ... 94
1.1 Présentation de la cohorte E3N et objectifs de l'étude ... 94
1.1.1 Inclusion des participantes ... 95
1.1.2 Suivi des participantes ... 95
1.1.3 Données biologiques ... 96
1.1.4 Données de la MGEN ... 98
1.1.5 Cohorte E4N, futur d'E3N ... 98
1.2 Identification des cas de cancers cutanés ... 98
1.2.1 Sources d'information sur les cas ... 98
1.2.2 Classification des cancers cutanés ... 99
1.3 DONNEES D'EXPOSITION ... 99
1.3.1 Données alimentaires ... 99
1.3.2 Compléments alimentaires ... 102
1.3.3 DONNEES NON-ALIMENTAIRES ... 103
1.4 E3N-SunExp : Etude cas-témoin nichée dans la cohorte E3N ... 107
2. LA COHORTE EPIC ... 112
2.1 Présentation générale ... 112
2.2 Identification des cas de cancers cutanés ... 116
2.3 Données alimentaires ... 116
2.4 Autres expositions recueillies ... 117
2.5 Échantillons biologiques ... 118
3. PRIMARY MELANOMA PROJECT (PMP) – Etude sur des patients atteints de mélanome dans l'Etat du Queensland, en Australie ... 119
3.1 Présentation générale et inclusion des patients éligibles ... 119
3.2 Données collectées ... 120
3.2.1 Mélanome primaire ... 120
3.2.2 Données personnelles ... 120
3.2.3 Données alimentaires ... 121
4. ANALYSES STATISTIQUES ... 122
4.1 Analyses descriptives ... 122
4.2 Analyses de risque ... 122
4.2.1 Modèle de Cox : Etudes de cohorte (E3N et EPIC) ... 122
4.2.2 Régression logistique conditionnelle : Etude cas témoin nichée (E3N Sun-Exp) 127
4.2.3 Régression de Poisson ... 128
4.2.4 Régression à rang réduit : Méthode d'identification de profils alimentaires ... 129
4.2.5 Meta-analyses ... 130
4.2.5.1 Estimation de l'effet global ... 131
4.2.5.2 Biais de publication ... 132
4.2.5.3 Méta-analyse dose-réponse ... 133

4.2.5.4 Régression polynomiale et splines cubiques restreintes 133
CHAPITRE IV : ALIMENTATION RICHE EN ANTIOXYDANTS 135
Sous-objectif 1 : Adhésion au régime méditerranéen et risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N 135
1. CONTEXTE 135
2. MATERIEL ET METHODES 136
2.1 Populations d'analyse 136
2.2 Le score méditerranéen 137
2.3 Analyses statistiques 138
3. RESULTATS 140
3.1 Description de la population d'étude 140
3.2 Adhésion au régime méditerranéen et risque de cancers cutanés 144
3.3 Analyses de sensibilité 150
4. DISCUSSION 150
4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature 151
4.2 Hypothèses mécanistiques 152
4.3 Forces et limites 154
4.3.1 Forces 154
4.3.2 Limites 154
5. Conclusion 156
Sous-objectif 2 : Influence de la prise de compléments alimentaires en antioxydants et risque de carcinomes cutanés dans la cohorte E3N 157
1. CONTEXTE 157
2. MATERIELS ET METHODES 158
2.1 Populations d'analyse 158
2.2 Mesures d'exposition 159
2.3 Analyses statistiques 159
3. RESULTATS 161
3.1 Description de la population d'étude 161
3.2 Compléments alimentaires en antioxydants et risque de cancers cutanés 164
3.2.1 Compléments alimentaires 164
3.2.2 Consommation totale en nutriments 167
3.2.3 Analyses selon le site anatomique de la tumeur 169
3.2.4 Analyses d'interaction 171
4. DISCUSSION 173
4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature 173
4.1.1 Bêta-carotène 173
4.1.2 Vitamine A 174
4.1.3 Vitamine C 175
4.1.4 Vitamine E 176
4.2 Comment les antioxidants pourraient accélérer l'apparition de cancers ? 177
4.3 Forces et limites de l'étude 178
4.3.1 Forces 178
4.3.2 Limites 179
5. Conclusion 179
CHAPITRE V : CONSOMMATION D'AGRUMES ET RISQUE DE CANCERS CUTANES DANS LA COHORTE EPIC 181
1. CONTEXTE 181
2. MATERIEL ET METHODES 182
2.1 Populations d'analyse 182
2.2 Consommation d'agrumes 183
2.3 Analyses statistiques 183
3. RESULTATS 185
3.1 Description de la population d'étude 185
3.2 Consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés 189

3.2.1 Principaux résultats 189
3.2.2 Analyses stratifiées 193
3.2.3 Analyses de sensibilité 193
4. DISCUSSION 200
4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature 200
4.2 Hypothèses mécanistiques 201
4.2.1 Mécanismes biologiques 201
4.2.2 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion des furocoumarines 203
4.3 Forces et limites de l'étude 205
4.3.1 Forces 205
4.3.2 Limites 206
5. Conclusion 207
CHAPITRE VI : INFLUENCE DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL SUR LE RISQUE DE CANCERS CUTANES DANS LA COHORTE EPIC 208
1. CONTEXTE 208
2. MATERIEL ET METHODES 209
2.1 Populations d'analyse 209
2.2 Mesures d'exposition 209
2.3 Analyses statistiques 210
3. RESULTATS 211
3.1 Description de la population d'étude 211
[1]Les valeurs indiquées sont les moyennes ± l'écart-type. 215
3.2 Consommation d'alcool et risque de cancers cutanés 216
3.2.1 Consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie 216
3.2.2 Consommation de différents type d'alcool 218
3.2.3 Consommation d'alcool à différents âges 221
3.2.4 Analyses en sous-groupes : par pays, par site et type de la tumeur 221
4. DISCUSSION 222
4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature 222
4.2 Hypothèses mécanistiques 225
4.3 Forces et limites de l'étude 226
5. Conclusion 227
CHAPITRE VII : ALIMENTATION RICHE EN ACIDES GRAS OMEGA-3 ET 6 ET EPAISSEUR DU MELANOME DANS L'ETUDE PMP 228
1. CONTEXTE 228
2. MATERIELS ET METHODES 230
2.1 Populations d'analyse 230
2.2 Mesures d'exposition 230
2.3 Profils alimentaires 230
2.4 Analyses statistique 231
3. RESULTATS 232
3.1 Description de la population d'étude 232
3.2 Profil alimentaire et épaisseur du mélanome 234
3.3 Analyses de sensibilité 238
4. DISCUSSION 239
4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature 239
4.2 Forces et limites de l'étude 241
4.2.1 Force 241
4.2.2 Limites 241
5. Conclusion 241
CHAPITRE VIII: INFLUENCE DE LA VITAMINE D SUR LE RISQUE DE CANCERS CUTANES : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET META-ANALYSE DES ETUDES PROSPECTIVES 242
1. CONTEXTE 242
2. MATERIELS ET METHODES 244

2.1 Cadre de recherche 244
2.2 Stratégie de recherche 244
2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion 245
2.4 Recueil des données 246
2.5 Evaluation de la qualité des études incluses 247
2.6 Analyses statistiques 247
3. RESULTATS 249
3.1 Taux circulants de vitamine D 252
3.1.1 Mélanome 252
3.1.2 Carcinomes cutanés 254
3.2 Vitamine D alimentaire et complémentaire 259
3.2.1 Mélanome 259
3.2.2 Carcinomes cutanés 262
3.3 Analyses en sous-groupes 264
3.3.1 Mélanome 264
3.3.2 Carcinomes cutanés 264
4. DISCUSSION 268
4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature 268
4.2 Hypothèses mécanistiques 270
4.3 Forces et limites de la méta-analyse 272
4.3.1 Forces 272
4.3.2 Limites 272
5. Conclusion 273
CHAPITRE IX: SYNTHESE ET CONCLUSION GENERALE 274
1. SYNTHESE ET DISCUSSION DES PRINCIPAUX RESULTATS 274
2. IMPLICATIONS EN TERMES DE SANTE PUBLIQUE 279
ANNEXES 282
REFERENCES 445

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Association entre l'épaisseur de la tumeur et la survie de mélanome à 5 ans (15,16) 39
Tableau 2 : Association entre l'indice Clark et la survie de mélanome à 5 et 10 ans (16,21,22) 39
Tableau 3 : Correspondance entre classification TNM (8ème édition) et stade UICC. Source : American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8ème édition) 41
Tableau 4 : Classification TNM du mélanome cutané. Source : American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8ème édition) 41
Tableau 5a : Codes morphologiques des mélanomes cutanés selon la CIM-O-3 43
Tableau 6 : Code de comportement évolutif selon la CIM-O-3 43
Tableau 7 : Facteurs pronostiques pour le CBC 46
Tableau 8 : Facteurs pronostiques du CSC 48
Tableau 9 : Évolution de l'incidence des CBC et CSC par sexe entre 1983 et 2002 67
Tableau 10 : Valeurs indicatives de la teneur en vitamine D de plusieurs aliments d'après les données du CIQUAL Source : CIQUAL 2013 (311). 86
Tableau 11 : Taux de réponse aux différents questionnaires de l'étude E3N 95
Tableau 12 : Description de caractéristique des participants recrutés par centre EPIC 114
Tableau 13 : Création du score d'adhésion au régime méditerranéen 138
Tableau 14 : Caractéristiques de la population d'étude selon le score d'adhésion au RM, cohorte E3N (N=67 332) 141
Tableau 15 : Groupes d'aliments et nutriments contenus dans le score d'adhésion au RM selon les catégories du score, cohorte E3N (N=67 332)[1] 143
Tableau 16 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre score d'adhésion au RM et risque de cancers cutanés, cohorte E3N (N=67 332) 145
Tableau 17 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre groupes d'aliments composant le RM et risque de cancers cutanés, cohorte E3N (N=67 332) 146
Tableau 18 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre score d'adhésion au RM et risque de mélanome selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (N=67 332)[1] 147
Tableau 19 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) pour une augmentation du score d'adhésion au RM en relation avec le risque de cancers cutanés selon les caractéristiques de la population, cohorte E3N (N=67 332)[1] 148
Tableau 20 : Caractéristiques des participantes selon la consommation de compléments alimentaires en différents nutriments, cohorte E3N (N=63 063) 162
Tableau 21 : Description de la consommation de compléments alimentaires en différents nutriments (en 1995) et de la consommation alimentaire de ces nutriments selon le type de cancer cutané, cohorte E3N (N=63 063) 163
Tableau 22 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de compléments alimentaires en nutriments antioxydants et risque de carcinomes cutanés, cohorte E3N (N=63 063) 166
Tableau 23 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation totale en antioxydants et risque de carcinomes cutanés, cohorte E3N (N= 59 307)* . 168
Tableau 24 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de compléments alimentaires et risque de carcinomes cutanés, selon la localisation des tumeurs, cohorte E3N (N=63 060)[1] 170
Tableau 25 : Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de compléments alimentaires et risque de carcinomes cutanés selon les apports alimentaires en nutriments, cohorte E3N (N= 59 307)[1] 172
Tableau 26 : Caractéristiques générales des participants par pays, cohorte EPIC (n=476 160) 186
Tableau 27 : Caractéristiques de la population d'étude selon les quartiles de consommation d'agrumes (fruits frais et jus), cohorte EPIC (n=270 112) 187
Tableau 28 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes (fruits frais et jus) et risque de cancers cutanés, cohorte EPIC (n=270 112) 190

Tableau 29 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes fruits frais et risque de cancers cutanés, cohorte EPIC (n=270 112) 191
Tableau 30 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de jus d'agrumes et risque de cancers cutanés, cohorte EPIC (n=270 112)..... 192
Tableau 31 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés selon le nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été, cohorte EPIC (n=264 507)[1] 194
Tableau 32 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés par pays, cohorte EPIC (n=270 112)..... 196
Tableau 33 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés selon la localisation de la tumeur, cohorte EPIC (n=270 112)[1] 197
Tableau 34 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de mélanome selon le type histologique de la tumeur, cohorte EPIC (n=270,105)[1] 199
Tableau 35 : Caractéristiques générales des participants, par pays, cohorte EPIC (n=450 112)..... 212
Tableau 36 : Caractéristiques de la population d'étude selon les catégories de consommation d'alcool, cohorte EPIC (n= 450 112) 213
Tableau 37 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et risque de cancers cutanés, par sexe, cohorte EPIC (n= 450 112)[1] 217
Tableau 38 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de différents type d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et risque de cancers cutanés, par sexe, cohorte EPIC (n = 450 112)[1] 219
Tableau 39 : Caractéristiques des patients et des tumeurs à l'inclusion selon l'épaisseur du mélanome primaire, PMP (n= 634)..... 233
Tableau 40 : Variation expliquée (%) par les apports en acides gras et groupes d'aliments pour chaque profil alimentaire, obtenue à l'aide de la régression à rang réduit et coefficients de corrélation entre les profils alimentaires et les acides gras 236
Tableau 41 : Groupes d'aliments associés aux profils alimentaires identifiés par la régression à rang réduit..... 237
Tableau 42 : Prevalence Ratio (PR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre les profils alimentaires obtenus à l'aide du RRR et l'épaisseur du mélanome >2mm..... 237
Tableau 43 : Jugement sur le risque de biais pour chaque étude incluse dans cette méta-analyse en utilisant le manuel ROBINS-I 251
Tableau 44 : Analyses poolées de l'association entre l'exposition à la vitamine D et risque de cancers cutanés : méta-analyse de type dose-réponse et exposition plus élevée vs. plus faible..... 257
Tableau 45 : Analyses en sous-groupes de l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés 266

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coupe transversale de la peau 30
Figure 2 : Coupe transversale de l'épiderme 31
Figure 3 : Structure du derme 33
Figure 4 : Diffusion de la mélanine dans l'épiderme 34
Figure 5 : Les étapes de la synthèse de la mélanine 35
Figure 6 : Représentation des différentes cellules pouvant évoluer en cancer cutané Source: National Cancer Institute. Anatomy of the skin 36
Figure 7 : La règle ABCDE pour identifier un mélanome 37
Figure 8 : Les différents types de mélanome 38
Figure 9 : Courbes de survie de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) comparant (a) les stades I et II, (b) les stades III (28) 42
Figure 10 : Taux d'incidence du mélanome dans le monde en 2018 Source : Globocan 2018 (43) 52
Figure 11 : Incidence du mélanome standardisée sur l'âge de la population mondiale par sexe, en 2018 Source : Réalisé à partir des données de GLOBOCAN du CIRC 2018 (43) 53
Figure 12 : Taux de mortalité du mélanome dans le monde en 2018 Source : GLOBOCAN 2018 (43) 54
Figure 13 : Mortalité du mélanome standardisée sur l'âge de la population mondiale par sexe, en 2018 Source : réalisé à partir des données de GLOBOCAN du CIRC 2018 (43) 54
Figure 14 : Evolution des taux d'incidence ajustés sur l'âge selon le sexe de 1970 à 2007 Source : Schadendorf et al. 2018 (54) 55
Figure 15 : Évolution de l'incidence du mélanome dans huit pays industrialisés de 1982 à 2015 Source : Olsen et al. 2018 (55) 56
Figure 16 : Évolution de l'incidence du mélanome en Australie, Nouvelle-Zélande et Danemark par tranche d'âge de 1982 à 2015 Source : Olsen et al. 2018 (55) 57
Figure 17 : Évolution de l'incidence du mélanome chez les femmes et chez les hommes enregistrée par les registres européens Source : GLOBOCAN CIRC (64) 60
Figure 18 : Évolution de la survie à 5 ans après mélanome standardisée sur l'âge de 1999 à 2007 Source : Crocetti et al. 2015 (60) 60
Figure 19 : Incidence et mortalité par mélanome cutané par âge et par sexe en France en 2012 61
Figure 20 : Evolution des taux d'incidence et de mortalité (standardisés sur la population mondiale) du mélanome cutané de 1980 à 2012 selon le sexe Source : INCa, Les cancers en France, édition 2017 (65,66) 62
Figure 21 : Taux d'incidence en France par âge selon l'année 63
Figure 22 : Taux de mortalité en France par âge selon l'année 63
Figure 23 : Incidence du CBC, standardisée sur l'âge de la population mondiale, chez les hommes en Europe au cours du temps 66
Figure 24 : L'incidence du CSC, standardisée sur l'âge de la population mondiale, chez les hommes en Europe au cours du temps 66
Figure 25 : Tendances de la consommation d'alcool par habitant enregistrée chez les adultes dans certains pays du monde 81
Figure 26 : Schéma général de la synthèse des acides gras polyinsaturés à longue chaîne à partir des AGPI essentiels précurseurs (286) 83
Figure 27 : Métabolisme de la vitamine D et effets sur la santé Source : Deeb et al 2007 (310), Nature Publishing Group 85
Figure 28 : Chronologie des questionnaires E3N et des différentes données recueillies 97
Figure 29 : Exemple de page de la partie quantitative du questionnaire alimentaire Q8 100
Figure 30 : Exemple de page de la partie qualitative du questionnaire alimentaire Q8 101
Figure 31 : Question spécifique sur la consommation de compléments alimentaires dans le questionnaire envoyé en 2002 (Q8) 103
Figure 32 : Dose journalière moyenne de rayonnement solaire perçue au printemps et en été par département français dans la cohorte E3N (kJ/m2/jour) 104
Figure 33 : Un extrait du questionnaire envoyé aux participantes de l'étude E3N-SunExp 111
Figure 34 : Carte des centres EPIC 112

Figure 35 : Différentes approches pour identifier les profils alimentaires dans les études observationnelles 130
Figure 36 : Effet des antioxydants alimentaires sur les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) Source : Chandel & Tuveson 2014 (324) 178
Figure 37 : Voies d'absorption des furocoumarines alimentaires et leur circulation entre le foie et l'intestin (516)..... 205
Figure 38 : Résultats de la méta-analyse sur les taux sériques de vitamine D et risque de cancers cutanés (concentration la plus élevée vs. la plus faible)..... 243
Figure 39 : Diagramme du processus de sélection des articles (PRISMA) 250
Figure 40 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation du taux de 25(OH) D de 30 nmol/L et risque de mélanome 252
Figure 41 : Taux circulants de vitamine D et risque de mélanome : dose-réponse non linéaire 253
Figure 42 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation du taux de 25(OH) D de 30 nmol/L et risque de carcinomes cutanés..... 254
Figure 43 : Taux circulants de vitamine D et risque de carcinomes cutnaés : dose-réponse non linéaire 255
Figure 44 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation du taux de 25(OH) D de 30 nmol/L et risque de CBC et de CSC..... 256
Figure 45 : Taux circulants de vitamine D et risque de CBC: dose-réponse non linéaire..... 258
Figure 46 : Taux circulants de vitamine D et risque de CSC : dose-réponse non linéaire 259
Figure 47 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation des apports en vitamine D de 100 UI/jour et risque de mélanome 260
Figure 48 : Apports en vitamine D (alimentaires et complémentaires) et risque de mélanome : dose-réponse non linéaire..... 261
Figure 49 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation des apports en vitamine D (alimentaires, complémentaires, totaux) de 100 UI/jour et risque de CBC..... 262
Figure 50 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation des apports en vitamine D (alimentaires, complémentaires, totaux) de 100 UI/jour et risque de CSC 263

LISTE DES ABREVIATIONS

8-MOP : 8-methoxypsoralène (encore appelé méthoxalène),

25 (OH) : 25-hydroxyvitamine D

AA : Acide arachidonique ou *Arachidonic acid*

ABCDE : A = asymétrie ; B = bord ; C = couleur ; D = diamètre ; E = évolutivité

ACP : Analyse en composantes principales

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALA : Acide α-linolénique ou α-Linolenic acid

ALM : Mélanome acro-lentigineux ou *Acral-Lentiginous Melanoma*

AICR: *American Institute for Cancer Research*

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

BMB : Banque de matériel biologique

BRAF : *B-rapid accelerated fibrosarcoma*

CCM : Carcinome à cellules de Merkel

CBC : Carcinome basocellulaire

CESP : Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations

CIQUAL : Centre d'information sur la qualité des aliments

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, Dixième Edition

CIM-11 : Classification Internationale des Maladies, Onzième Edition

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

CIM-O-3: Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, Troisième Edition

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSC : Carcinome spinocellulaire

CUP-WCRF: *Continuous Update Project of the World Cancer Research Fund*

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

DHA : Acide docosahexaénoïque ou *Docosahexaenoic acid*

DGLA : Acide dihomo-Ɣ-linoléique ou *Dihomo-γ-linolenic acid*

DIM : Départements de l'Information Médicale

DRO : Dérivés réactifs de l'oxygène

DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine

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

E4N : Etude épidémiologique auprès des enfants des femmes E3N

EPA : Acide eicosapentaénoïque ou *Eicosapentaenoic acid*

EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*

FFQ : *Food Frequency Questionnaire*

Francim : France cancer incidence et mortalité

GLA : Acide Ɣ-linoléique *ou γ-linolenic acid*

HCL: Hospices Civils de Lyon

HPFS: *Health Professionnals' Follow-up Study*

HR: *Hazard ratio*

IC : Intervalle de confiance

IGN : Institut national de l'information géographique et forestière

IMC : Indice de masse corporelle

INCa : Institut National du Cancer

INCA : Etude Individuelle Nationale de Consommation Alimentaire

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

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

IPS : Indice de protection solaire

LA : Acide linoléique ou *Linoleic acid*

LDH : Lactate Déshydrogénase

LMM : Mélanome sur lentigo malin (ou mélanosme de Dubreuilh) ou *Lentigo Maligna Melanoma*

MAPK: *Mitogen-activated protein kinase*

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MEK: *Mitogen-activated protein kinase kinase*

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

MGEN : Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

NADP: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NHS: *Nurses' Health Study*

NM : Mélanome nodulaire ou *Nodular Melanoma*

ROBIN-I : *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* ou Risque de biais dans les études non randomisées d'interventions

NUTTAB: *Nutrient Tables for use in Australia called also the Australian Food Composition Database*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : *Odds ratio*

P-tendance : P-valeur de tendance

P-hétérogénéité : P-valeur d'hétérogénéité

P-interaction : P-valeur d'interaction

PDT: *Photodynamic therapy*

PMP*: Primary Melanome Project*

PNNS: Programme national nutrition santé

PR : *Prevalence Ratios*

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

PUVA: Puvathérapie (Psoralène + UVA)

QIMRB: *Queensland Institute of Medical Research Berghofer*

QUOROM: *Quality Of Reporting Of Meta-analysis*

RGC : Répertoire Géographique des Comtés

RM : Régime Méditerranéen

ROS : *Reactive oxygen species*

RR: Risque Relatif

RRR : Régression à rang réduit ou *Reduced Rank Regression*

SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

SD : *Standard Deviation*

SK : Sarcome de Kaposi

SNP : polymorphismes nucléotidique ou *single-nucleotide polymorphism*

SoDa : Solar radiation Data

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

SU.VI.MAX : SUpplémentation en VItamines et Minéraux AntioXydants

TNM: *Tumor, Nodes, Metastasis*

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UI : Unité internationale

UV : Ultraviolet

VDR : Récepteur de la vitamine D ou *vitamin D receptor*

WCRF: *World Cancer Research Fund*

WHI: *Women's Health Initiative*

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Ce premier chapitre introductif est divisé en quatre parties. Tout d'abord, les principaux aspects biologiques de la peau normale et des cancers cutanés sont présentés. La deuxième partie décrit l'épidémiologie des cancers de la peau dans le monde, en Europe et en France. La partie suivante détaille l'état des connaissances actuelles sur les facteurs de risque établis pour ces pathologies, et enfin, la dernière partie résume l'état de l'art des relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés. Cette section explore en particulier les relations entre la consommation d'antioxydants alimentaires et complémentaires, la consommation d'agrumes, d'alcool, d'acides gras omega-3 et 6 ainsi que la vitamine D et l'incidence des cancers cutanés.

1. LES CANCERS DE LA PEAU

1.1 Organisation et fonction de la peau

La peau constitue l'organe le plus étendu et le plus lourd du corps humain, couvrant une surface de 2 m^2 et représentant environ 16 % du poids corporel d'un adulte. Elle forme une barrière de protection vis-à-vis de l'environnement extérieur, mais assure également plusieurs autres fonctions indispensables à la survie du corps humain dont la régulation de la température corporelle et la sensation (au toucher, à la pression, à la douleur et à la température). C'est aussi un organe qui joue un rôle important dans la rétention de l'eau et d'autres molécules à l'intérieur de l'organisme en le protégeant des facteurs extérieurs indésirables. D'autres fonctions de la peau incluent son rôle dans la défense immunitaire de l'organisme et dans la synthèse hormonale, notamment celle de la vitamine D (1,2).

Sur un plan structural, la peau comprend trois couches superposées : l'épiderme, couche la plus externe et la plus mince, le derme, couche intermédiaire et la plus épaisse, et l'hypoderme, couche la plus profonde **(Figure 1)**.

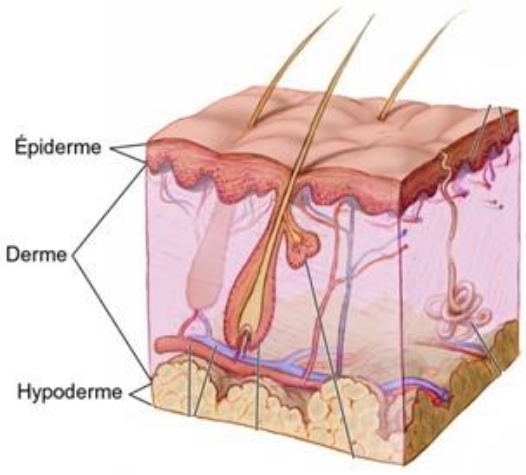


Figure 1 : Coupe transversale de la peau

Source: National Cancer Institute. Anatomy of the skin

En contact direct avec l'environnement extérieur, **l'épiderme** constitue la couche la plus superficielle de la peau et se compose majoritairement de kératinocytes (> 90 %) qui jouent un rôle fondamental dans la fonction de barrière cutanée. Il est constitué de quatre couches : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée **(Figure 2)**.

La couche la plus profonde de l'épiderme, la couche basale, assure le renouvellement des kératinocytes ; vient ensuite la couche épineuse qui a une importante fonction dans l'imperméabilité de la peau. Alors que la couche granuleuse est lieu d'accumulation de la kératine, la couche cornée a une fonction de barrière afin de protéger les couches sous-jacentes contre la pénétration de substances extérieures, notamment contre les substances chimiques ou liquides et les rayonnements ultraviolets (UV).

C'est la migration des kératinocytes de la couche basale vers la superficie qui donne à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques. En effet, les kératinocytes reposent en profondeur sur la jonction dermo-épidermique et ont la capacité de proliférer pour ensuite former successivement les trois autres couches de l'épiderme. L'évolution des kératinocytes de la couche basale vers la couche cornée se fait en 3 à 4 semaines. Les kératinocytes se renouvellent continuellement et sont capables de synthétiser de la kératine, protéine fibreuse insoluble dans l'eau, ce qui garantit à la peau son imperméabilité.

Les 10% restant des cellules de l'épiderme sont constitués des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel. Les mélanocytes résident dans la couche basale de l'épiderme, interviennent dans la fabrication de la mélanine, et protègent la peau contre les rayons du soleil. Alors que les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques contribuant à la défense immunitaire, les cellules de Merkel sont associées aux terminaisons nerveuses sensitives situées au niveau de la couche basale et jouent un rôle dans la perception de la sensibilité tactile (2) **(Figure 2)**.

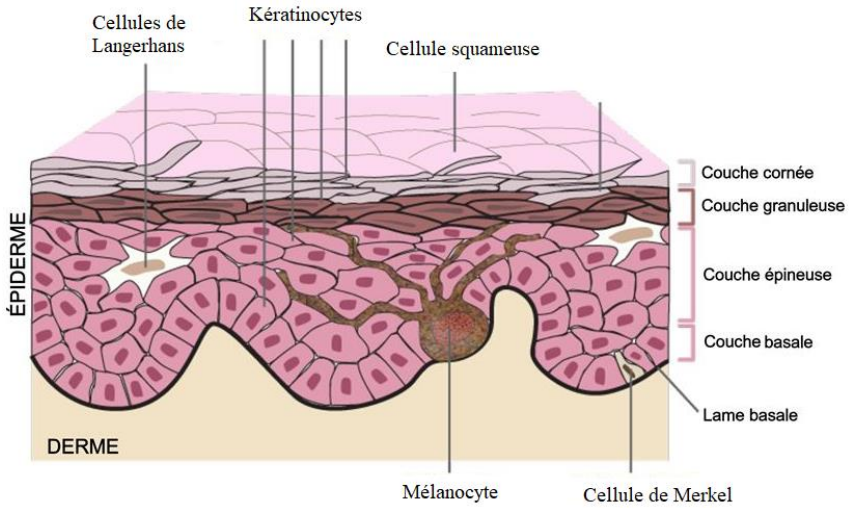


Figure 2 : Coupe transversale de l'épiderme

Source: Comestic Officine (http://www.cosmeticofficine.com)

L’épiderme est dépourvu de vaisseaux sanguins et associe trois caractéristiques qui sont la souplesse, l’imperméabilité et la résistance. L’apport en nutriments nécessaires à son fonctionnement provient du derme et ceux-ci y pénètrent par diffusion.

Le derme, situé en dessous de l’épiderme, est le tissu conjonctif de soutien de la peau. Il est constitué essentiellement des fibroblastes et d’une matrice extracellulaire formée principalement de collagène et d’élastine. Contrairement à l’épiderme, le derme est traversé par un grand nombre de vaisseaux et, en plus de son rôle de soutien, il joue un rôle nutritif et de protection pour l’épiderme. Il est également impliqué dans la cicatrisation, la défense immunitaire et la thermorégulation.

Deux principales couches constituent le derme. Le derme papillaire, superficiel et mince, se situe immédiatement sous la jonction dermo-épidermique. Cette zone est formée de tissu conjonctif lâche avec des fibres de collagène, fines et isolées, mais aussi de fibres d’élastine, ce qui lui confère un caractère élastique, compressible et extensible permettant de soutenir l’épiderme. Il est plus vascularisé et innervé que le derme réticulaire. Le derme réticulaire, partie profonde du derme, est constitué d'un tissu conjonctif dense essentiellement formé de fibres plus épaisses de collagène. Il est la partie la plus dense et la moins cellularisée du derme et abrite les fonctions liées aux glandes de la peau. Enfin, c’est au niveau du derme que sont retrouvés principalement les vaisseaux lymphatiques et les annexes cutanées telles que les follicules pileux, associés étroitement aux glandes sébacées et aux glandes sudoripares ainsi que les terminaisons nerveuses sensitives qui perçoivent le toucher, le chaud, le froid, la pression et la douleur.

En dessous du derme se trouve **l’hypoderme**, qui constitue la couche la plus profonde de la peau. Il s’agit d’un tissu conjonctif lâche contenant des lobules d’adipocytes mais également un réseau vasculaire très dense. L’hypoderme varie en épaisseur selon l’individu et contient jusqu’à la moitié des réserves lipidiques du corps. Cette couche a pour fonction de protéger des chocs (2), mais elle est aussi impliquée dans la thermorégulation et le métabolisme énergétique via le stockage des lipides **(Figure 3)**.

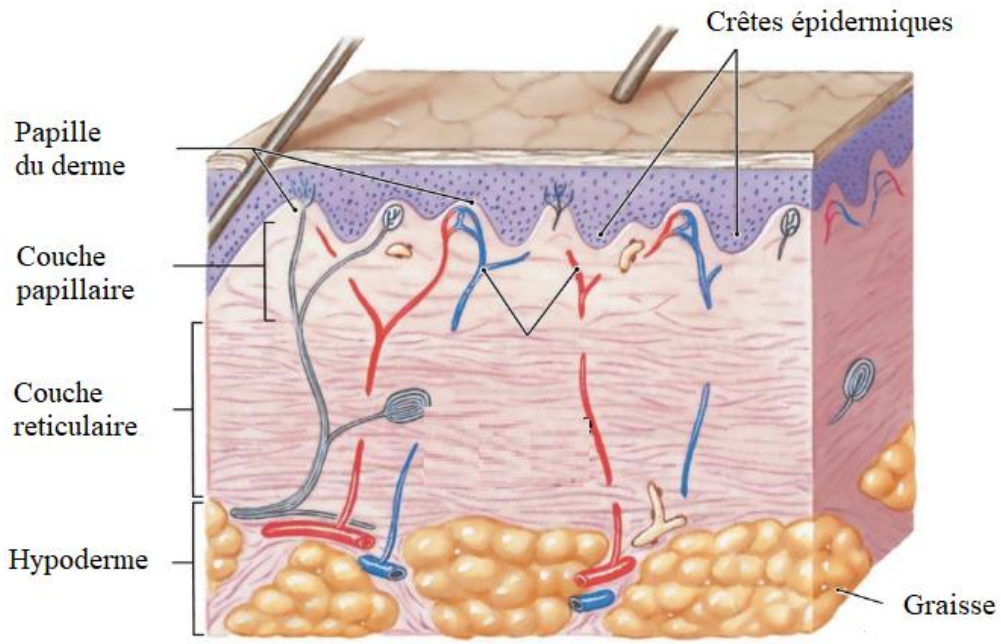


Figure 3 : Structure du derme

Source : Le système tégumentaire, Aubin Grégoire Laroche (https://slideplayer.fr/slide/14417092)

1.2 Processus de synthèse de la mélanine

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques localisées principalement dans la partie basale de l'épiderme et au niveau de l'infundibulum[1] et de la papille dermique[2] dans les follicules pileux, mais on en retrouve également au niveau de l'oreille interne, l'œil et des méninges. Ils représentent une des plus grandes populations cellulaires de l'épiderme après les kératinocytes. La fonction principale des mélanocytes est la production de la mélanine, encore appelée « mélanogenèse ». La mélanine est un pigment synthétisé dans les mélanosomes, qui sont des organites intracellulaires spécifiques des mélanocytes. Au niveau des mélanocytes, les mélanosomes chargés de mélanine sont transférés aux kératinocytes environnants pour assurer la pigmentation de l'épiderme, ce qui confère à celui-ci une protection contre les rayonnements UV, limitant ainsi la carcinogenèse cutanée **(Figure 4)**.

[1] Partie d'un organe en forme d'entonnoir.
[2] Les papilles dermiques sont des petites protubérances du derme, qui plongent dans l'épiderme, amenant l'oxygène et les nutriments aux couches internes de cellules épidermiques.

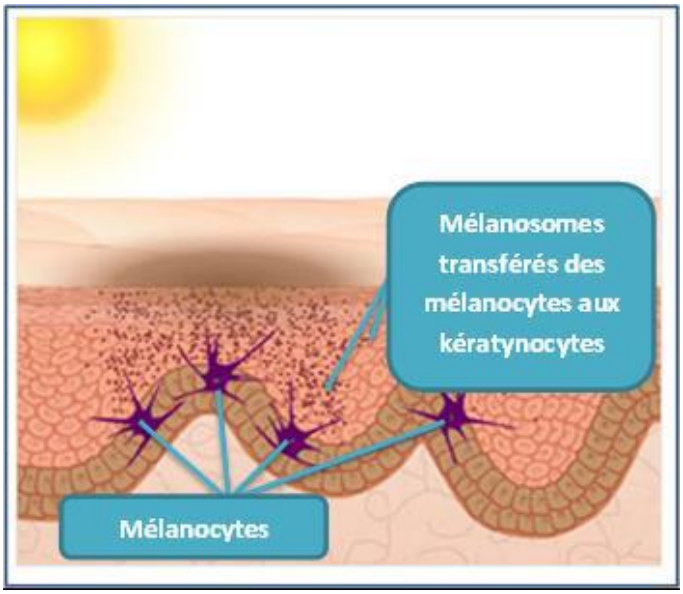


Figure 4 : Diffusion de la mélanine dans l'épiderme

Source : Image issue du blog « Une pincée de biologie » (http://unepinceedebiologie.blogspot.com/2009/04/la-peau-sous-le-soleil.html)

Un mélanocyte interagit avec environ 36 kératinocytes pour former ce que l'on appelle une « unité épidermique de mélanisation » (3). La disparité de couleur de peau entre les individus du monde ne s'explique pas par la variation du nombre de mélanocytes, mais plutôt par la taille, le stade de maturation et la quantité des mélanosomes (4,5). Chez les personnes à peau foncée, les mélanosomes sont plus gros et plus volumineux que chez les personnes à peau claire.

Deux types de mélanine sont produits en proportions variables : l'eumélanine et la pheomélanine. L'eumélanine est un pigment de couleur brun-noir synthétisé majoritairement chez les individus à peau foncée, tandis que la pheomélanine est de couleur jaune-rouge et est prédominante chez les caucasiens. Leur synthèse implique l'action de la tyrosinase, une enzyme indispensable qui régule les premières étapes de la mélanogenèse. Celle-ci débute par une hydroxylation de la tyrosine en 3,4-dihydroxyphénylalanine (DOPA) sous l'action de la tyrosinase, puis est suivie de l'oxydation de la DOPA en dopaquinone sous l'action de cette même enzyme et/ou de la DOPA oxydase. A partir de la dopaquinone, on observe deux voies de synthèse bien distinctes, l'une conduisant à la production d'eumélanine, l'autre à celle de phéomélanine **(Figure 5)** (6). La mélanogenèse est régulée par des facteurs extrinsèques, en particulier par l'exposition aux rayonnements UV et la pollution atmosphérique. Elle dépend également de facteurs génétiques, notamment l'ethnicité, l'âge, les hormones mélanotropes, l'inflammation etc. (7).

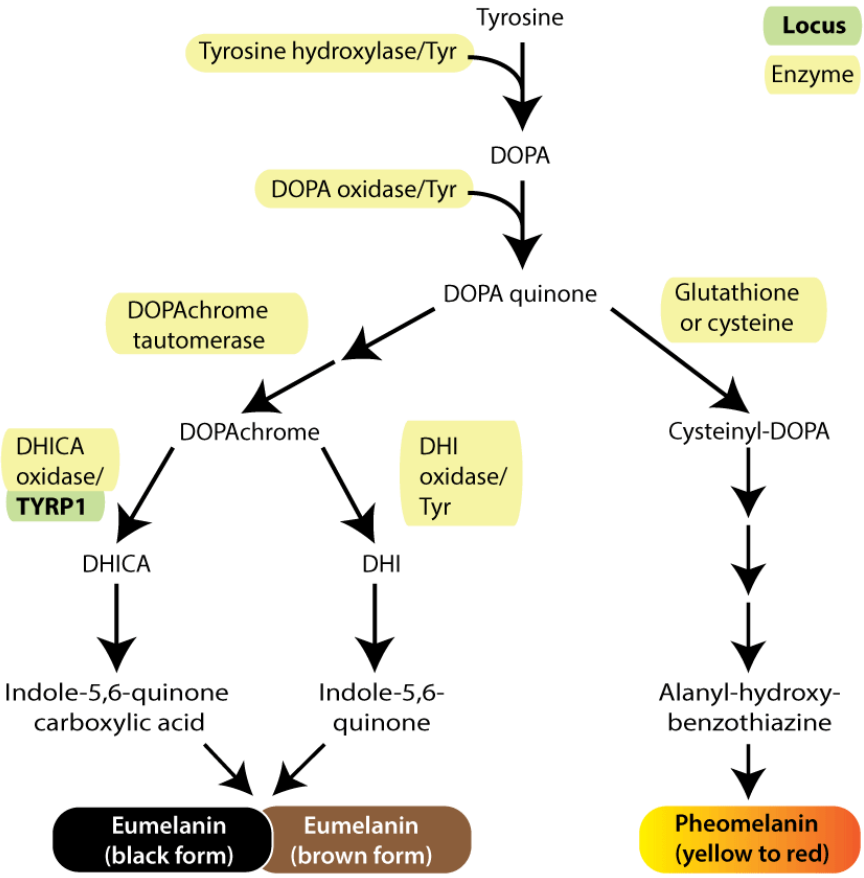


Figure 5 : Les étapes de la synthèse de la mélanine

Source : Stack Exchange (https://biology.stackexchange.com)

1.3 Cancers cutanés

Les cancers cutanés se divisent principalement en deux grands types : le mélanome cutané et les carcinomes cutanés, prenant tous origine au niveau de l'épiderme de la peau. Alors que le mélanome touche les mélanocytes, les carcinomes cutanés se développent à partir des kératinocytes. Il existe deux types de carcinomes cutanés : les carcinomes basocellulaires (CBC) et les carcinomes spinocellulaires (CSC) ou encore carcinomes épidermoïdes cutanés. Les CBC se développent à partir des cellules basales, alors que les CSC prennent leur origine à partir des cellules squameuses de la couche épineuse **(Figure 6).**

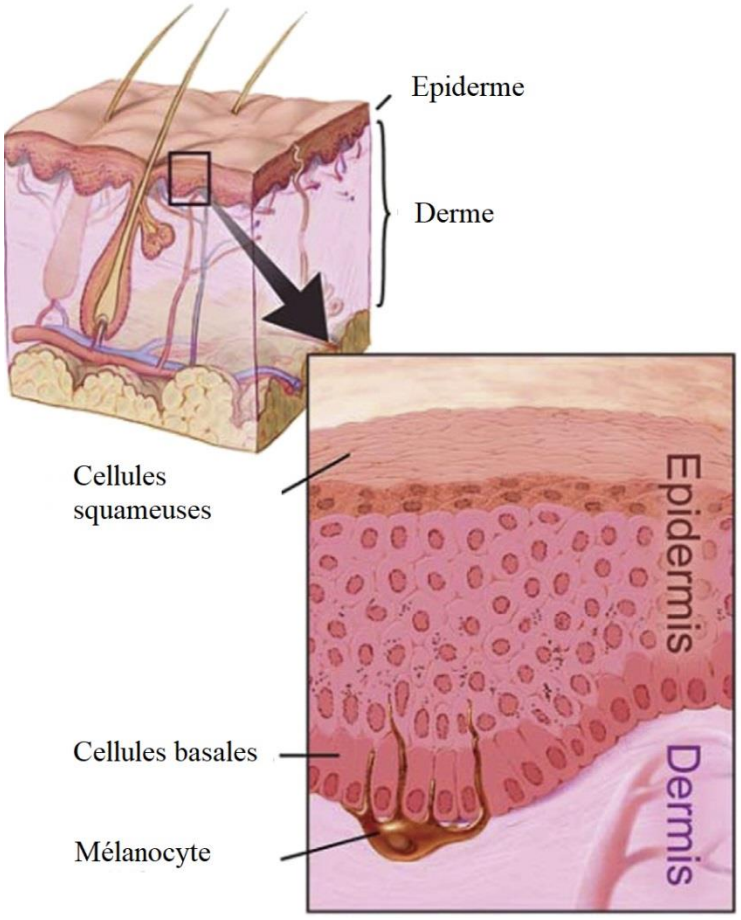


Figure 6 : Représentation des différentes cellules pouvant évoluer en cancer cutané

Source: National Cancer Institute. Anatomy of the skin

1.3.1 Mélanome cutané

1.3.1.1 Définition

Le mélanome est le plus létal et le plus agressif des cancers cutanés ; bien qu'il ne représente que 4 % des cancers de la peau, il est responsable de 80 % des décès en raison de son évolution rapide et de sa grande capacité à métastaser (8). Le mélanome peut se développer à partir de n'importe quelle zone de la peau (dans plus de 95% des cas) (9), et il peut également survenir au niveau des muqueuses ou de l'œil, plus rarement encore au niveau de l'anus et du vagin. Dans le cadre de ce projet de thèse, seuls les mélanomes cutanés sont étudiés et ils seront désignés ci-après par « mélanome ».

Plus de 80 % des mélanomes se développent à partir d'une peau « normale » (c'est-à-dire sur une peau ne présentant aucune lésion ou tache) et apparaissent sous forme d'une tache pigmentée ressemblant à un grain de beauté. Dans le reste des cas, il se développe à partir d'un grain de beauté (ou nævus) préexistant (10).

Le diagnostic clinique du mélanome repose sur l'analyse des signes cliniques d'une lésion, le plus souvent pigmentée. La règle ABCD proposée par Friedman et ses collègues en 1985 (11) permet

d'aider les cliniciens dans le diagnostic du mélanome, elle sert également à informer le grand public sur les mesures de prévention. Cette règle propose de caractériser un mélanome par sa forme **asymétrique** (A), ses **bords** irréguliers, encochés, polycycliques, bien délimités (B), sa **couleur** hétérogène, du brun clair au noir foncé (C) et son **diamètre** supérieur à 6 mm (D). Elle a été réévaluée en 2004 par rapport aux nouvelles données existantes qui suggèrent l'existence de mélanomes de diamètre inférieur à 6 millimètres. Dans cette perspective, une lettre E correspondant à l'**évolution** dans la taille, la couleur ou l'épaisseur de la lésion ou grain de beauté a été rajoutée, et la règle est devenue ABCDE (12) **(Figure 7)**.

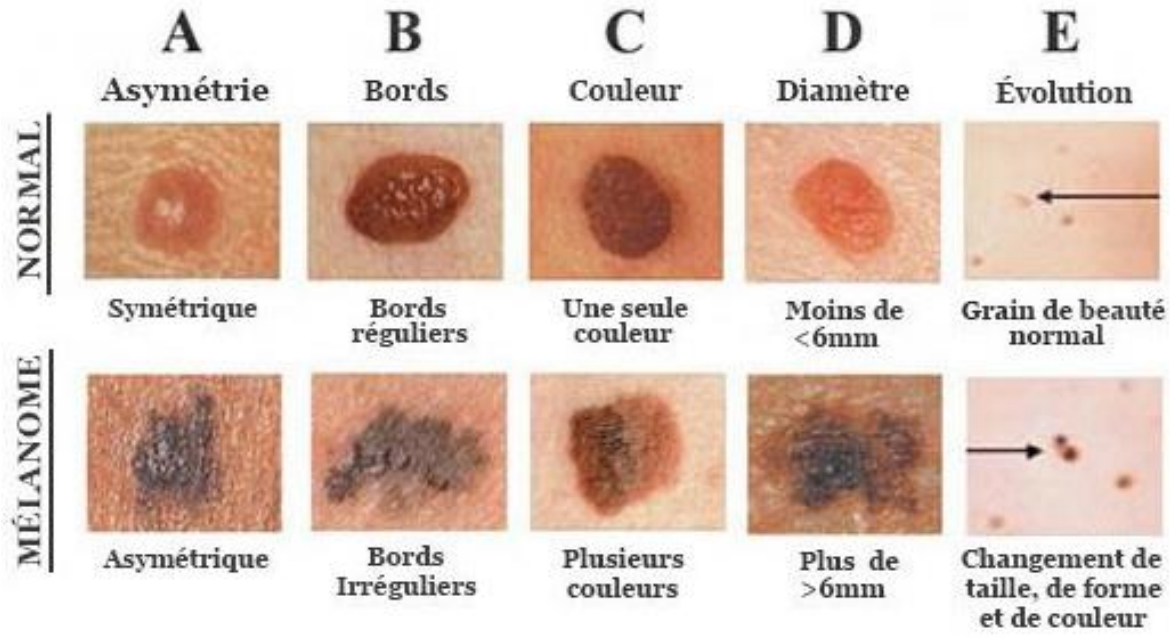


Figure 7 : La règle ABCDE pour identifier un mélanome

Une deuxième méthode incluant sept points a été proposée par l'Université de Glasgow (13). Elle comprend trois critères majeurs (changement de taille, de forme, de couleur d'une lésion connue) et 4 critères mineurs (diamètre de plus de 7 mm, inflammation, ulcération ou saignement, changement dans la sensibilité de la lésion).

1.3.1.2 Classification histologique

Il existe quatre principaux types de mélanome : le mélanome à extension superficielle, le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acro-lentigineux **(Figure 8)**.

Le mélanome à extension superficielle (*SSM, Superficial Spreading Melanoma*) est un mélanome qui apparait sur des zones comme le cou, la partie supérieure du tronc (en particulier sur le dos) chez l'homme et les jambes chez la femme. Il représente entre 60 à 70 % des cas de mélanome et correspond à une tache pigmentée irrégulière brune ou noire qui s'élargit progressivement (14). Le SSM est associé à des coups de soleil importants dans le passé.

Le mélanome nodulaire (*NM, Nodular Melanoma*) est le sous-type dont la croissance est la plus rapide, il représente entre 10 à 15% des mélanomes et se distingue par une progression verticale de la tumeur (14). Le NM est une forme très agressive car il s'ulcère rapidement en surface. Ce type de mélanome touche fréquemment les parties de la peau le moins exposées au soleil comme le tronc et atteint particulièrement les sujets de 50 à 60 ans et les hommes.

La mélanose de Dubreuilh ou **le mélanome de type lentigo malin** (*LMM, Lentigo Maligna Melanoma*), représentant 5 à 10 % de l'ensemble des mélanomes, est associé à des expositions chroniques au soleil et se manifeste essentiellement sur le visage des sujets âgés (14). Ce type se présente sous forme d'une macule pigmentée, à la bordure et à la pigmentation irrégulière et représente la majeure partie des mélanomes in situ.

Le mélanome acro-lentigineux (*ALM, Acral-Lentiginous Melanoma*) est observé sur des zones non exposées au soleil, en particulier sur les extrémités et au niveau des paumes des mains, de la plante des pieds, ou sous les ongles. Ce type touche très souvent les personnes à peau foncées et très rarement les personnes caucasiennes (moins de 5 %) (14). Il se divise en deux sous-types : le mélanome acral-lentigineux des paumes et des plantes de pied et le mélanome acral-lentigineux unguéal ou sous l'ongle.

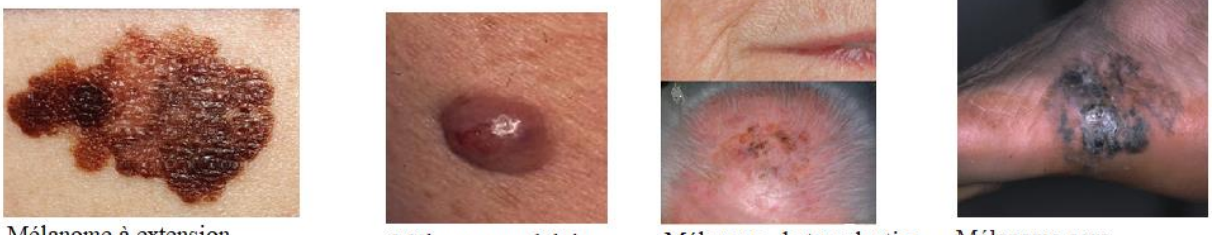


Figure 8 : Les différents types de mélanome

1.3.1.3 Facteurs pronostiques et classification

Facteurs pronostiques

On distingue plusieurs principaux facteurs pronostiques de mélanome.

L'indice de Breslow est le facteur pronostique le plus important, il aide à prédire le risque de propagation du mélanome. Cet indice a été proposé par Alexander Breslow en 1970 et se base sur l'épaisseur de la tumeur (en mm) (15). Ce facteur est inversement associé à la survie du mélanome ; si les tumeurs d'épaisseur faible sont associées à des taux de survie élevés, les tumeurs épaisses sont de mauvais pronostic (16) **(Tableau 1).**

Tableau 1 : Association entre l'épaisseur de la tumeur et la survie de mélanome à 5 ans (15,16)	
Epaisseur du mélanome (mm)	**Survie à 5 ans**
<0.76	100%
0.76-1.50	73.7%
1.51-2.25	78.6%
2.26-3.00	44.4%
>3.00	22.2%

L'ulcération se définit histologiquement comme l'absence d'un épiderme intact recouvrant une partie importante de la tumeur primaire. Lorsque la tumeur primitive est ulcérée, elle engendre un pronostic moins favorable qu'une tumeur sans ulcération (16). L'ulcération et l'épaisseur de la tumeur sont deux facteurs fortement corrélés (17). L'ulcération est en effet positivement associée à l'épaisseur de la tumeur ; l'incidence des mélanomes ulcérés va de 6 à 12,5 % pour les mélanomes fins, de 63 % à 72,5 % pour les mélanomes épais (> 4,0 mm) (18,19). La présence d'une ulcération diminue la survie dans toutes les catégories d'épaisseur de tumeur (16).

L'indice de Clark, proposé par Clark et ses collègues, évalue le degré d'invasion de la tumeur car son pronostic dépend largement de sa pénétration en profondeur (20). Il correspond à différents stades ; il est considéré comme in situ aux stades I et II, douteux au stade III et invasif aux stades IV et V. Ce facteur est également associé à la survie après mélanome, bien que moins fortement que l'indice de Breslow (16,21,22) **(Tableau 2)** . Par ailleurs, il a été rapporté que le degré d'invasion de la tumeur est fortement associé au pronostic uniquement pour les mélanomes minces (18,23–25).

Tableau 2 : Association entre l'indice Clark et la survie de mélanome à 5 et 10 ans (16,21,22)		
Indice Clark	**Survie à 5 ans**	**Survie à 10 ans**
Niveau 1-2	95%	98%
Niveau 3	82%	92%
Niveau 4	68%	69%
Niveau 5	47%	25%

Le pronostic du mélanome dépend également de la récidive locale, régionale ou générale, ainsi que de l'âge, du sexe et de la présence de métastases ganglionnaires. En effet, il a été rapporté que la présence **de métastases ganglionnaires** diminue de façon importante la survie globale. Il a aussi été rapporté que les hommes atteints d'un mélanome avaient tendance à présenter un moins bon pronostic que les femmes atteintes. **Les mélanomes localisés sur la tête et le cou** ont un pronostic plus sombre que les mélanomes localisés sur les extrémités. D'autres facteurs pronostiques du mélanome incluent **la présence des ganglions lymphatiques et la régression de la tumeur** (16,17).

Classification

Système TNM

La classification TNM (*Tumor, Nodes, Metastasis*) est le facteur qui détermine la prise en charge des patients. C'est un système international de classification proposé par le chirurgien français Pierre Denoix en 1943 à l'Institut Gustave-Roussy afin de classer les cancers selon leur extension anatomique (26). Le système TNM est la classification la plus couramment utilisée en oncologie. Cette classification est mise à jour périodiquement par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Elle permet de caractériser le stade du cancer (0 (in situ), I, II, III, IV (présence de métastase à distance)) en prenant en compte la taille de la tumeur (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases (M) (26).

Plusieurs révisions ont été publiées, la dernière étant la huitième édition, publiée en 2017 (27). Cette dernière inclut l'épaisseur, l'ulcération de la tumeur, le nombre et le type de ganglions régionaux envahis, le nombre et le type d'invasions métastasiques et le site anatomique avec la présence ou non de métastases à distance, et le taux sérique de LDH (Lactate Déshydrogénase). Les tableaux suivants présentent la classification TNM de l'AJCC 8ème édition (**Tableau 4**) et leur stadification anatomique permettant d'évaluer le pronostic (**Tableau 3**).

Tableau 4 : Classification TNM du mélanome cutané. Source : American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8ème édition)

Classification	Epaisseur (mm)	Ulcération/mitoses	
T			
Tis	Mélanome in situ	NA	
T1	≤ 1	A: sans ulcération et mitoses < 1/mm²	
		B: avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm²	
T2	1,01-2	A: sans ulcération	
		B: avec ulcération	
T3	2,01-4	A: sans ulcération	
		B: avec ulcération	
T4	> 4	A: sans ulcération	
		B: avec ulcération	
N	**Nombre de ganglions métastatiques**	**Charge métastatique ganglionnaire**	
N0	0	NA	
N1	1	A: micrométastase*	
		B: macrométastase**	
N2	2-3	A: micrométastase*	
		B: macrométastase**	
		C: métastases en transit ou satellites sans ganglions métastatiques	
N3	≥ 4 ganglions lymphatiques métastatiques ou métastases en transit ou satellites avec ganglions lymphatiques métastatiques		
M	**Site**	**LDH sérique**	
M0	Pas de métastase à distance	NA	
M1a	Métastases à distance de la peau, du tissu sous-cutané ou d'un ganglion	Normal	
M1b	Métastases pulmonaires	Normal	
M1c	• Toute autre métastase viscérale	Normal	
	• Toutes métastases à distance	Elevé	

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

Tableau 3 : Correspondance entre classification TNM (8ème édition) et stade UICC. Source : American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8ème édition)

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

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

On peut noter que cette classification distingue le stade clinique basé sur des données prétraitement (l'examen clinique du patient, l'imagerie, l'endoscopie, les biopsies et la chirurgie exploratrice), du stade anatomopathologique focalisé sur les résultats de l'examen histopathologique après une chirurgie (27). Elle permet aux différents médecins impliqués dans la prise en charge de proposer un schéma thérapeutique adapté à chaque patient car elle détermine le pronostic vital des patients (28) **(Figure 9)**.

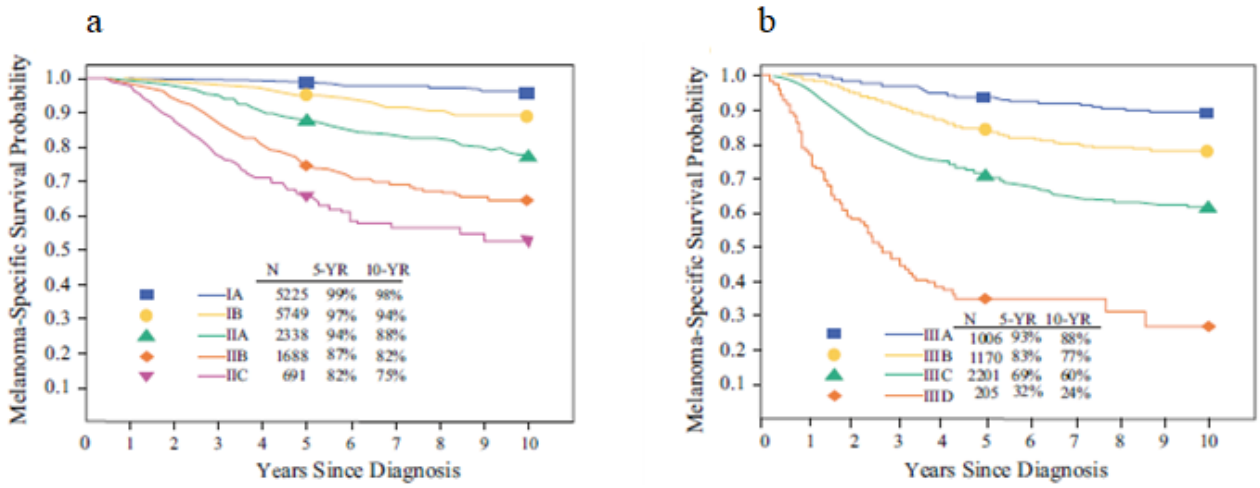


Figure 9 : Courbes de survie de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) comparant (a) les stades I et II, (b) les stades III (28)

Classification internationale des maladies (CIM)

La CIM est la norme internationale permettant d'organiser et coder les données relatives aux traumatismes, aux maladies et aux causes de décès. Elle est établie par l'organisation mondiale de la santé (OMS), et organise les informations sanitaires qui sont utilisées pour les statistiques et l'épidémiologie, la prise en charge des soins, l'allocation des ressources, le suivi et l'évaluation, la recherche, les soins primaires, la prévention et le traitement. Plusieurs révisions de la CIM ont été réalisée, la plus récente est la dixième version (CIM-10), elle est utilisée depuis 2000 et contient plus de 14 000 codes uniques pour chaque maladie. Dans la CIM-10, les mélanomes cutanés sont codés « C43 ». Par ailleurs, une onzième version (CIM-11) contenant environ 55 000 codes a vu le jour en mai 2019 mais elle n'entrera en vigueur que le 1er janvier 2022 (29).

La CIM pour l'oncologie (CIM-O), une extension spécifique de la CIM aux maladies tumorales, est utilisée depuis près de 30 ans. Elle est aujourd'hui à sa troisième édition (CIM-O-3) et permet de coder, outre la localisation anatomique (topographie), c'est-à-dire le point de départ, la morphologie exacte de la tumeur et son comportement (bénin ou malin). Le code topographique correspondant à l'ensemble des cancers de la peau est le « C44 ». Les codes de localisation anatomique des cancers cutanés sont présentés dans le **Tableau 5a**.

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 5b**) et le cinquième correspond au comportement de la tumeur indiquant si la tumeur est maligne, bénigne, in situ (**Tableau 6**). Un caractère numérique supplémentaire peut être ajouté au code morphologique pour indiquer le grade histopathologique ou le degré de différenciation des cellules (degré de ressemblance entre la tumeur et le tissu dans lequel elle a pris naissance).

Tableau 5a : Codes morphologiques des mélanomes cutanés selon la CIM-O-3		Tableau 5b : Code de comportement évolutif selon la CIM-O-3	
Code	**Comportement de la tumeur**	**Code**	**Type de mélanome**
C44.0	Peau de la lèvre	8720	Mélanome non spécifié
C44.1	Paupière	8721	Mélanome nodulaire
C44.2	Oreille externe	8742	Mélanome sur lentigo malin
C44.3	Zone non spécifiée du visage	8743	Mélanome à extension superficielle
C44.4	Peau du crâne et du cou	8744	Mélanome acral lentigineux
C44.5	Peau du tronc	8722, 8723,	
C44.6	Peau des épaules et membres supérieurs	8730, 8740, 8741,8745,	
C44.7	Peau des hanches et membres inférieurs	8761, 8770/3, 8771/3,	Autres types de mélanome
C44.8	Localisations contiguës de la peau	8772/3, 8773/3	
C44.9	Peau sans autre indication	et 8774/3	

Tableau 6 : Code de comportement évolutif selon la CIM-O-3

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

1.3.1.4 Traitements disponibles

La prise en charge du mélanome est définie en fonction d'un ensemble de caractéristiques tumorales, notamment de la localisation, du stade, de l'histologie mais aussi de l'état général du patient. Son traitement vise à éliminer l'intégralité des cellules tumorales afin d'éviter, d'une part, leur propagation immédiate dans d'autres tissus, et d'autre part leur persistance, associée à un risque de récidive locale, régionale, ou métastatique.

On distingue plusieurs traitements du mélanome:

- **La chirurgie** est le traitement de référence du mélanome non métastatique ou de stade I. Elle consiste à retirer la tumeur ainsi qu'une marge de tissu sain l'entourant et les ganglions lymphatiques avoisinants. Les marges de la reprise d'exérèse sont adaptées à l'épaisseur du mélanome. Un ou plusieurs types de chirurgie peuvent être pratiqués selon le stade et le risque de récidive de la tumeur. On retrouve l'excision locale large, la biopsie du ganglion sentinelle, le curage ganglionnaire complet ou la chirurgie reconstructive. En cas de métastases, la chirurgie est utilisée pour retirer les métastases seulement lorsque celles-ci sont accessibles.
- **L'immunothérapie** est un traitement qui vise à aider le système immunitaire de l'organisme à combattre les cellules cancéreuses. L'interféron alpha est le médicament le plus fréquemment utilisé dans le traitement du mélanome, mais son utilisation nécessite une surveillance clinique et biologique importante. Par ailleurs, de nouveaux médicaments, comme l'ipilimumab, le

nivolumab ou le prembrolizumab, sont aujourd'hui utilisés ; ils semblent améliorer fortement la survie de certains patients atteints de mélanome métastatique. Ils peuvent se lier à certains récepteurs à la surface des cellules immunitaires. Lors de l'immunothérapie, l'administration d'anticorps bloque les récepteurs sur lesquels se liaient les cellules cancéreuses et rétablit l'action du système immunitaire sur la tumeur. Ces thérapies sont actuellement utilisées en France pour le traitement des patients atteints de mélanome non résécable ou métastatique.

- **Les thérapies ciblées** visent à identifier des altérations de gènes responsables d'une hyperactivation de certains mécanismes impliqués dans le développement et la prolifération des cellules cancéreuses. Les molécules de thérapie ciblée, telles que le vemurafenib ou le dabrafenib, sont utilisées pour traiter les patients atteints de mélanome et ceux porteurs d'une mutation du gène *BRAF* altérant la croissance cellulaire. Des molécules anti-MEK inhibant de manière sélective l'activité de ces enzymes sont également utilisées.
- **La chimiothérapie** fait recours à des médicaments anticancéreux (cytotoxiques) pour détruire les cellules cancéreuses en agissant sur leurs mécanismes de division. Ce traitement est proposé quand les cellules tumorales se propagent par voie sanguine et touchent les autres organes. Elle 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. Elle est de moins en moins utilisée et prescrite en cas d'échec de l'immunothérapie, puis des thérapies ciblées.

1.3.2 Carcinomes cutanés

Les carcinomes cutanés représentent 90 % des cancers cutanés et se développent à partir des kératinocytes de l'épiderme.

Parmi eux, les CBC, qui représentent 80 % des cas de cancers cutanés, ont un faible pouvoir métastatique et sont généralement peu agressifs (30). Ils se situent dans les zones photo-exposées dans plus de 85 % des cas, en particulier au niveau du visage, de la tête ou du cou, mais peuvent également apparaître sur le tronc, les membres, les pieds et les organes génitaux. Dans leur forme typique, les CBC se développent sur une peau saine sous la forme d'un petit nodule rosé et ferme; il est souvent appelé nodulaire. Ils peuvent passer inaperçus au début et évoluent lentement. Toutefois, s'ils sont négligés ou mal soignés, les CBC peuvent entraîner de graves conséquences en s'étendant au derme puis au niveau des tissus (l'os ou le cartilage) et entrainer des décès (31).

En revanche, les CSC sont moins fréquents (15 à 20 %) mais plus agressifs que les CBC et causent la majorité des décès dus aux carcinomes cutanés (30). Ces tumeurs se développent au niveau de la couche intermédiaire de l'épiderme et apparaissent le plus souvent sur des zones fréquemment

exposées au soleil. Ils se développent à partir de lésions préexistantes de la peau et se présentent sous forme d'une lésion crouteuse et saignante (31). S'ils sont généralement de meilleur pronostic que le mélanome, ils ont un pouvoir invasif et métastatique plus élevé que les CBC. Il a été rapporté que leur taux métastatique se situe entre 3 et 10 % des cas de CSC, ce dernier dépend de la taille et de la localisation de la tumeur (31).

1.3.2.1 Classification histologique et facteurs pronostiques

CBC

On distingue quatre types cliniques de CBC.

Le CBC nodulaire est le sous-type le plus fréquemment représenté. Il s'agit d'une tumeur ferme, bien limitée, lisse, pouvant simuler une lésion kystique. Il est défini cliniquement par un groupement de papules perlées et de télangiectasies, généralement sur un territoire bien délimité, avec la présence ou non d'une ulcération. S'il n'est pas diagnostiqué tôt et traité, la tumeur peut augmenter de volume et de taille de façon progressive et atteindre des zones comme le nez et le cou (32).

Le CBC superficiel, ou encore appelé « multiloculaire », se présente sous forme de plaque érythémateuse non infiltrée bien délimitée, parfois croûteuse ou squameuse, pouvant être confondue avec une affection inflammatoire bénigne. Il est localisé sur le tronc ou les membres et représente la deuxième forme la plus fréquente. Le CBC superficiel peut également causer des dommages aux tissus et organes avoisinants s'il n'est pas traité (32).

Le CBC infiltrant est défini par la présence de foyers tumoraux de petite taille, mal limités, intradermiques ou par une couleur blanchâtre qui rend souvent difficile son diagnostic. Il peut proliférer et s'étendre dans le derme selon un mode très infiltrant (32).

Le CBC sclerodermiforme, sous-type le plus rare de CBC, représente moins de 10 % de l'ensemble des cas observés. Il prend la forme d'une cicatrice blanchâtre, mal limitée, parfois atrophique, souvent difficile à voir en l'absence d'ulcération. Il évolue lentement de façon centrifuge avec des limites floues et difficiles à détecter. Le CBC sclerodermiforme présente un taux de récidive élevé si la prise en charge n'est pas chirurgicale (32).

On peut trouver d'autres formes histologiques très rares. **Le CBC métatypique** qui présente une différenciation malpighienne carcinomateuse, ou encore **le carcinome mixte ou composite** défini par l'association d'un CBC et d'un CSC, chaque composante étant clairement identifiable.

Tous les sous-types de CBC peuvent évoluer, s'ulcérer et se pigmenter, ce qui entraine parfois un problème de diagnostic avec le mélanome. Toutefois, les sous-types les plus agressifs parmi les quatre sont le CBC superficiel et le CBC sclérodermiforme.

Les facteurs pronostiques des CBC sont essentiellement évalués par le risque de récidive et les difficultés de pratiquer un traitement adapté **(Tableau 7)**. Même si les CBC guérissent très souvent par une thérapie initiale, les récidives des CBC sont difficiles à éradiquer. Le site anatomique de CBC est le facteur pronostique le plus important. La majorité des tumeurs sont situées sur le visage, et environ 95 % des récidives se localisent sur la même zone. Ayant un taux de récidive très élevé, les tumeurs localisées au centre du visage sont particulièrement difficiles à éradiquer. Les CBC situées sur des zones nasales et péri-orbitales sont les plus susceptibles de récidiver au niveau des zones environnantes (tête et du cou). En revanche, les taux de récidives sont faibles pour les tumeurs localisées sur le tronc ou les membres, et intermédiaires pour les autres localisations (33). Le second facteur pronostique le plus important est la taille de la tumeur. Une tumeur de plus de 1 cm sur la zone à haut risque ou de plus de 2 cm sur les autres zones est considérée comme de mauvais pronostic.

Histologiquement, les tumeurs sclérodermiformes et infiltrantes sont de plus mauvais pronostic que les autres formes histologiques. La présence d'une invasion péri-nerveuse est un facteur qui intervient dans la récidive. Les tumeurs de type sclérodermiforme et mal limitées présentent un mauvais pronostic. En revanche, le risque de récidive est faible pour les tumeurs superficielles et nodulaires bien limitées. Cependant, contrairement au mélanome, le sexe, l'âge et la durée d'évolution ne semblent pas être des facteurs de pronostic des CBC (34).

Tableau 7 : Facteurs pronostiques pour le CBC

	Risque faibles	**Risques élevés**
Localisation/taille	Zone L < 20 mm Zone M < 10 mm Zone H < 6 mm	Zone L ≥ 20 mm Zone M ≥ 10 m Zone H ≥ 6 mm
Bords	Bien définis	Peu définis
Primaire vs récurrent	Primaire	Récurrent
Immunosuppression	Non	Oui
Radiothérapie préalable	Non	Oui
Histologie		
Sous-type	Nodulaire/superficiel	Infiltrant/agressif
Invasion péri-neurale	Non	Oui

Zone L = tronc et extrémités.
Zone M = joue, front, cuir chevelu et nuque.
Zone H = région du masque de la face (centre de la face, paupières, sourcils, périorbitaire, nez, lèvres, menton, mandibule, pré- et post-auriculaire, tempes, oreilles), organes génitaux, mains et pieds.

CSC

Les CSC prennent très fréquemment origine à partir des lésions précancéreuses préexistantes de type kératose actinique, maladie de Bowen ou encore d'érythroblaste de Queyrat. On distingue deux formes de CSC : in situ et invasive (35).

Le CSC invasif peut se présenter sous de nombreuses formes selon les sous-types histologiques : les formes invasives *de novo* (non associées à une lésion préexistante), épidermoïdes verruqueuses, acantholytiques, adénosquameuses et desmoplastiques (32). Le CSC est une tumeur dont le siège peut être cutané ou muqueux et se définit par une lésion croûteuse, jaunâtre, indurée avec ulcération centrale. Le CSC invasif se développe sur les zones exposées au soleil, comme la tête, le cou et l'extrémité des membres et apparait chez les individus âgés de plus de 60 ans, le plus souvent chez l'homme. Il se caractérise par une prolifération des kératinocytes sous la forme de gros bourgeons s'étendant sur la surface de l'épiderme.

Les lésions précancéreuses de type maladie de Bowen donnent naissance dans la plupart des cas à des CSC in situ. Alors que la maladie de Bowen se transforme en CSC infiltrant dans environ 3 à 5 % des cas, l'érythroplasie de Queyrat se transforme en CSC infiltrant dans environ 10% des cas.

Globalement, les CSC guérissent par un traitement initial et les récidives sont rares. Des taux de récidive moyens compris entre 3 et 18 % ont été rapportés dans toutes les modalités de traitement. Le risque de dissémination métastatique est inhabituel, mais plus fréquent que pour le CBC. Seulement 2 à 3 % environ des cas de CSC métastasent. La localisation de la tumeur est le facteur clinique le plus important. Les tumeurs survenant sur les oreilles, les lèvres, les zones péri-orificielles du visage présentent un risque plus élevé de récidive ou de métastases. Celles qui apparaissent sur une cicatrice ou sur des lésions cutanées chroniques sont également associées à un taux de métastases près de huit fois supérieur à celles induites par le soleil. Une mauvaise réponse immunitaire peut également être un facteur dans le comportement agressif de ces lésions. Dans la plupart des séries, la taille de la tumeur est en corrélation avec la récurrence, le taux de métastases, ou les deux. Pour les tumeurs de plus de 2 cm de diamètre, les taux de récurrence sont deux fois plus élevés et les taux métastatiques sont trois fois plus élevés.

Sur le plan histologique, les facteurs pronostiques incluent le niveau d'invasion dans le derme, le degré de différenciation ainsi que l'existence d'une invasion périneurale. En effet, le risque de métastase augmente de façon marquée pour les lésions qui envahissent le derme réticulaire (niveau IV de Clark) ou qui sont supérieures à 4 mm de profondeur (**Tableau 8).**

Tableau 8 : Facteurs pronostiques du CSC		
Critère	**Groupe 1: à faible risque**	**Groupe 2 : à risque significatif**
Cliniques		
Primitif *vs* récidive	Primitif	Récidive
Degré d'infiltration clinique	Absence	Adhérence au plan profond
Symptômes neurologiques d'envahissement	Non	Oui
Statut immunitaire	Immunocompétent	Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	<10 mm en zone R + <20 mm en zone R-	≥ 10 mm en zone R + ≥ 20 mm en zone R -
Anatomopathologiques		
Envahissement péri-nerveux	Non	Oui
Degré de différenciation cellulaire	Bon	Moyen à indifférencié
Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée), mixte ou méta-typique	CEC desmo-plastique > muco-épidermoïde > acantholytiques
Profondeur (niveau de Clark) et épaisseur tumorale	Niveau ≤ III Epaisseur ≤ 3 mm	Niveau ≤ IV Epaisseur > 3 (ou 4 ou 5) mm
La Zone R+ correspond à la zone à haut risque : zones péri-orificielles (nez, lèvre, oreille externe, paupière) et cuir chevelu ; zones non insolées (périnée, plante des pieds, ongle) ; radiodermite, cicatrice de brulure, inflammation ou ulcère chroniques. Zone à risque bas (R-) : autres localisations de l'extrémité céphalique, du tronc et des membres.		

1.3.2.2 Traitements des carcinomes cutanés

Les carcinomes cutanés sont habituellement non invasifs et restent localisés. Dans la majorité des cas, ils peuvent être guéris, et la chirurgie reste le traitement de référence pour toutes les formes simples. Cette méthode consiste à retirer la tumeur avec quelques millimètres de tissu autour afin de s'assurer du retrait total des cellules malignes. La prise en charge des carcinomes cutanés est fonction des facteurs pronostiques mentionnés plus haut (**Tableau 7-8**).

Bien que la chirurgie soit associée à un bon pronostic pour les formes les moins graves, qu'il s'agisse de CBC ou de CSC, des alternatives à la chirurgie sont proposées, telles que le curetage, la cryochirurgie, le laser, le traitement local par imiquimod ou la thérapie photodynamique (PDT), dans l'objectif de réduire l'impact cicatriciel de la prise en charge. Par ailleurs, la radiothérapie pourrait être envisageable pour certaines formes cliniques, en particulier de CSC ou en cas de contre-indication à la chirurgie.

1.3.3 Autres cancers cutanés

Les cancers cutanés autres que le mélanome, le CBC et le CSC sont très rares. Ils représentent environ 2 % de tous les cas de cancer de la peau.

Le carcinome à cellules de Merkel (CCM), appelé aussi « carcinome neuroendocrinien cutané » ou « carcinome trabéculaire », est une tumeur rare, 100 fois moins fréquente que le mélanome, il se développe à partir des cellules de Merkel. Ces cellules, qui se trouvent dans la partie basale de la peau, à la jonction entre le derme et l'épiderme, agissent comme des récepteurs à la pression, et participent à la sensation du toucher. Le CCM se caractérise par le développement d'une tumeur neuroendocrine cutanée à haut potentiel évolutif. Il est souvent agressif, car il a un fort taux de récidive, avec une évolution ganglionnaire régionale et un risque de métastases à distance. L'irradiation par les rayons UV étant le facteur de risque principal, le CCM est 8 fois plus fréquent chez les personnes ayant la peau blanche, par rapport aux personnes ayant la peau foncée. Il survient fréquemment sur la tête, le cou et les extrémités chez les sujets âgés sans distinction de sexe.

Les lymphomes cutanés, un sous-ensemble de lymphome non hodgkinien, se développent à partir des lymphocytes, cellules immunitaires normalement présentes dans la peau. Le lymphome cutané le plus fréquent s'appelle le mycosis fongoïde. Il se développe à partir des lymphocytes T qui se multiplient dans les couches superficielles de la peau. Le mycosis fongoïde apparait plus souvent chez les adultes âgés entre 50 et 60 ans. Il se manifeste par des plaques rouges sur les zones cachées du soleil notamment les fesses, les faces internes des bras ou des cuisses. Il affecte davantage l'homme que la femme.

Le sarcome de Kaposi (SK), fréquent chez les sujets âgés entre 50 et 80 ans, se manifeste sous forme de lésions au niveau de la peau, de la bouche, du nez, de la gorge, des vaisseaux lymphatiques ou à l'intérieur du corps. Le SK est causé principalement par un virus herpétique, soit l'herpesvirus humain ou l'herpesvirus responsable du sarcome de Kaposi. Il est courant chez les personnes séropositives. On peut trouver d'autres types de cancers cutanés comme par exemple **les sarcomes des tissus mous** et **le carcinome annexiel microkystique**.

1.4 Mécanismes généraux de la carcinogenèse cutanée

L'organisme humain est composé de milliards de cellules qui se développent, remplissent une fonction puis meurent de façon programmée (apoptose). La cancérogenèse est un processus de transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse. Un cancer résulte d'une prolifération incontrôlée et anarchique de cellules qui deviennent malignes, car elles échappent aux processus normaux de régulation de la croissance tissulaire et de l'apoptose, sous l'effet cumulatif de multiples modifications, appelées encore des mutations. Ces modifications sont dues à des facteurs génétiques ou peuvent entre autres être induites par l'exposition à des agents physiques, à des produits toxiques, à certains virus ou encore à certains facteurs environnementaux et comportementaux. Le rôle de

l'alimentation dans la carcinogenèse a été bien établi mais il reste encore mal connu. La consommation d'alcool, l'excès de poids et le manque d'exercice physique sont également impliqués dans l'augmentation des cas de cancers.

En effet, les mutations entrainent des anomalies engendrées par des erreurs lors de la réplication ou la reproduction de l'ADN (acide désoxyribonucléique), et donc des gènes, lors de la division cellulaire. Dans la majorité des cas, ces mutations surviennent sur l'ADN d'une cellule somatique d'un tissu particulier. Elles peuvent entrainer des variations très légères sur l'ADN générant des polymorphismes avec des conséquences plus ou moins graves, ou elles peuvent entrainer des variations plus complexes impliquant des gènes entiers ou une partie de chromosome causant des effets plus graves. Les cellules touchées par les mutations se divisent de façon anormale et, si elles ne sont pas contrôlées par le mécanisme physiologique d'apoptose ou par l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme, celles-ci se multiplient pour former une tumeur.

Trois étapes-clés dans la cancérogenèse sont décrites : l'initiation, la promotion et la progression. Au cours de la phase d'**initiation**, un agent carcinogène entraine des mutations irréversibles de l'ADN, qui se transmettent lors de la division cellulaire. Pendant cette étape qui dure des années (état latent), la cellule normale acquière des propriétés l'amenant progressivement à une transformation en cellule tumorale. Lors de la phase de **promotion** tumorale, des multiplications anormales ont lieu au niveau des cellules déjà initiées. Enfin, l'étape de **progression** tumorale marque le passage de lésions précancéreuses à des lésions malignes, avec une prolifération cellulaire indépendante et extension invasive de la tumeur. Lors de cette étape, certaines cellules cancéreuses peuvent s'échapper de leur tumeur d'origine et coloniser d'autres parties du corps, via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. On parle dans ce cas de métastases. Ce processus multi-étapes de cancérogenèse se déroule en général sur un temps long de plusieurs années, voire de dizaines d'années.

Comme pour la plupart des cancers, la carcinogénèse cutanée fait appel à ce processus de transformation multi-étapes des cellules-cibles qui suit un schéma classique : initiation, promotion et progression. En revanche, le processus de développement d'un mélanome à partir de mélanocytes sains et sa progression font intervenir différentes étapes successives particulières selon un modèle décrit par Clark. Au cours de la première étape, une prolifération des mélanocytes normaux conduit au développement d'un nævus bénin. Lors de la deuxième étape, une prolifération aberrante à partir soit d'un nævus préexistant, soit d'une nouvelle lésion, conduit au nævus dysplasique qui présente une atypie structurale. Puis suit une phase de croissance intra-épidermique horizontale ou radiale longue (3 à 7 ans) et une phase de croissance verticale. Durant la phase de croissance radiale, les cellules acquièrent la capacité de proliférer au niveau de l'épiderme, alors que durant la phase de croissance verticale, les cellules acquièrent un caractère invasif et commencent à envahir le derme et les tissus sous-cutanés. A travers les réseaux sanguins et lymphatiques, les cellules tumorales du mélanome peuvent envahir les autres organes distants et former des colonies secondaires.

Il a été montré que la majorité des mélanomes apparaissent *de novo* alors que 30 % se développent à partir de nævi préexistants (36). Des mutations somatiques fréquentes comme celles du gène codant pour la protéine *B-rapid accelerated fibrosarcoma* (BRAF), *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog* (NRAS), *neurofibromatosis type 1* (NF1), *phosphatase and tensin homolog* (PTEN) ou encore *tyrosine-protein kinase* (KIT), qui sont impliqués dans les voies MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) et *phosphoinositol-3-kinase* (PI3K), contrôlant la prolifération, la différenciation ou encore la survie des cellules sont retrouvées dans le mélanome. La mutation du gène codant pour le promoteur TERT (*telomerase reverse transcriptase*) impliqué dans le maintien des télomères 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 (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)*, un gène suppresseur de tumeur, observé dans les formes familiales de la maladie (37).

Cliniquement, les mélanomes se développant *de novo* apparaissent plus souvent sur la zone de la tête et du cou de sujets plus âgés, alors que ceux sur de nævi préexistants sont plus souvent localisés sur le tronc et sont associés à un nombre élevé de nævi. Ces observations ont été formalisées dans un modèle étiologique, le « modèle des mécanismes divergents », qui distingue deux voies de développement des mélanomes : l'une caractérisée par un grand nombre de nævi et l'autre par une exposition chronique à l'exposition solaire (38,39).

2. Epidémiologie des cancers cutanés

Aujourd'hui, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde (40) avec environ 9.6 millions de décès en 2018 (41) et il reste la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires (42). Globalement, près d'un décès sur six est dû au cancer. Les cancers cutanés sont les néoplasmes les plus fréquents chez les populations de type Caucasien (43–45) et leur incidence a considérablement augmenté ces dernières décennies, en France mais aussi dans le monde, et ce malgré les nombreuses campagnes de prévention engagées. Les taux d'incidence, de mortalité ainsi que l'évolution au cours du temps des cancers cutanés dans le monde, en Europe et en France, seront décrits dans ce chapitre.

2.1 Mélanome

2.1.1 Monde

Taux d'incidence

Dans le monde, en 2018, le **nombre de nouveaux cas** de mélanome a été estimé à 287 723, soit 1,7 % de l'ensemble des cancers, tous sexes confondus, dont près de 50,2 % survenant en Europe (43). Le taux d'incidence standardisé du mélanome varie fortement en fonction de la situation géographique (**Figure 10**).

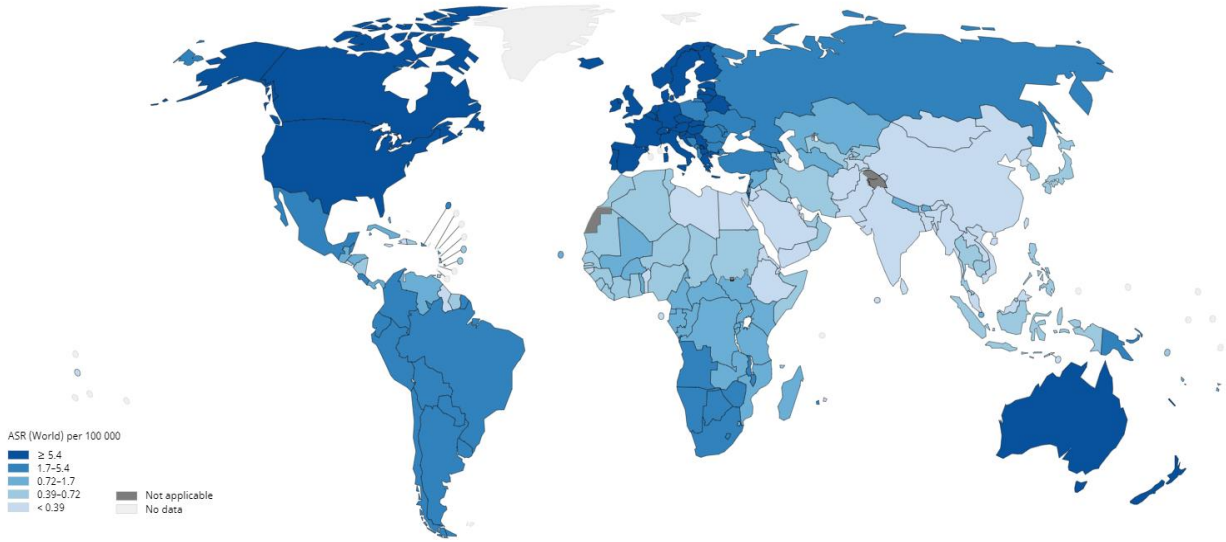


Figure 10 : Taux d'incidence du mélanome dans le monde en 2018

Source : Globocan 2018 (43)

Les populations à peau blanche sont les plus touchées par cette maladie à cause de leur photo-protection cutanée faible. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Australie/Nouvelle-Zélande, avec plus de 33,6 nouveaux cas pour 100 000 habitants, suivi par les Etats-Unis et le Canada

avec près de 13 nouveaux cas pour 100 000 habitants et un taux moyen de 11 nouveaux cas pour 100 000 habitants en Europe (43,46). Les taux d'incidence sont en revanche très faibles en Asie et en Afrique avec des taux inférieurs à 0,6 nouveaux cas pour 100 000 habitants, tous sexes confondus (43,46). Ainsi, le mélanome est nettement moins fréquent chez les individus à peau plus foncée, en particulier dans les populations asiatiques et africaines.

Au niveau mondial, l'incidence du mélanome est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. En 2018, les taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population étaient de 3,5 cas pour 100 000 habitants par an chez les hommes contre 2,9 cas pour 100 000 habitants par an chez les femmes d'après les estimations du GLOBOCAN du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (43,47). Contrairement à l'Australie et la Nouvelle-Zélande, l'Amérique du Nord et l'Europe Centrale, du Sud et de l'Est, les taux d'incidence sont légèrement plus importants chez les femmes que chez les hommes en Europe de l'Ouest et du Nord (**Figure 11**) (48).

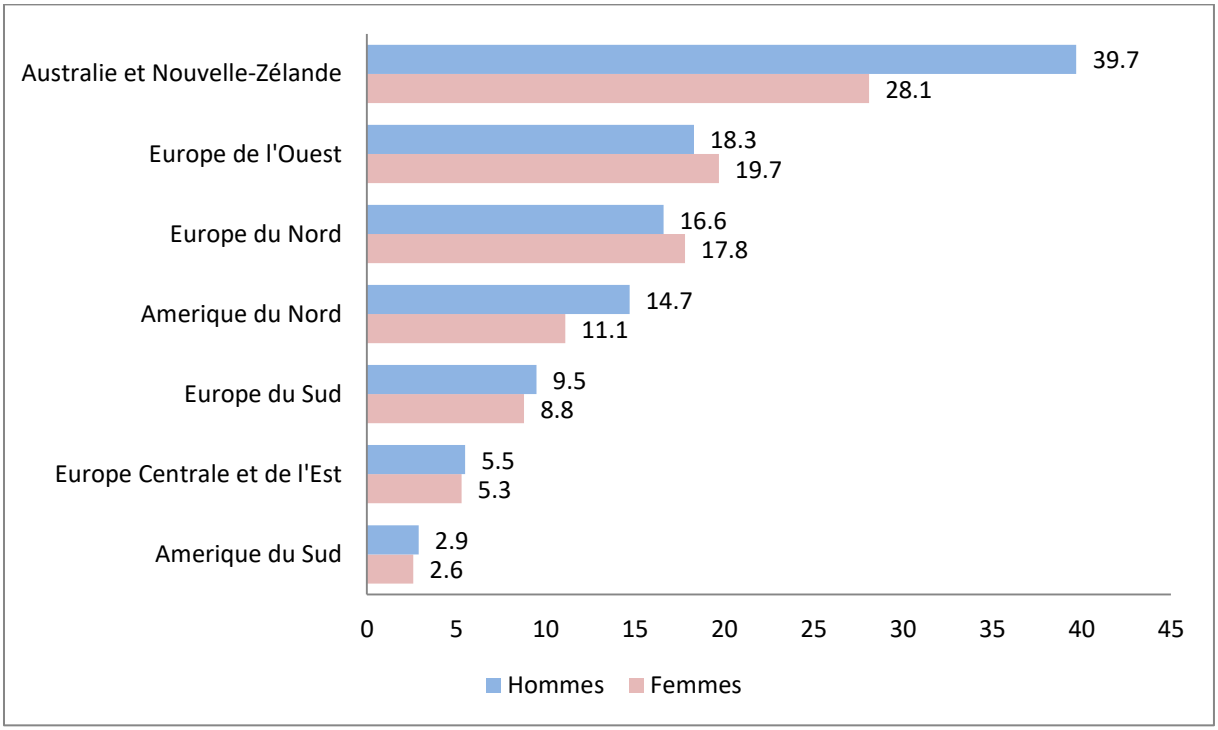


Figure 11 : Incidence du mélanome standardisée sur l'âge de la population mondiale par sexe, en 2018

Source : Réalisé à partir des données de GLOBOCAN du CIRC 2018 (43)

Mortalité

En 2018, le mélanome était responsable de 60 712 décès dans le monde, ce qui représentait 0,6 % des décès (tous sexes confondus) par cancer (43). Près de deux tiers de ces décès surviennent dans les régions les plus développées, dont 45 % en Europe. Les taux de mortalité les plus élevés sont observés en Australie, en Amérique du Nord et en Europe (**Figure 12**).

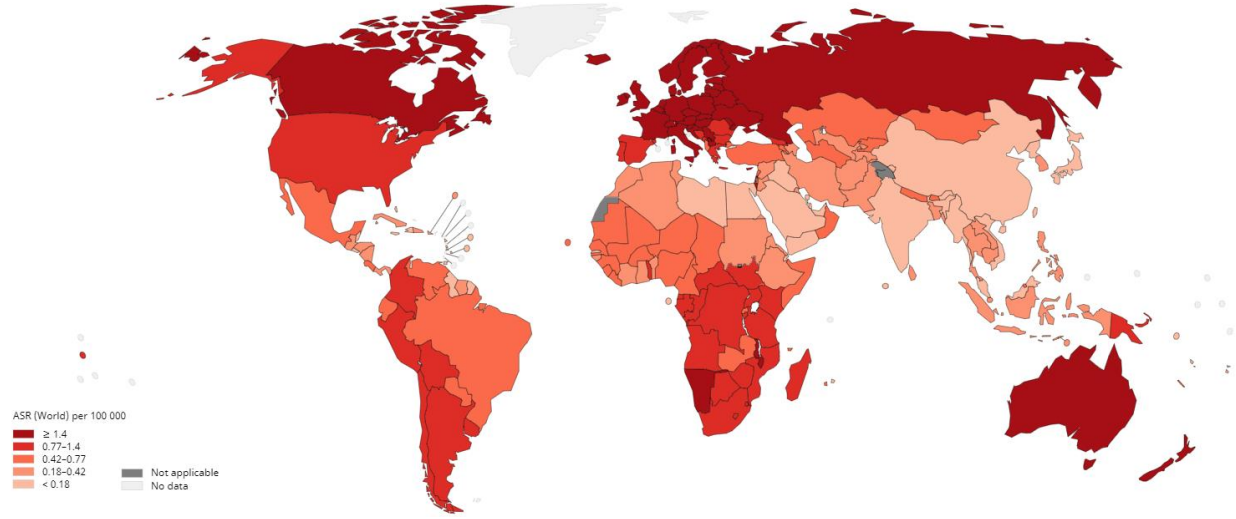


Figure 12 : Taux de mortalité du mélanome dans le monde en 2018

Source : GLOBOCAN 2018 (43)

La survie après mélanome varie également selon le sexe, avec un meilleur pronostic de la maladie chez les femmes que chez les hommes. La mortalité ajustée sur l'âge était estimée à 0,5 décès pour 100 000 habitants par an chez les femmes contre 0,8 décès pour 100 000 habitants par an chez les hommes. Ainsi, les taux de mortalité sont plus élevés chez les hommes par rapport aux femmes et cela s'observe dans toutes les régions du monde (**Figure 13**).

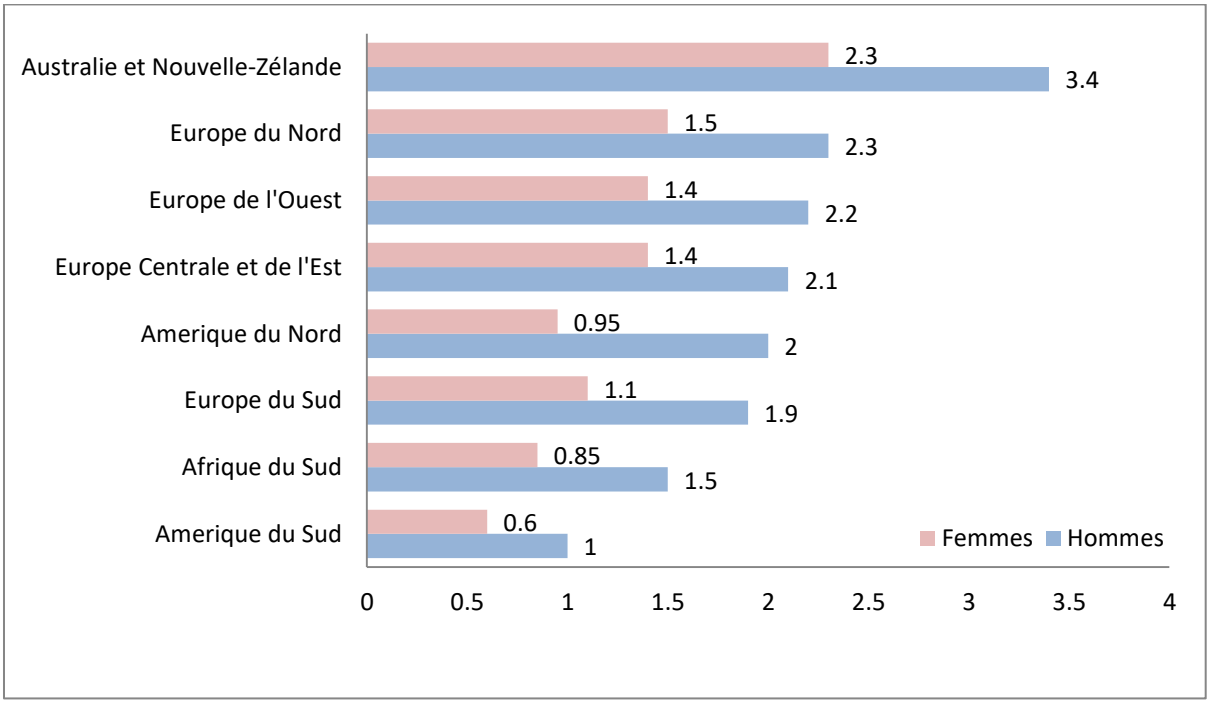


Figure 13 : Mortalité du mélanome standardisée sur l'âge de la population mondiale par sexe, en 2018

Source : réalisé à partir des données de GLOBOCAN du CIRC 2018 (43)

Evolution de l'incidence et de la mortalité

Ces 50 dernières années, **l'incidence du mélanome** a considérablement augmenté à travers le monde (49–51). Cette augmentation est estimée entre 3 % et 7 % par an (52,53) et est plus marquée chez les hommes que chez les femmes (54) (**Figure 14**). Les tendances d'incidence les plus récentes montrent que le mélanome est le cancer pour lequel l'incidence a augmenté le plus rapidement parmi les populations de peau blanche ces dernières années, avec une variation selon les régions (43). En effet, l'incidence du mélanome a augmenté chez les caucasiens américains, au Canada, au Royaume Uni, en Suède et en Norvège, à des taux de 1,7 %, 2,7 % 4,8 % 4,5 % par an, respectivement (55). L'incidence a augmenté régulièrement depuis 1992 à un taux de 1,9 % par an dans les régions canadiennes hors le Québec. Toutefois, les taux d'incidence sont restés stables depuis 2002 en Australie et au Danemark depuis 2011, et une nette diminution est observée en Nouvelle-Zélande depuis 2008, à un rythme de 1,3 % par an. La tendance observée au Danemark avant 2011 était similaire à celle des pays voisins, notamment en Suède et en Norvège (**Figure 15**) (55).

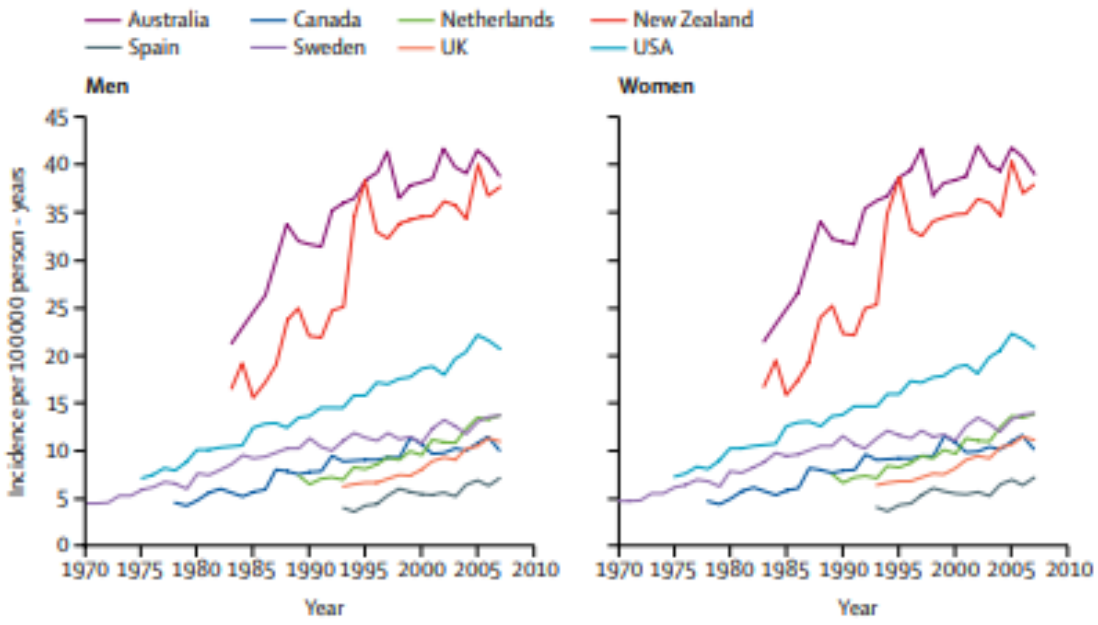


Figure 14 : Evolution des taux d'incidence ajustés sur l'âge selon le sexe de 1970 à 2007

Source : Schadendorf et al. 2018 (54)

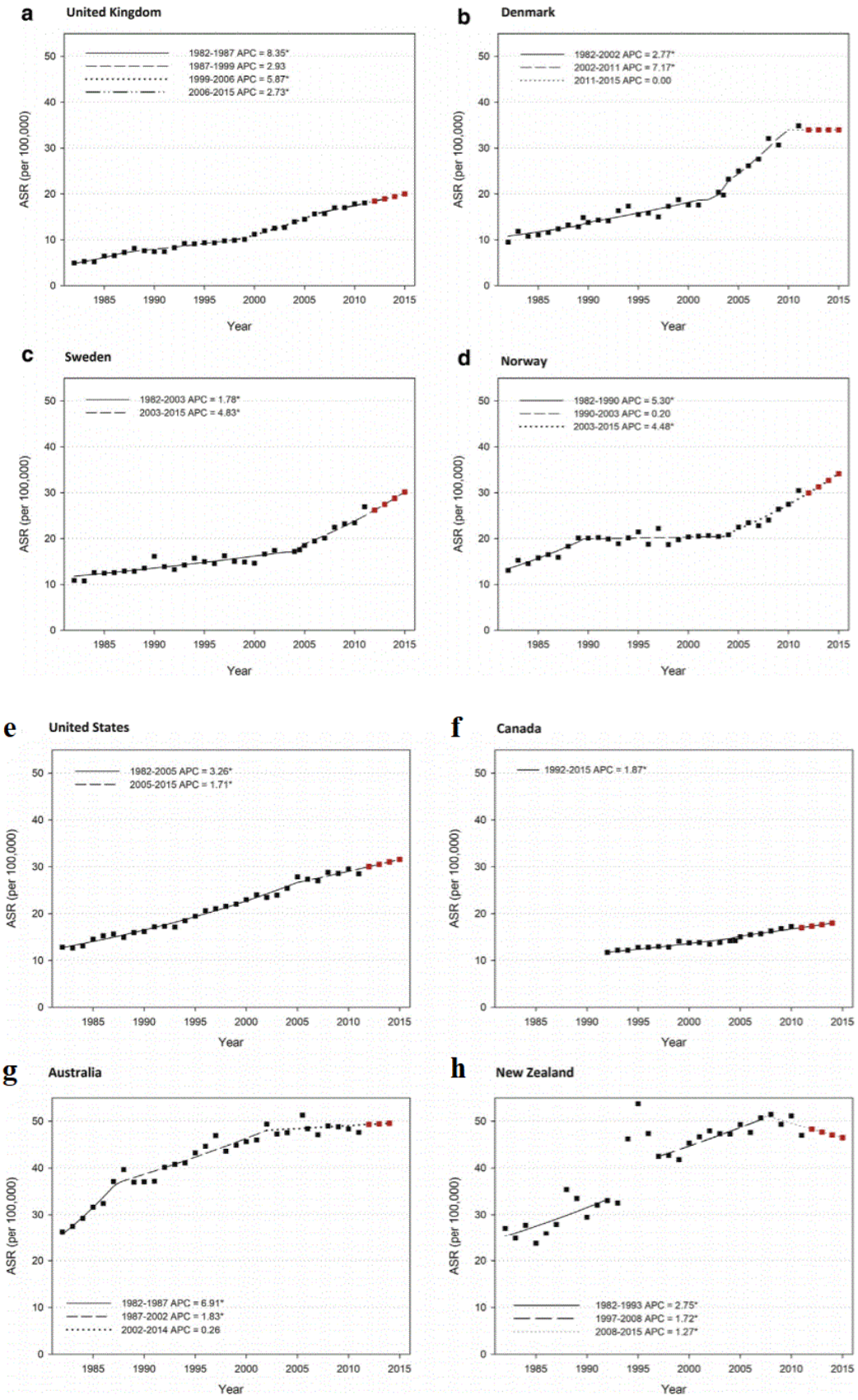


Figure 15 : Évolution de l'incidence du mélanome dans huit pays industrialisés de 1982 à 2015

Source : Olsen et al. 2018 (55)

Entre 1982 et 2015, les taux d'incidence du mélanome se sont stabilisés dans tous les groupes d'âge en Nouvelle-Zélande, chez les moins de 60 ans en Australie et chez les moins de 40 ans au Danemark (**Figure 16**) (55). L'incidence du mélanome est également restée 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 (56).

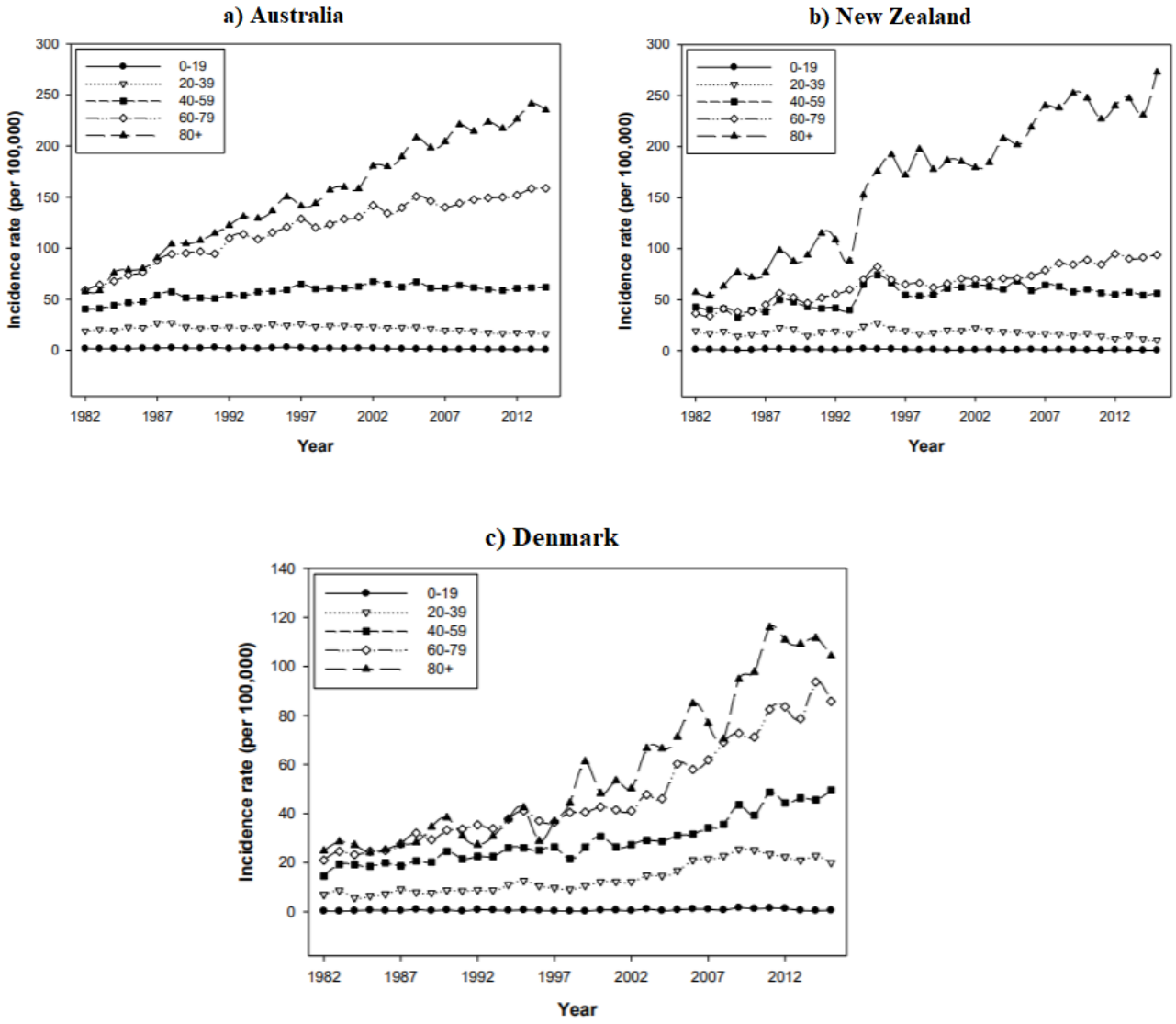


Figure 16 : Évolution de l'incidence du mélanome en Australie, Nouvelle-Zélande et Danemark par tranche d'âge de 1982 à 2015

Source : Olsen et al. 2018 (55)

Les taux de mortalité du mélanome ont plus que doublé dans toutes les populations à peau blanche de 1955 à 1985. Après 1985-1990, une stabilisation, voire une diminution des taux de mortalité a été observée en Australie, aux États-Unis et dans plusieurs pays européens (57). Toutefois, des tendances plus fortes chez les hommes que chez les femmes ont été mises en évidence. En effet, en Amérique du Nord, le taux de mortalité est passé de +1,7 % à -0,6 % chez les femmes, et de +3 % à -0,3 % chez les

hommes. En Océanie, il est passé de +3 % par an à + 0,2 % chez les hommes, et de +1,7 % à -0,5 % chez les femmes. En Europe centrale, bien que la tendance soit restée à +1,3 % par an chez les hommes, elle est en revanche passée à -0,4 % chez les femmes. De même que 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 est restée à +2,3 % chez les hommes et + 1,5 % chez les femmes. Enfin, dans le sud de l'Europe, le taux de mortalité est passé de +6,3 % à +0,9 % chez les hommes et de +5,3 % à +0,4 % chez les femmes (57) sur la même période 1985-1990.

En ce qui concerne l'évolution de la mortalité selon l'âge, le taux est en augmentation continue chez les individus de 70 ans et plus en Océanie, en Amérique du Nord et en Europe, mais elle connait un ralentissement voire une stabilisation chez les individus de 50-69 ans dans ces continents, et les taux sont en chute pour les individus de moins de 50 ans (57).

Survie nette à 5 ans

La survie nette représente la probabilité de survie après mélanome en l'absence d'autres causes de décès. Elle permet d'estimer le pourcentage de personnes qui survivront à leur mélanome. La survie nette à 5 ans est globalement assez élevée dans le monde, elle est de 91 % et est plus élevée chez les femmes. Elle était de 92 % aux Etats-Unis entre 2005 et 2011 (90,4 % chez les hommes et 94,6 % chez les femmes) (58), ce qui signifie qu'en moyenne, environ 92 % des personnes ayant reçu un diagnostic de mélanome survivront au moins 5 ans. De même qu'en Australie, sur la période entre 2006-2010, la survie nette à 5 ans était de 92 % (89 % chez les hommes et de 94 % chez les femmes) (59). En revanche, en Europe, la survie à 5 ans des patients atteints de mélanome a été estimée à 83% entre 1999 et 2007 (79,2 % chez les hommes et 86,6 % chez les femmes) (60). Dans une étude comparative américaine, une survie à 5 ans plus faible chez les afro-américains a été rapportée comparée aux populations blanches américaines, après prise en compte du stade au diagnostic et du site de la tumeur (61). Les inégalités sociales et d'accès aux soins, facteurs déterminants de la survie, pourraient expliquer cette disparité observée selon l'origine ethnique.

2.1.2 Europe

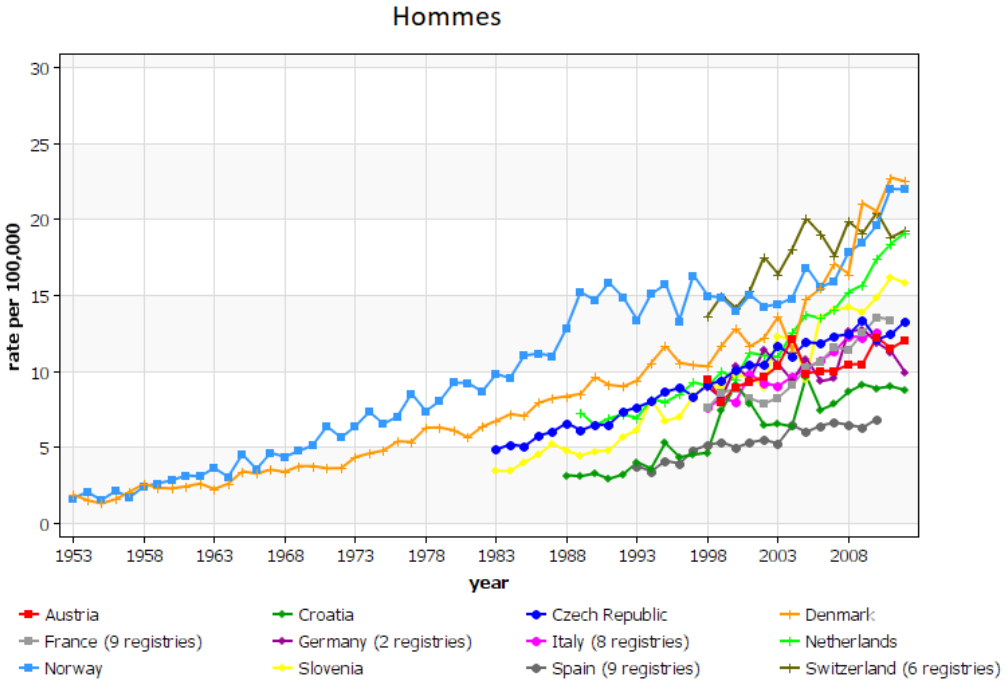
Taux d'incidence et de mortalité

En Europe, **les taux d'incidence du mélanome** sont très hétérogènes et varient d'un pays à l'autre. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays du nord de l'Europe (Norvège, Suède, Danemark), mais également en Belgique, en Suisse, aux Pays-Bas, en Allemagne et en Slovénie (taux supérieurs à 15 pour 100 000 habitants). Les taux d'incidence les plus faibles sont observés dans le sud de l'Europe (Albanie, Bosnie-Herzégovine, Grèce, Chypre) et en Europe de l'Est (Moldavie, Roumanie, Bulgarie), les taux étant inférieurs à 5 pour 100 000 habitants (43). Ce gradient Nord-Sud de l'incidence au sein de pays européens pourrait s'expliquer par une différence du type de peau, globalement plus foncée dans les populations méditerranéennes et donc moins sensible au soleil, mais

également par une différence du type et du niveau d'exposition solaire lors des loisirs ou des séjours dans des lieux ensoleillés, plus important en Europe du Nord (62). Le manque de diagnostic précoce et un signalement incomplet du mélanome en Europe de l'Est et du Sud pourraient également expliquer cette faible incidence dans ces zones (63).

En ce qui concerne **l'incidence du mélanome par sexe**, bien que l'incidence soit plus élevée chez les hommes que chez les femmes en Europe Centrale, du Sud et de l'Est, celle-ci est plus élevée chez les femmes que chez les hommes en Europe de l'Ouest et du Nord (43). Globalement, l'incidence du mélanome a augmenté partout en Europe sur les dernières décennies (**Figure 17**) (64).

Le taux de mortalité suit le même gradient Nord-Sud que l'incidence, avec un taux de mortalité standardisé sur l'âge de la population mondiale allant de 0,34 (Albanie) à 2,3 (Norvège) pour 100 000 habitants chez les femmes et de 0,7 (Albanie) à 3,3 (Norvège) pour 100 000 habitants chez les hommes en 2018 (43).



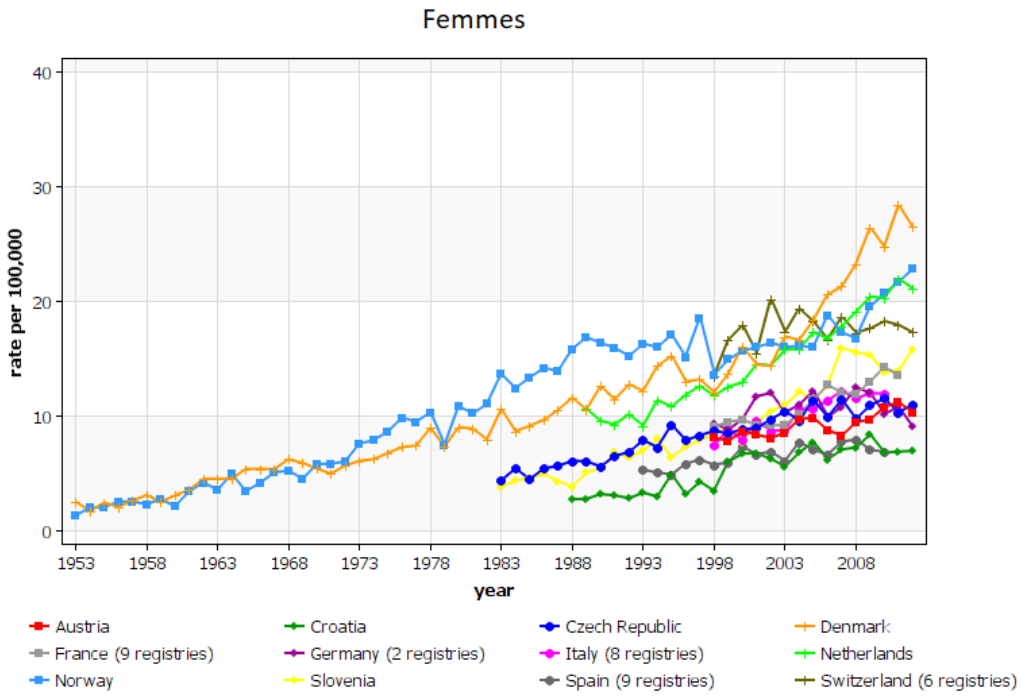


Figure 17 : Évolution de l'incidence du mélanome chez les femmes et chez les hommes enregistrée par les registres européens

Source : GLOBOCAN CIRC (64)

Survie nette à 5 ans

En Europe, la survie à 5 ans des patients atteints de mélanome était estimée à 83 % ; plus précisément, elle était de 88 % en Europe du Nord et en Europe Centrale, de 86 % en Irlande/Royaume-Uni et de 83 % en Europe du Sud. En revanche, la survie était plus faible en Europe de l'Est (74 %) (**Figure 18**) (60). On observe donc une forte hétérogénéité entre les populations au sein de l'Europe. Par ailleurs, la survie nette à 5 ans diminuait nettement avec l'âge des patients et était plus élevé chez les femmes que chez les hommes.

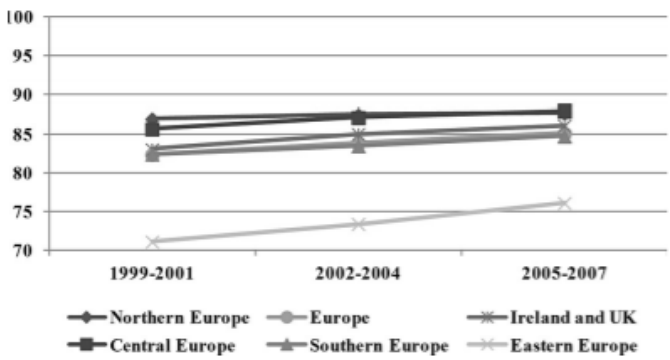


Figure 18 : Évolution de la survie à 5 ans après mélanome standardisée sur l'âge de 1999 à 2007

Source : Crocetti et al. 2015 (60)

2.1.3 France

En France, nous ne disposons pas de registre national permettant de mesurer l'incidence du cancer sur l'ensemble du pays de façon instantanée. En revanche, la surveillance et l'observation des cancers sont réalisés grâce à une collaboration entre Santé publique France, l'Institut national du cancer (INCa), le réseau des registres France cancer incidence et mortalité (Francim) et le service de bio-statistique des Hospices civils de Lyon (HCL). Le but de cette collaboration, mise en place grâce au Plan Cancer 2009-2013, était de regrouper les registres français contenant des informations sur l'ensemble des données d'incidence et de survie collectées depuis leur création et couvrant de 16 à 20 % de la population française (65).

Taux d'incidence et de mortalité

En France, le nombre de nouveaux cas de mélanome était estimé à 15 404 (8 061 hommes et 7 343 femmes) en 2017. Il représente respectivement 3,8 % et 4,0 % de l'ensemble des cancers incidents masculins et féminins. Le mélanome se situe au 8ème rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 6ème rang chez la femme.

L'âge moyen au diagnostic du mélanome était estimé à 63 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme, en 2012. Les taux d'incidence selon la classe d'âge progressent à partir de l'âge de 20 ans dans les deux sexes, de façon plus importante chez les hommes à partir de 55 ans, pour atteindre une valeur maximale à environ 85 pour 100 000 chez les hommes et de 49 pour 100 000 chez les femmes dans la classe d'âge des 95 ans et plus (**Figure 19**) (65)

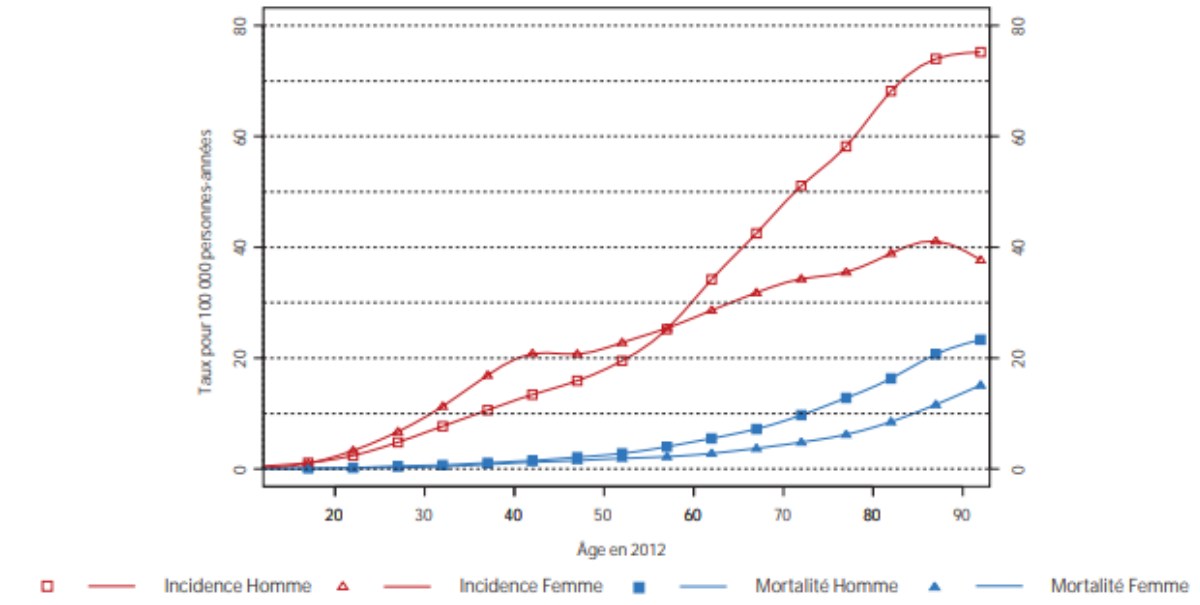


Figure 19 : Incidence et mortalité par mélanome cutané par âge et par sexe en France en 2012

Source : Binder-Foucard et al. 2013 (65)

En ce qui concerne **la mortalité**, le mélanome représente 1,2 % de l'ensemble des décès en France avec 1 783 décès en 2017. Il se situe, chez l'homme, au 10ème rang des décès par cancer masculins, avec 1 036 décès estimés en 2017, soit 1,2 % de l'ensemble des décès par cancer masculin. Chez les femmes, il représente 1,1 % de la mortalité par cancer féminin, avec 747 décès estimés, se situant au 10ème rang des décès par cancer féminin. Les taux de mortalité standardisés sur l'âge de la population mondiale étaient de 1,7 chez l'homme et 1,0 chez la femme, respectivement. L'âge médian au décès était de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme (65,66).

Evolution de l'incidence et de la mortalité

En France, le nombre de mélanomes cutanés était estimé à 2 400 nouveaux cas par an, dont 71 % chez des femmes dans la période de 1978-1982. Depuis ces années, l'incidence du mélanome est en augmentation, avec toutefois un léger ralentissement de cette croissance. En effet, chez l'homme, le taux d'incidence augmente de + 4,7 % par an entre 1980 et 2012 (allant de 2,5 nouveaux cas à 10,8 pour 100 000 personnes-années) et chez la femme, de + 3,2 % par an (passant de 4,0 en 1980 à 11,0 pour 100 000 personnes-années) en 2012 (**Figure 20**). Cependant, un ralentissement de l'augmentation de l'incidence était observé entre 2005 et 2012 chez les femmes comme chez les hommes (65,66). Cette différence pourrait être expliquée par une vigilance moindre chez les hommes comparée aux femmes, démontrant la nécessité de poursuivre les efforts de dépistage et de prévention du mélanome.

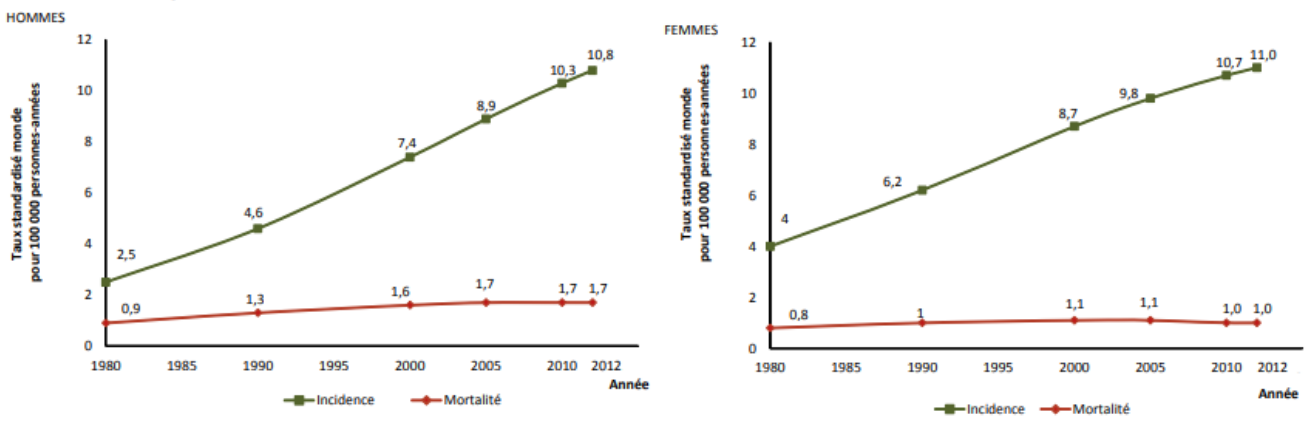


Figure 20 : Evolution des taux d'incidence et de mortalité (standardisés sur la population mondiale) du mélanome cutané de 1980 à 2012 selon le sexe

Source : INCa, Les cancers en France, édition 2017 (65,66)

Sur la période récente de 2010 à 2018, l'incidence du mélanome a augmenté de façon considérable chez l'homme (+3,4 % en moyenne par an), malgré un léger ralentissement observé par rapport à l'ensemble de la période 1990-2018 (+4,0 % en moyenne par an). De manière générale, l'évolution de la mortalité par âge montre une augmentation dans les deux sexes (**Figure 21**).

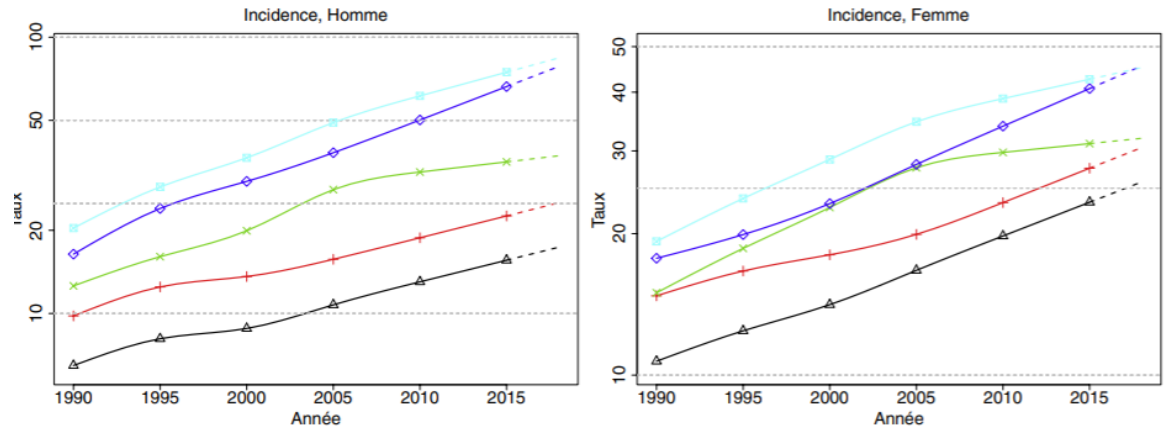


Figure 21 : Taux d'incidence en France par âge selon l'année

La tendance de la mortalité chez l'homme est assez semblable à celle de l'incidence, avec un ralentissement de l'augmentation entre 2005 et 2012. Chez la femme, sur cette même période, après une augmentation, le taux de mortalité diminuait de 1,8 % par an (**Figure 20**) (65,66).

L'évolution de la mortalité par âge montre une augmentation uniquement chez les sujets les plus âgés. En revanche, chez la femme, le taux de mortalité est stable sur l'ensemble de la période. Les tendances par âge montrent toutefois une légère augmentation du taux de mortalité chez les femmes entre 70 et 80 ans (**Figure 22**) (65,66).

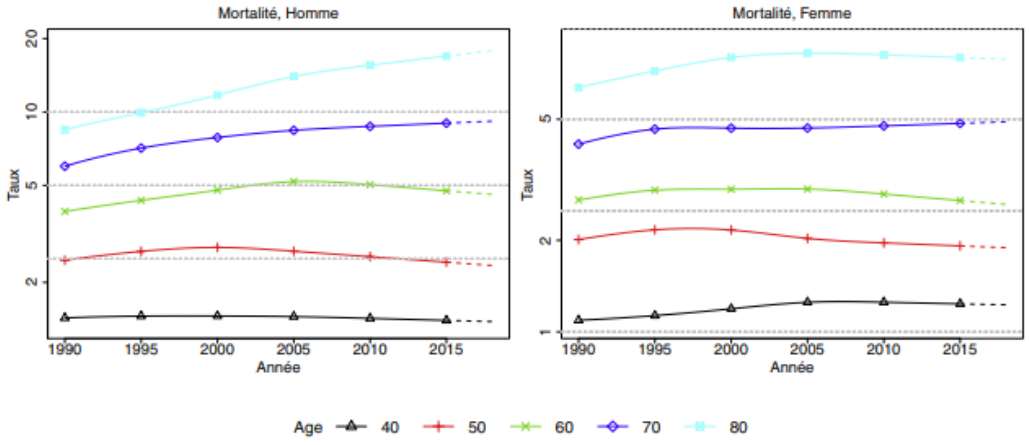


Figure 22 : Taux de mortalité en France par âge selon l'année

<u>Survie après mélanome</u>

En France, les survies nettes à 5 ans et 10 ans étaient de 88 % et 81 % chez les hommes et de 93 % et 85 % chez les femmes, respectivement. La survie à 5 ans diminue avec l'âge au diagnostic et elle était de 93 % pour les plus jeunes (15-45 ans) et de 76 % pour les plus âgés (75 ans). En revanche, à 10 ans, la survie diminuait à 89 % chez les plus jeunes (15-45 ans) et à 66 % chez les plus âgés (75 ans). La survie à 5 ans était relativement stable et elle s'est même améliorée, passant de 83 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 92 % pour ceux diagnostiqués en 2005-2010 (67).

2.2 Carcinomes cutanés

2.2.1 Monde

Taux d'incidence

Les carcinomes cutanés sont les plus fréquents des cancers cutanés. Chaque année, entre 2 et 3 millions de cas de carcinomes cutanés sont enregistrés dans le monde (68). Toutefois, comparés au mélanome, les carcinomes cutanés sont sous-étudiés. Il a été rapporté que le risque de développer un carcinome cutané était 18 à 20 fois plus élevé que celui du mélanome (69–72). Le risque d'avoir un carcinome cutané au cours de sa vie a été estimé entre 28 et 30% pour le CBC, et entre 7 et 11% pour le CSC (73). Comme pour le mélanome, l'incidence des carcinomes cutanés varie en fonction de la zone géographique (48), bien que le manque d'enregistrement de ces cancers dans les registres nationaux limite aujourd'hui l'estimation de leurs taux d'incidence de façon précise et comparable. Ainsi, les chiffres ci-après sont susceptibles d'être sous-estimés.

Le CBC représente la forme la plus courante des carcinomes cutanés chez les populations caucasiennes dans le monde. Le risque de développer un CBC est 4 fois plus élevé que celui du CSC et il apparait plus important chez les hommes que chez les femmes (74). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Australie (avec plus de 1 000 cas pour 100 000 personnes-années pour le CBC), loin devant les Etats-Unis (450 cas pour 100 000 personnes-années) et l'Europe avec plus de 129,3 et 90,8 cas pour 100 000 personnes-années chez les hommes et chez les femmes, respectivement (49,75).

Le CSC, qui vient au deuxième rang des cancers cutanés par ordre de fréquence après le CBC, est deux fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes et son incidence augmente avec l'âge. Il survient rarement avant 50 ans (51). Plus de 80 % des cas surviennent chez des sujets âgés de plus de 60 ans. Comme pour les CBC, les Etats-Unis et l'Australie enregistrent les taux d'incidence les plus élevés de CSC.

Taux de mortalité

Bien que l'incidence des carcinomes cutanés soit très élevée, leur taux de mortalité est très faible comparé au mélanome cutané. Les taux de mortalité les plus élevés sont observés en Papouasie-Nouvelle-Guinée, avec un taux standardisé sur l'âge de la population mondiale de 7,2 décès par 100 000 habitants par an (43). Une étude américaine a estimé le taux de mortalité ajusté sur l'âge à 0,69 pour 100 000 habitants/an aux Etats-Unis entre 1969 et 2000 (76). La mortalité liée à ces cancers semble avoir diminué ces dernières décennies en Australie, aux Etats-Unis mais également en Europe (73,76,77). L'incidence des formes métastatiques du CBC et du CSC varie entre 0,003-0,05% et 0,5-16 %, respectivement, tandis que le taux de mortalité ajusté sur l'âge est estimé à 0,12 pour 100 000 habitants/an pour le CBC et à 0,3 pour 100 000 habitants/an pour le CSC (78,79).

Evolution de l'incidence et de la mortalité

L'incidence des carcinomes cutanés est en constante augmentation (74) : la tendance générale observée dans de nombreux pays suggère une augmentation d'incidence de 3 à 8 % par an (80). En Europe, les taux d'incidence de CBC ont augmenté à un rythme similaire au cours des quatre dernières décennies (81). Entre 2011 et 2014, les décès annuels attribués aux carcinomes cutanés étaient très faibles, avec un taux de mortalité chez les hommes 2,5 fois plus élevé que chez les femmes.

2.2.2 Europe

Les taux d'incidence des carcinomes cutané sont plus élevés chez les personnes à la peau claire et sensibles au soleil, comme pour le mélanome (82,83). Selon un rapport de l'OMS, la population européenne est composée de plus de 98 % d'habitants de peau sensible à l'exposition solaire (83). Comme mentionné précédemment, l'incidence de ces cancers est difficile à mesurer. D'une part, peu de registres enregistrent ces cancers, et d'autre part, certains regroupent le CBC et le CSC sous le terme global de « carcinomes cutanés » et les données ne sont pas collectées séparément (83). Toutefois, certains registres permettent de suivre et d'estimer ces cancers en Europe, et une série de publications a permis de donner un aperçu de l'épidémiologie des CBC et CSC. Les taux d'incidence les plus élevés sont rapportés en Allemagne avec plus de 129,3 pour 100 000 habitants chez les hommes et de 90,8 chez les femmes (49), suivie de l'Irlande, des Pays Bas, de la Belgique, de l'Angleterre et de la France, et des taux faibles sont observés en Europe de l'Est (64). Un ratio de 4:1 a été rapporté entre le CBC et le CSC dans les populations européennes (84).

En ce qui concerne le CBC, le taux d'incidence a été estimé à 81 pour 100 000 chez les hommes et 63 pour 100 000 chez les femmes en Allemagne en 2004 (85). Les taux d'incidence étaient de 76 pour 100 000 personnes-années en Angleterre, avec les taux les plus élevés enregistrés dans le sud-ouest de l'Angleterre (121,29 ⁄100 000 personnes-années) et les taux les plus faibles à Londres (0,24/100 000 personnes-années) (48). La Suisse et l'Italie présentent également des taux d'incidence élevés, soit environ 70/100 000 personnes-années en 1995 (86,87) ; alors que l'incidence en Slovaquie n'était que de 38⁄100 000 personnes-années en 1994 (88). Une étude européenne a rapporté que les taux d'incidence de CBC avaient augmenté de façon similaire dans tous les pays européens, avec une augmentation moyenne de 20 nouveaux cas pour 100 000 personnes-années tous les 15 ans, soit une augmentation de 5% par an (48) (**Figure 23**).

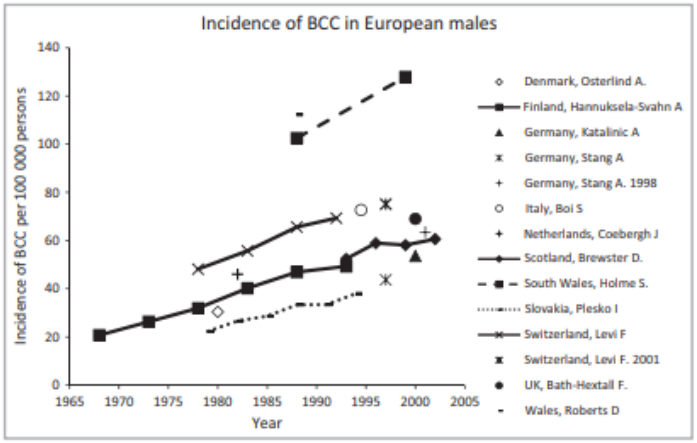


Figure 23 : Incidence du CBC, standardisée sur l'âge de la population mondiale, chez les hommes en Europe au cours du temps

En revanche, cette même étude européenne a rapporté des taux d'incidence du CSC de 18,2 pour 100 000 chez les hommes et de 8,5 pour 100 000 chez les femmes en Allemagne en 2004 (85). Alors que l'Angleterre rapporte les taux d'incidence les plus élevés, la Suisse a affiché la hausse la plus rapide allant de 14 pour 100 000 en 1978 à 29 pour 100 000 en 1997 (**Figure 24**).

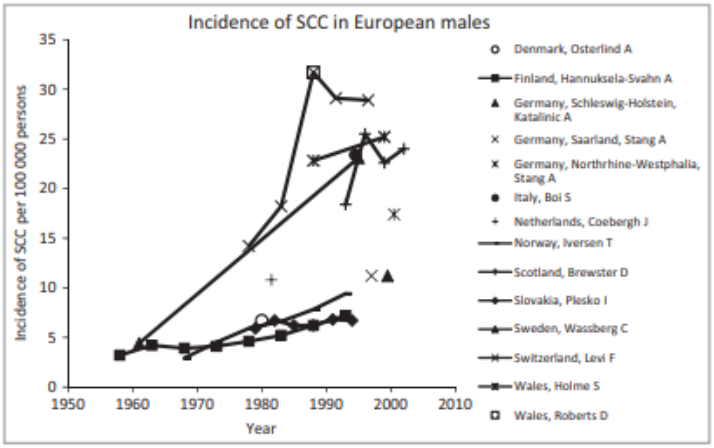


Figure 24 : L'incidence du CSC, standardisée sur l'âge de la population mondiale, chez les hommes en Europe au cours du temps

Cette augmentation des taux d'incidence observée au sein des pays de l'Europe pourrait être attribuée à plusieurs facteurs environnementaux, notamment une exposition accrue aux rayonnements UV, aux activités extérieures, aux changements de style vestimentaire, au vieillissement de la population ou encore à la dégradation de la couche d'ozone due aux changements climatiques (74).

La mortalité par carcinome cutané est majoritairement due au CSC. Les taux de mortalité en Europe présentent un gradient différent de celui du mélanome. Les taux les plus élevés sont observés chez les hommes et les femmes en Europe du Sud, notamment en Grèce, Espagne, Portugal et Italie, et des taux faibles sont rapportés dans les pays de l'Europe du Nord.

2.2.3 France

Les données épidémiologiques concernant les carcinomes cutanés sont rares et incomplètes, car de nombreux registres des cancers ne les prennent pas en compte. En France, nous ne disposons à ce jour de registres généraux des carcinomes cutanés que dans 9 départements (Bas-Rhin, Doubs, Calvados, Isère, Tarn, Somme, Hérault, Haut-Rhin et Vendée) pour estimer l'incidence de ceux-ci. Parmi eux, seuls les registres du Haut-Rhin, du Doubs et plus récemment du Calvados comptabilisent les CBC (89). Les données de ces registres ont suggéré une augmentation de l'incidence des deux types de carcinomes, avec une fréquence importante chez les hommes (plus marquée pour les CSC). Les CBC semblent être 3 à 6 plus fréquents que les CSC (plus marquée chez la femme) (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Évolution de l'incidence des CBC et CSC par sexe entre 1983 et 2002
Source : Réalisé à partir des données du registre des cancers du Doubs, taux standardisés sur la population mondiale/100 000 habitants/an

Période	CBC		CSC	
	Femme	Homme	Femme	Homme
1983/1987	46,03	45,79	6,26	18,46
1988/1992	54,70	66,55	10,20	23,67
1993/1997	70,92	85,28	13,71	29,93
1998/2002	92,85	107,32	16,87	31,47

Le nombre de CBC enregistrés dans le Haut-Rhin a augmenté de 25 % entre les périodes 1991-1993 et 1997-1999 (89). En ce qui concerne les CSC, les données du registre du Doubs montrent des taux d'incidence nettement supérieurs chez l'homme (sexe ratio proche de 2). L'âge moyen au diagnostic du CSC (74,4 ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes) est supérieur de près de 10 ans à celui des CBC.

Une augmentation importante des taux d'incidence (d'un facteur 1,7 chez l'homme et 2,7 chez la femme) a été rapportée entre 1983 et 2002. Dans cette période de 20 ans, le taux annuel moyen d'évolution était ainsi de 3,62 chez l'homme et de 6,83 chez la femme, faisant du CSC l'un des cancers augmentant le plus rapidement dans le département du Doubs. Les données du Haut-Rhin confirment les disparités observées selon le sexe et les tendances évolutives observées dans le Doubs, avec une augmentation de l'incidence standardisée sur la population mondiale de 15,8 à 22,3 chez l'homme et de 7,5 à 8,4 chez la femme entre les périodes 1988-90 et 1994-1996 (89).

Les données de mortalité regroupent l'ensemble des carcinomes cutanés. Malgré l'augmentation régulière de l'incidence de ce cancer, le nombre de décès a diminué. Entre 1980 et 1983, une moyenne de 547 décès par an a été attribuée en France aux carcinomes cutanés, soit un chiffre peu inférieur à celui du mélanome durant la même période. Entre 2000 et 2003, ce chiffre était de 492 par an, alors qu'on notait un doublement des décès par mélanome.

3. Facteurs de risque des cancers cutanés

Les cancers cutanés sont des maladies multifactorielles pour lesquelles plusieurs facteurs de risque ont été établis (90), tels que certains facteurs individuels (pigmentation de la peau, couleur des yeux et des cheveux, grains de beauté, taches de rousseur et antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés) (91,92) et des facteurs environnementaux (exposition solaire, coups de soleil et utilisation de lampes UV) (93). A côté de ces facteurs de risque connus, d'autres facteurs sont suspectés d'influencer le risque de cancers cutanés et sont actuellement étudiés dans la littérature.

3.1 Facteurs pigmentaires

Profil pigmentaire et phototype

Les facteurs pigmentaires jouent un rôle crucial dans la survenue des cancers cutanés. Il a été clairement montré que les personnes ayant un profil pigmentaire clair (yeux clairs, cheveux clairs, peau claire, faible capacité de la peau à bronzer et présence de taches de rousseur) avaient un risque plus élevé de développer un cancer cutané (30,94). En effet, une méta-analyse, publiée en 2005 par Gandini et ses collègues et portant sur 60 études, a montré qu'un phénotype clair était fortement associé à un risque élevé de mélanome (91). Plus particulièrement, il a été estimé que les personnes ayant les yeux clairs (noisette, verts ou bleus) avaient entre 1,47 et 1,61 fois plus de risque de développer un mélanome que les personnes ayant les yeux foncés ; les personnes ayant des cheveux châtains, blonds ou roux avaient respectivement 3,64, 1,96 et 1,62 fois plus de risque de mélanome que les personnes aux cheveux foncés ; et les personnes ayant la peau claire avaient deux fois plus de risque de développer un mélanome que les personnes ayant la peau foncée. En revanche, une revue publiée en 2006 a montré que les carcinomes cutanés étaient majoritairement influencés par la sensibilité de la peau au soleil et la couleur des cheveux (95).

Une mauvaise capacité de bronzage, une forte tendance aux brûlures ou un phototype de peau de Fitzpatrick faible ont également été associés à plusieurs reprises à un risque accru de mélanome. La méta-analyse de Gandini et al. a estimé des risques relatifs poolés à 2,09 (IC à 95 % = 1,67-2,58), 1,84 (IC à 95 % = 1,43-2,36) et 1,77 (IC à 95 % = 1,23-2,56), respectivement pour les phototypes I, II et III comparés au phototype IV (91). Cette échelle de classification a été créée par Fitzpatrick en 1975 pour classer les personnes par leur type de peau, essentiellement selon la réaction de la peau après une exposition au soleil importante. Un 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 », et le phototype V regroupe les asiatiques de peau mate et les méditerranéens et le phototype VI les noirs d'Afrique et d'Amérique, les aborigènes australiens et les indiens du sud de l'Inde. Ainsi, plus le phototype est faible, plus le sujet est sensible aux effets du soleil et plus il devra se protéger (96).

Nævi ou grains de beauté

Les nævi sont des tumeurs cutanées bénignes du système mélanocytaire et peuvent être congénitales ou acquises au cours de la vie. Ils sont relativement plus fréquents chez les populations à peau blanche que chez les populations à peau foncée. Dans la littérature, il a été montré que la présence et le nombre de nævi sont le facteur de risque le plus important pour le mélanome (92), et que le risque de mélanome augmente avec le nombre de nævi (92,97–101). En effet, Gandini et ses collègues ont mis en évidence une relation de type dose-réponse entre le nombre de nævi et le risque de mélanome, avec un risque relatif de mélanome de 6,89 (IC à 95 % = 4,63 - 10,25) chez les personnes ayant plus de 100 nævi par rapport à celles en ayant moins de 15 (92). Récemment, des études prospectives menées aux États-Unis, en Suède et en Australie, ont également rapporté 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) ainsi que chez les personnes ayant beaucoup de nævi à l'âge de 21 ans (103,104) par rapport aux personnes n'en ayant aucun (105). On distingue plusieurs types de nævi : les nævi dysplasiques, atypiques, tubéreux, achromiques ou bleus. Ils se distinguent par leur pigmentation et leur forme clinique et histologique. La présence de nævi dysplasiques entraine un risque de mélanome plus élevé que les autres types. Par exemple, les personnes ayant plus de 5 nævi dysplasiques ont 6 fois plus de risque de développer un mélanome par rapport à celles n'en ayant aucun (92). Par ailleurs, les personnes ayant au moins 6 nævi sur le bras ont 42 et 48 % plus de risque de développer un CBC et CSC, respectivement (106).

Antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés et facteurs génétiques

Un antécédent personnel de carcinome cutané est associé à un risque accru de mélanome ou de second carcinome cutané dans les 5 ans (107). En effet, les personnes ayant un antécédent de CBC ou CSC ont 2,74 (IC à 95 % = 2,49 – 3,02) plus de risque d'être atteintes d'un mélanome (108). Les personnes ayant un antécédent personnel de mélanome sont également à risque de développer un autre mélanome primitif. Une étude menée chez 16 591 personnes atteintes de mélanome a mis en évidence un risque 32 % plus élevé de développer un second cancer primaire, avec un risque 8,99 plus élevé de développer un deuxième mélanome (107).

Un antécédent familial de cancer cutané constitue un autre facteur de risque important pour le mélanome. Environ 10 % des patients atteints de mélanome ont des antécédents de mélanome chez leurs parents au premier ou au second degré (109). Une analyse poolée de huit études cas-témoin a révélé un risque deux fois plus élevé de mélanome chez les personnes ayant au moins un parent au premier degré atteint d'un mélanome, et ceci indépendamment des caractéristiques pigmentaires (110). Gandini et ses collègues ont mis en évidence un RR de 1,74 (IC à 95 % = 1,41-2,14) de mélanome en association avec les antécédents familiaux de ce cancer (91). Les personnes ayant un antécédent familial de mélanome ont 27 et 22 % plus de risque de développer un CBC et CSC, respectivement

(111). De même que qu'un antécédent familial de tous cancers cutanés a été associé à un risque 4 fois plus élevé de CSC (112) et à un risque 3 fois élevé de CBC (113). Cette association pourrait s'expliquer soit par l'existence de facteurs génétiques communs, soit par la similitude des habitudes d'exposition solaire et des caractéristiques pigmentaires au sein d'une même famille(93). Toutefois, la plupart des études prenaient en compte ces derniers facteurs dans les analyses. Ainsi, l'hérédité constitue donc un facteur non négligeable dans l'apparition des cancers cutanés.

En ce qui concerne les **facteurs génétiques**, la transmission familiale du risque de mélanome d'une génération à une autre est principalement liée à des mutations du gène *CDKN2A*, codant pour les protéines suppresseurs de tumeur p16 et p14, et au gène *CDK4* codant pour une protéine impliquée dans la prolifération cellulaire (114). D'autres mutations sont également impliquées, notamment la mutation germinale dans les gènes *BAP1*, *MITF*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP*, et *TERT*, qui sont impliqués dans la prolifération des mélanocytes et/ou dans la détermination du phénotype pigmentaire (115).

3.2 Facteurs environnementaux

L'exposition aux rayonnements ultraviolets est le facteur environnemental le plus important de cancer de la peau.

<u>Les différentes sources d'émission d'ultraviolets</u>

Le rayonnement solaire est la principale source d'exposition humaine et englobe une large gamme de longueurs d'onde de l'énergie photonique, incluant le rayonnement ionisant, le rayonnement ultraviolet, la lumière visible et le rayonnement infrarouge. Contrairement à la lumière visible permettant l'éclairage et aux rayonnements infrarouges à l'origine de la sensation de chaleur apportée par le soleil, la présence d'un rayonnement UV ne peut pas être perçue par le corps humain. Les rayonnements UV solaires sont classés, de manière conventionnelle, en trois catégories selon leur longueur d'onde (116) : UVA (longueurs d'onde de 315-400 nm), UVB (280-315 nm) et UVC (100-280 nm). Les UVC (100-280 nm) sont les plus dangereux, mais ils sont en totalité arrêtés et absorbés par la couche d'ozone, la vapeur d'eau, l'oxygène et le dioxyde de carbone, et n'arrivent pas à la surface de la Terre. Ensuite, les UVB (280-315 nm) sont en grande partie arrêtés par la couche d'ozone et représentent seulement 5 % des UV atteignant la surface terrestre. Ils sont responsables de la plupart des coups de soleil et sont un facteur de risque des cancers cutanés. Ils contribuent également à la synthèse de la vitamine D. Les UVA (315-400 nm), contrairement aux UVB, ne sont pas arrêtés par le temps nuageux, ni par les vitres et pénètrent jusque dans les couches profondes de l'épiderme. Ils représentent 95 % des UV atteignant la surface terrestre. Ils induisent un vieillissement de la peau et constituent également un facteur de risque pour les cancers cutanés.

Les appareils de bronzage constituent une autre source d'exposition aux rayonnements UV, dont ils représentent une source artificielle (115,117). Ils émettent à la fois des UVA et des UVB. Apparus dans les années 1960, les appareils de bronzage se sont particulièrement développés en Amérique du

Nord, en Europe du Nord et en Australie (118). A partir des années 90, ils sont largement utilisés et popularisés, avec l'idée qu'ils permettent d'obtenir un bronzage plus sûr s'il est fait dans un salon de bronzage. Les UV artificiels ont également été utilisés, depuis des décennies, pour traiter des pathologies telles que le rachitisme ou le psoriasis et à partir d'appareils UV spécifiques (119). Depuis cette dernière décennie, la limite maximale d'irradiation fixée en Europe est de 0,3 W/m², un niveau équivalent à celui des UV solaires sous les tropiques en milieu de journée (120). En France, les restrictions sont plus contraignantes, avec une limite à 0,5 mW/m² pour les UVB et à 0,15 W/m² pour les UVA (121). Selon le Baromètre Cancer 2010, 13,4 % des personnes interrogées déclarent avoir 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) (122).

Exposition aux rayonnements UV et cancers cutanés

Mise en évidence du rôle des UV

L'exposition aux rayonnements UV est le seul facteur de risque reconnu comme cause du mélanome et de carcinomes cutanés (30,123,124). Depuis 1992, l'exposition aux rayonnements UV est classée cancérogène pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (125). Selon l'OMS, 50 à 90% des cancers cutanés sont attribuables aux rayonnements UV, ce qui fait de l'exposition aux rayonnements UV le principal facteur de risque de ces cancers.

Les données de la littérature ont pu démontrer que les UV, en atteignant la peau, peuvent mener au développement de cancers cutanés au moins de deux façons : de manière directe en brisant l'ADN des cellules cutanées, ce qui peut provoquer des mutations génétiques induisant une carcinogénèse cutanée, ou de manière indirecte, en entrainant la formation de radicaux libres qui altèrent les membranes et les noyaux des cellules. Le processus de transformation néoplasique progressive des cellules par l'exposition aux UV qui aboutit à l'apparition d'un cancer cutané est appelé photocarcinogénèse cutanée. Celle-ci est induite généralement par les UVB ou les UVA à courte longueur d'onde. Il a été suggéré que les UVA pénètrent dans l'épiderme et le derme et induisent des dommages à l'ADN indirectement par la formation de radicaux libres (94,124,126,127), tandis que les UVB, pénétrant uniquement l'épiderme, sont absorbés par des bases d'ADN hétérocycliques au niveau cellulaire, ce qui permet aux UVB d'affecter directement l'ADN (128).

Plusieurs études observationnelles confirment le rôle de l'exposition aux UV dans l'apparition des cancers cutanés. Les études écologiques ont rapporté une variation géographique de l'incidence du mélanome dans le monde, avec des relations inverses entre la latitude et les taux d'incidence et de mortalité de ce cancer, d'une part, et entre la latitude, et les niveaux d'exposition aux UV, d'autre part (129). Néanmoins, en Europe, une relation positive est au contraire observée entre les taux d'incidence et de mortalité du mélanome et la latitude. Cette observation pourrait être expliquée par le type de

peau plus foncé dans les populations méditerranéennes par rapport à la population des pays de l'Europe du Nord.

De même, les différences ethniques dans l'incidence du cancer cutané observées dans le monde entier apportent également une preuve du rôle des UV dans l'étiologie des cancers cutanés (130). Les taux d'incidence du mélanome varient en fonction de l'ethnicité, avec un risque au cours de la vie de 2,6 % chez les populations à peau blanche, 0,1 % pour chez les populations afro-américaines et 0,58 % chez les populations hispaniques (131). Les personnes à peau claire ont dix fois plus de risque de développer un mélanome cutané que les personnes à peau foncée (132). Les carcinomes cutanés sont également plus fréquents chez les populations non-caucasiennes (132). Ces observations peuvent s'expliquer par l'influence différente des rayonnements UV sur les différents types de peau, les peaux des populations vivant à de faibles latitudes étant plus foncées, correspondant à une protection plus importante des effets délétères des rayonnements UV, plus intenses à ces latitudes ; et les peaux des populations ayant migré vers des latitudes plus élevées étant plus claires, afin de maximiser la production de vitamine D à partir des UV ambiants beaucoup plus faibles. Par ailleurs, il a été montré que chez les populations de peau claire qui ont migré vers de faibles latitudes, l'incidence des cancers cutanés a augmenté rapidement (116), fournissant des preuves supplémentaires du rôle de l'exposition solaire sur la survenue de cancers cutanés.

Exposition solaire

Différents types d'exposition solaire peuvent être étudiés dans les études épidémiologiques. L'exposition dite « intermittente », ou « récréationnelle », correspond à une exposition intense et de durée limitée qui s'effectue lors d'activités de loisirs en extérieur pendant les saisons chaudes. L'exposition dite « résidentielle » est liée à la latitude du lieu de résidence, elle correspond à l'exposition aux UV ambiants. L'exposition « chronique » correspond à une exposition solaire intense sur le long-terme, soit par une exposition résidentielle à une faible latitude, soit par une exposition professionnelle aux rayonnements UV chez les personnes travaillant en extérieur.

Le mélanome est généralement associé à une exposition intermittente et intense aux UV, particulièrement durant l'enfance mais aussi à l'âge adulte, en particulier en termes de nombre de coups de soleil. Les données de la littérature portant sur l'influence de l'exposition solaire professionnelle et récréationnelle sur la survenue du mélanome ont suggéré une augmentation de risque de mélanome avec l'exposition intermittente, et une association inverse avec l'exposition chronique (93,133–135). En effet, une méta-analyse a mis en évidence une association positive entre l'exposition intermittente et le risque de mélanome, avec un risque relatif de 1,61 (IC à 95 % = 1,31-1,99) ; alors qu'un risque relatif de 0,95 (IC à 95 % = 0,87-1,04) était observé avec l'exposition chronique (134). Néanmoins, cette hypothèse sur l'exposition intermittente a été remise en question et il a été suggéré que l'effet du type d'exposition aux UV sur le risque de mélanome différait selon le

type histologique et le site anatomique de la tumeur. Les travaux antérieurs ont en effet montré que les mélanomes de type LMM ou ceux survenant au niveau de la tête et du cou chez les sujets âgés sont associés à des expositions chroniques au cours de la vie ; tandis que les mélanomes à extension superficielle ou ceux survenant sur le tronc sont associés positivement à des expositions intermittentes (39,134,136–139).

En ce qui concerne les carcinomes cutanés, les CBC semblent être associés à des profils d'exposition solaire similaires à ceux du mélanome, c'est-à-dire à l'exposition dans l'enfance et à une exposition excessive au soleil à l'âge adulte (93,140,141). En revanche, la survenue de CSC a été associée à une exposition cumulée tout au long de la vie et à l'exposition professionnelle au soleil (94,140).

Lampes UV

L'influence des lampes UV sur la survenue de cancers cutanés a été largement étudiée du fait de leur utilisation très répandue dans les pays développés, en particulier en Europe du Nord et en Amérique du Nord. Les études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de lampes UV (ou cabines de bronzage, bancs solaires ou encore solarium) augmente fortement le risque de cancers cutanés (117,142,143). En effet, une méta-analyse menée sur 27 études observationnelles a rapporté une association entre l'utilisation de bancs solaires et le risque de mélanome, en particulier chez les jeunes (144). Il a été montré que l'utilisation de cabines UV au moins une fois dans sa vie augmentait le risque de mélanome de 20 %, et de 59 % (13 études incluses) si la première séance de cabine UV avait eu lieu avant l'âge de 35 ans (144). Une récente étude norvégienne a confirmé 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 (145).

Une méta-analyse incluant 12 études a rapporté une association positive entre l'exposition aux lampes UV et le risque de carcinomes cutanés (146). L'exposition aux lampes UV était associée à un risque 67% plus élevé de CSC et un risque 29 % plus élevé de CBC. L'exposition à un jeune âge était significativement associée à un risque accru de CBC, tandis qu'elle n'était pas associée au risque de CSC (146).

3.3 Autres facteurs de risque potentiels

A côté des facteurs cités précédemment, d'autres facteurs ont été étudiés en lien avec les cancers cutanés dans la littérature. Cette section décrit un panel non exhaustif de facteurs qui pourraient jouer un rôle dans l'étiologie des cancers cutanés.

Le risque de cancers cutanés a été positivement lié à la présence de kératoses actiniques, ou kératoses solaires. Ces kératoses sont dues à l'exposition solaire intense et constituent un marqueur du risque de cancers cutanés liés au soleil. Ces lésions précancéreuses de la peau surviennent sur les zones découvertes fréquemment exposées au soleil, prédominantes chez les patients à peau claire et

fréquentes chez les sujets âgés (142). Elles peuvent se développer en cancer cutané si elles ne sont pas traitées. Entre 25 et 60 % des CSC proviennent de lésions de ce type (142,147).

Des patients ayant un système immunitaire faible ou ceux ayant subi une transplantation d'organe solide nécessitant un traitement immunosuppresseur ont un risque accru de développer un cancer cutané, en particulier un CSC (148). Les personnes ayant un antécédent de transplantation solide présentent également un risque deux à quatre fois plus élevé de développer un mélanome par rapport à celles n'en ayant pas subi. Une étude suédoise a rapporté un risque six fois plus élevé de CBC chez les patients ayant reçu une transplantation par rapport à la population générale (149).

Par ailleurs, il a été rapporté que les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) présentaient un risque accru de CBC et de CSC, bien que de nombreuses études n'aient pas démontré un risque accru de mélanome (150,151). La survenue de cancers cutanés est également associée à la présence de certaines pathologies, telles que la maladie de Parkinson (152), le lymphome non hodgkinien (153), la leucémie lymphoïde chronique (154), l'arthrite rhumatoïde (155), le diabète de type II (156), l'obésité (157), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (158), et plusieurs pathologies hormono-dépendantes (159). L'infection par le papillomavirus humain (HPV) est liée à la survenue d'un carcinome cutané, en particulier de CSC (160). La présence de lésions pigmentées ou d'acné à l'adolescence a été liée à un risque accru de mélanome (117). Des études ont également exploré une relation entre psoriasis et risque de cancers cutanés, mais aucune association n'a été mise en évidence (161). Par ailleurs, les personnes ayant un petit poids à la naissance auraient un risque accru de mélanome (162).

Un niveau socio-économique plus élevé est également considéré comme un facteur de risque de cancers cutanés (163). Une catégorie socio-économique élevée est fortement associée à un risque accru de mélanome et de CBC, alors qu'elle n'est pas associée au risque de CSC (164). Cette augmentation est très probablement due à l'opportunité plus importante d'effectuer des séjours dans des destinations ensoleillées. De même, les pilotes de ligne et les hôtesses de l'air sont particulièrement à risque de mélanome (165). 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.

Un risque plus faible de mélanome a été associé à la consommation de tabac, en particulier avec le mélanome localisé sur la tête et le cou, bien que cette association soit très probablement le résultat d'un biais de survie (166). En revanche, bien que la consommation du tabac ne soit pas associée à la survenue de risque de CBC, elle a été associée à une augmentation du risque de CSC (167). Toutes ces études actuelles sont hétérogènes, et les résultats de ces associations demandent à être confirmés par des recherches plus approfondies (168).

4. Nutrition et cancers cutanés

Outre les facteurs cites précédemment, les facteurs nutritionnels pourraient jouer un rôle dans la survenue des cancers de la peau. Le projet de recherche de cette thèse porte sur les liens entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés. Dans cette partie, l'état des connaissances de l'influence des aliments antioxydants, des compléments alimentaires en antioxydants, de la consommation d'agrumes et d'alcool, de l'apport en acides gras oméga 3 et 6, et de la vitamine D sur le risque de cancers cutanés sera passé en revue.

4.1 Etat de l'art des relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés

4.1.1 Antioxydants

Aujourd'hui, il est bien établi que le stress oxydant – un déséquilibre résultant d'une production accrue de radicaux libres de l'oxygène et d'une diminution de la capacité de défense antioxydante – intervient dans le développement de plusieurs pathologies. Certains facteurs environnementaux, notamment la pollution, le tabagisme, l'exposition au soleil ou à des radiations sans protection suffisante, peuvent induire un stress oxydatif en engendrant la libération de radicaux libres, des molécules chimiques instables (169).

Ces radicaux libres endommagent l'ADN, la membrane lipidique et la structure des protéines, et peuvent induire un vieillissement prématuré de la peau et une carcinogenèse cutanée (170–173). Cependant, il a été proposé que les antioxydants pouvaient empêcher les effets néfastes de l'exposition aux UV et ainsi potentiellement représenter des agents de chimio-prévention des cancers cutanés (174,175).

En effet, étant donné que l'exposition aux rayonnements UV est le seul facteur environnemental reconnu comme cause avérée de cancer de la peau et actuellement le seul pour lequel une prévention est possible, les antioxydants, ayant la capacité de neutraliser les radicaux libres, pourraient représenter des candidats potentiels dans la réduction du risque de cancers cutanés. Il a été suggéré que la consommation d'antioxydants provenant de l'alimentation et de compléments alimentaires pouvait réduire les lésions oxydatives causées par les rayonnements UV et avoir un effet bénéfique sur la carcinogenèse cutanée (176).

4.1.1.1 Antioxydants alimentaires

Micronutriments antioxydants

Plusieurs études ont suggéré que les antioxydants alimentaires pourraient empêcher les effets néfastes de l'exposition aux UV et prévenir les coups de soleil en raison de leurs propriétés photo-protectrices (177–179). Un rôle photo-protecteur ou de chimio-prévention des cancers cutanés a été suggéré pour certains nutriments tels que le rétinol, le bêta-carotène, la vitamine C, la vitamine E, le sélénium, les polyphénols ou encore le zinc (180).

Des études expérimentales ont suggéré un effet préventif du bêta-carotène et des vitamines C (181) et E (182) sur le risque de cancer cutané. Il est bien établi que le bêta-carotène et les vitamines C et E peuvent contrecarrer les effets néfastes des radicaux libres induits par la peroxydation des lipides membranaires in vivo (183–185). Certaines études expérimentales ont également montré un rôle bénéfique du bêta-carotène contre les manifestations aigues et chroniques du photo-vieillissement de la peau (186). D'autres ont suggéré que l'administration topique et orale de vitamines C et E avait des propriétés anti-cancérigènes et photo-protectrices de la peau (187–189) et qu'elle pourrait prévenir le développement de tumeurs malignes cutanées (190). En effet, la combinaison des vitamines C et E semble avoir un effet photo-protecteur considérable comparé à l'administration séparée de ces vitamines (189). Une autre étude in vitro, menée sur du sérum humain, a démontré que le bêta-carotène, la vitamine C et la vitamine E agissent de façon synergique pour protéger contre l'oxydation (191).

Toutefois, les études épidémiologiques ayant porté sur la vitamine C ont montré des résultats divergents (192). Une étude cas-témoin a observé un risque accru de mélanome en cas de concentration plasmatique élevée en vitamine C chez la femme mais non chez l'homme (193). Une autre a mis en évidence une diminution du risque (194), et deux autres travaux, dont une étude prospective, n'ont mis en évidence aucune association (195,196) ; alors qu'une récente étude prospective a suggéré une augmentation du risque de cancers cutanés (197,198).

En ce qui concerne la vitamine E, une diminution du risque de cancers cutanés a été décrite dans certaines études (194,196,199,200), mais non dans d'autres (195,201–203), tandis qu'une étude a rapporté un risque accru de mélanome chez les hommes ayant des taux plasmatiques élevés de vitamine E (193) et une étude prospective a suggéré une augmentation du risque de CBC associée à l'apport alimentaire en vitamine E (197).

Bien que la vitamine A ait été inversement associée au risque de mélanome dans une étude cas-témoin (204), d'autres études n'ont pas suggéré d'association inverse avec le risque de mélanome et de CSC (205,206). De plus, une récente et large étude prospective a montré un risque plus faible de mélanome chez les femmes prenant des compléments alimentaires en rétinol (205). Quant au bêta-carotène, les études épidémiologiques disponibles sont contradictoires (192).

Aliments et groupes d'aliments riches en antioxydants

Plusieurs études se sont penchées sur l'effet de différents groupes d'aliments sur le risque de cancers cutanés. En particulier, plusieurs études ont exploré les liens entre la consommation d'aliments riches en antioxydants et le risque de cancers cutanés, mais les résultats sont contradictoires. En effet, certaines études ont rapporté un risque plus faible de cancers cutanés associé à la consommation de certains aliments, tels que les fruits et légumes (207–212), notamment les raisins, pommes, bananes, tomate-cerises, le brocoli, les choux et le thé, riches en vitamines et polyphénols (213,214), les aliments riches en vitamines A et C (215,216) et en sélénium (215), comme les légumes à feuilles vert foncé, et les fruits et légumes orange ou jaune, qui sont connus pour être les principales sources d'antioxydants alimentaires. Cependant, d'autres études n'ont trouvé aucune association entre ces facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés (217,218). Une étude cas-témoin récente a montré un risque plus faible de mélanome associé à une consommation hebdomadaire de poisson, de crustacés, riches notamment en n-3 acides gras mais aussi en antioxydants comme le zinc et le sélénium, ainsi qu'à une consommation journalière de thé, et à une consommation élevée de légumes et de fruits (219).

Ces résultats suggèrent que certains facteurs alimentaires présents dans le régime méditerranéen pourraient réduire le risque de cancers cutanés (176). D'autres études cas-témoin n'ont cependant pas montré d'association entre le risque de cancers cutanés et la consommation, entre autres, de poisson, légumes, fruits ou pain (204,220). De plus, une étude de cohorte norvégienne n'a pas permis de mettre en évidence une relation entre la consommation d'antioxydants et le risque de mélanome (221) ; cependant, cette étude incluait un faible nombre de cas et une faible gamme de fruits et légumes. De même, une autre étude australienne n'a pas mis en évidence une association entre les aliments riches en vitamine A, C et E et le risque de CBC (222).

Ainsi, peu d'études prospectives ont examiné les associations entre les groupes d'aliments riches en antioxydants et le risque de cancers cutanés (192).

Alimentation globale riche en antioxydants

En épidémiologie nutritionnelle, les apports en aliments et nutriments ont longtemps été étudiés de manière isolée. Or, en étudiant le rôle d'un seul nutriment ou aliment, les interactions potentielles entre nutriments ne sont pas prises en compte. De plus, du fait de niveaux de corrélation élevés entre certains nutriments, l'analyse de leurs effets spécifiques est rendue complexe. Dans ce contexte, au cours de ces trois dernières années, une nouvelle approche basée sur la caractérisation de profils alimentaires a été proposée. Cette approche globale permet de considérer l'alimentation de manière macroscopique et de mieux appréhender la multi-colinéarité des nutriments et des aliments. Elle permet également, plus facilement, de mettre en application des recommandations nutritionnelles basées sur des comportements alimentaires plutôt que sur des aliments ou nutriments spécifiques.

Au cours de ces dernières décennies, diverses stratégies alimentaires ont été développées pour promouvoir l'adéquation aux recommandations nutritionnelles et ainsi réduire le fardeau des maladies chroniques. Des études suggèrent que le régime méditerranéen (RM) traditionnel, les habitudes alimentaires et le mode de vie propres à la région méditerranéenne, pourraient réduire l'incidence des maladies chroniques et améliorer la longévité (223). Une alimentation méditerranéenne, riche en antioxydants, a en effet été associée à une diminution du risque de tous cancers (224), et il a été proposé que la consommation d'antioxydants pouvait réduire les lésions oxydatives causées par des agressions environnementales, notamment l'exposition aux rayonnements UV, au niveau de la cellule (225). Un effet bénéfique du régime méditerranéen (RM) sur le risque de mélanome a été également proposé (226). En effet, une étude cas-témoin a suggéré une diminution du risque de mélanome associée aux différents groupes d'aliments contenus dans le RM (226). Une autre étude cas-témoin a suggéré que le RM pourrait réduire le risque de mélanome chez les femmes âgées de moins de 50 ans (227). Une étude prospective australienne, menée auprès de 1360 participants de l'Etat du Queensland, a suggéré une diminution du risque de CSC associée à un pattern alimentaire riche en fruits et légumes, bien que la même association n'ait pas été observée avec le CBC (228). En revanche, un pattern alimentaire riche en viande et acides gras n'était pas associé au risque de carcinomes cutanés. Toutefois, cette étude prospective était limitée par le faible nombre de participants. Il existe donc très peu d'études épidémiologiques sur l'évaluation globale de la relation potentielle entre les profils alimentaires et le risque de cancers cutanés.

4.1.1.2 Compléments alimentaires

Depuis de nombreuses années, les compléments alimentaires ont été utilisés dans une optique de santé, en particulier pour réduire la prévalence d'apports nutritionnels inadéquats et pour limiter l'effet délétère de certaines expositions (habitudes alimentaires, tabagisme). En France, la consommation de compléments alimentaires est très répandue dans la population et sa prévalence ne cesse d'augmenter ces dernières années. L'Etude Individuelle Nationale de Consommation Alimentaire 2 (INCA 2) a estimé la prise de compléments alimentaires dans la population française entre 2005 et 2007 à partir d'un carnet de consommation de 7 jours consécutifs et d'un questionnaire sur la consommation de compléments alimentaires au cours des 12 mois précédents (229). Près de 20 % des français âgés de 18 à 79 ans ont déclaré en avoir consommé au moins une fois au cours de l'année précédant l'étude et 11 % au cours des 7 jours de l'étude. La consommation était plus fréquente parmi les femmes (26,5% contre 12,6% chez les hommes) et chez les personnes ayant un niveau d'étude élevé.

Globalement, les preuves disponibles sur l'influence de la prise de compléments en antioxydants sur le risque de cancers cutanés sont limitées et contradictoires. En effet, la plupart des essais cliniques n'ont pas montré d'association (230–235) et trois méta-analyses ont suggéré que la supplémentation en antioxydants n'était pas associée au risque de mélanome, de CBC ou de CSC (236–238). Toutefois, certaines études ont suggéré des associations inverses (202,239,240), et d'autres études, en revanche,

ont rapporté des risques accrus de cancer cutané associés à la prise de ces compléments (203,241). En France, l'étude SU.VI.MAX a mis en évidence un risque accru de cancers cutanés, particulièrement de mélanome, associé à l'apport complémentaire en bêta-carotène, vitamines C et E, et en gluconate de zinc et de sélénium, chez les femmes uniquement (241), et cette augmentation de risque disparaissait cinq ans après l'arrêt de l'apport, renforçant ainsi le lien entre prise d'antioxydants et survenue de cancers cutanés (242).

Par ailleurs, certaines études ont montré un risque accru de cancer du poumon chez les sujets supplémentés en bêta-carotène (243,244) et une mortalité plus importante parmi les utilisateurs de compléments en antioxydants (245). Ainsi, il existe donc une inquiétude croissante quant aux potentiels effets délétères des compléments alimentaires. Même si elle n'atteint pas les mêmes proportions qu'aux Etats-Unis, où la population est exposée à une prise très importante, la consommation de compléments alimentaires augmente régulièrement en France. De plus, les femmes, qui prennent plus souvent des compléments alimentaires que les hommes dans la plupart des pays (246), seraient plus sensibles que les hommes aux effets néfastes de doses élevées de certains micronutriments (247).

4.1.2 Agrumes et cancers cutanés

A côté des différents groupes d'aliments riches en antioxydants cités plus haut, plusieurs autres groupes d'aliments ont été étudiés en relation avec le risque de cancers cutanés. Parmi ceux-ci, les agrumes ont été suspectés d'augmenter le risque de cancers cutanés étant donné le caractère phototoxique et photocarcinogène des furocoumarines, qu'ils contiennent en grande quantité (198).

En effet, une étude prospective américaine combinant les 63 810 femmes de la « Nurses' Health Study » et les 41 622 hommes de la « Health Professionnals' Follow-up Study » a mis en évidence un risque accru de mélanome (248) et de carcinomes cutanés (249) associé à la consommation d'agrumes. Les associations semblaient être plus fortes entre la consommation de pamplemousse (fruit frais) et le risque cancers cutanés ; une association positive mais moindre était mise en évidence entre la consommation de jus d'orange et le risque de cancers cutanés. En revanche, la consommation de jus de pamplemousse et la consommation d'orange (fruit frais) n'étaient pas associées au risque de cancers cutanés. De façon intéressante, les associations semblaient être plus fortes parmi les populations qui s'exposaient le plus au soleil et chez celles qui rapportaient avoir des coups de soleil régulièrement. En particulier, les mélanomes diagnostiqués chez les sujets exposés aux agrumes étaient préférentiellement localisés sur des zones corporelles exposées au soleil (tête, cou et extrémités). Outre les résultats issus de ces deux cohortes, une autre étude de cohorte prospective, menée auprès de 56 205 femmes ménopausées américaines de la « Women's Health Initiative (WHI) », a récemment rapporté une augmentation du risque de mélanome associée à la consommation d'agrumes, uniquement chez les femmes qui passaient plus de 30 minutes à l'extérieur en été (250).

Cette augmentation semblait être davantage associée à la consommation de jus d'agrumes que les agrumes sous forme de fruit frais.

Les auteurs ont proposé que le psoralène, présent en grande quantité dans les agrumes, pouvait favoriser le développement de cancers cutanés, notamment lorsque l'exposition solaire est importante (251,252). En effet, les données de la NHS et de la HPFS ont récemment suggéré un risque accru de cancers cutanés, en particulier de carcinomes cutanés, associé à un apport élevé de furocoumarines totales (253). Plus précisément, des apports plus élevés de bergaptol, de bergaptène, de 6',7'-dihydroxybergamottin et de bergamotine ont également été associés de manière significative à un risque accru de carcinomes cutanés.

Les furocoumarines, et plus particulièrement les dérivés du psoralène, sont utilisés depuis l'Antiquité pour soigner des maladies de peau dues au soleil en bloquant la réplication de l'ADN et en entrainant l'arrêt de la division cellulaire. A titre d'exemple, le 5-methoxypsoralène (5-MOP) est utilisé, en association avec les rayons ultraviolets, pour traiter le psoriasis ou l'eczéma (254,255), dans un traitement connu sous le nom de PUVAthérapie (Psoralène + UVA). En revanche, à long terme, les furocoumarines administrées par voie orale en combinaison avec une exposition aux UV entraineraient des mutations génétiques, une cancérogenèse ainsi qu'une phototoxicité et une mortalité précoce (256,257). Des études expérimentales menées sur des cellules cutanées humaines et animales ont montré que les psoralènes et les furocoumarines pouvaient interagir avec la lumière UV pour stimuler la prolifération de cellules cancéreuses de la peau (258,259). Il est connu, depuis des décennies, que la PUVAthérapie augmente le risque de cancers cutanés (260–262). Par ailleurs, le Centre international de recherche sur le cancer a classé le psoralène et son association avec les rayonnements UV comme cancérogène pour les humains (263).

4.1.3 Alcool

4.1.3.1 Generalités

L'alcool est l'un des dix principaux facteurs de risque contribuant à la charge mondiale de morbidité ; il est en effet responsable d'environ 3,3 millions de décès par an et de 5,1% de la charge de morbidité mondiale (264). L'alcool est également l'un des principaux facteurs de risque de développement du cancer et de décès par cancer dans le monde (115). Il est responsable, selon le CIRC, d'environ 376 200 décès par cancer, soit 4,2 % de tous les décès par cancer en 2016 (115). Il représente la 2ème cause évitable de mortalité par cancer après le tabac en France.

Dans le monde, la consommation de boissons alcoolisées a été estimée à 6,4 litres d'alcool pur par personne âgée de 15 ans ou plus en 2016, ce qui équivaut à environ une boisson alcoolisée par jour (265). Dans de nombreux pays, la consommation d'alcool est un problème de santé publique majeur, et elle continue à augmenter dans la moitié des régions du monde (266). Ces dernières décennies, la consommation par habitant a doublé dans plusieurs pays européens, notamment au Royaume-Uni et au

Danemark (266). Bien que la consommation d'alcool ait diminué de moitié, entre 1960 et 2010, dans les pays producteurs et consommateurs de vin, notamment en Italie et en France, les niveaux de consommation dans ces pays ont convergé depuis 2005 avec les niveaux de consommation des autres pays. Dans de nombreux pays d'Asie, en particulier au Japon et en Chine, la consommation d'alcool a régulièrement augmenté depuis 1980, tandis qu'aux États-Unis, les tendances sont restées constantes sur ces memes periodes **(Figure 25)** (266).

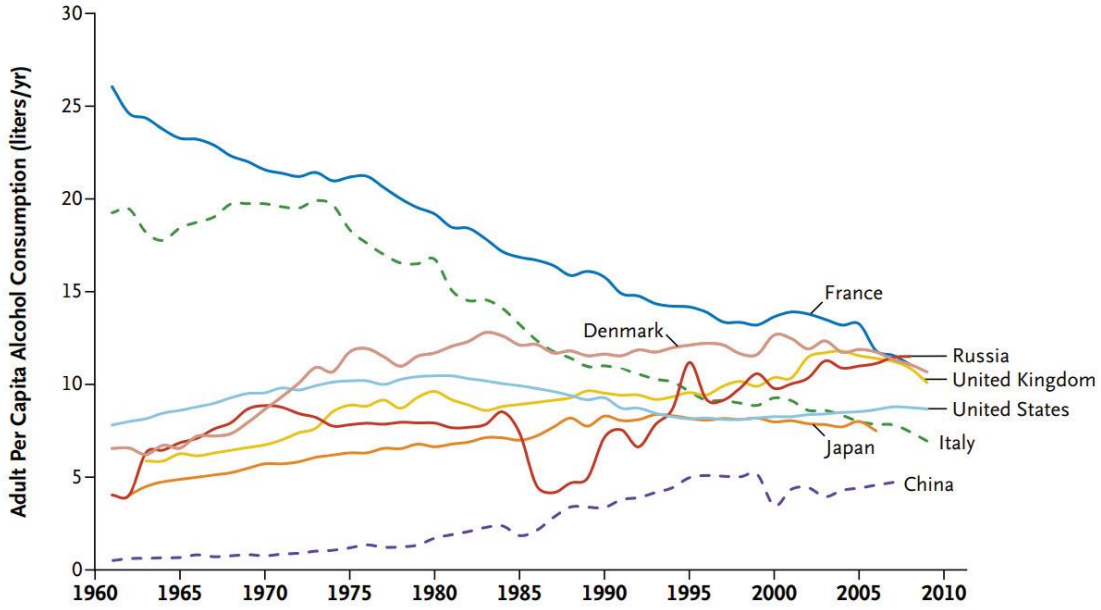


Figure 25 : Tendances de la consommation d'alcool par habitant enregistrée chez les adultes dans certains pays du monde

Source : Ezzati et Riboli, The New England Journal of Medicine, 2013 (266)

Dès 1998, le CIRC a classé les boissons alcoolisées comme cancérogènes pour les humains (267). En 2007 et 2009, le CIRC a confirmé cette classification et aussi classé l'éthanol apporté par les boissons alcoolisées, puis l'acétaldéhyde associé à la consommation d'alcool dans le groupe des agents cancérogènes pour les humains (268,269). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'augmentation du risque de cancers associée à la consommation de boissons alcoolisées. Le plus important est la transformation, dans l'organisme, de l'éthanol provenant des boissons alcoolisées en acétaldéhyde, qui est un composé génotoxique reconnu cancérogène pour les humains (270,271). En outre, l'éthanol peut également faciliter l'absorption d'autres substances cancérigènes (par exemple, le tabagisme, l'UV), ce qui augmente également le risque de cancers lié à ces substances. Il pourrait également diminuer l'effet des chimiothérapies et l'immunosuppression chez les patients atteints de cancers (272). D'autre part, la consommation d'alcool entraîne des déficits nutritionnels notamment en folates et en vitamines favorables à la formation de cancers (273).

4.1.3.2 Alcool et risque de cancers cutanés

En 1997, William et ses collègues ont rapporté pour la première fois une association positive entre la consommation d'alcool et le risque de mélanome (274). Depuis lors, de nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à la relation potentielle entre la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés. Globalement, les données de la littérature suggèrent majoritairement une association positive (275), bien que quelques études aient rapporté des résultats contradictoires (202,204,276–279). Certaines études cas-témoin ont rapporté des associations positives (202), tandis que d'autres ont indiqué une absence d'association (203,204,276,280,281).

Plusieurs arguments sont en faveur d'un effet délétère de l'alcool sur la carcinogénèse cutanée. En effet, il a été montré que l'alcool pouvait augmenter la photosensibilité de la peau au soleil, compromettre les mécanismes de défense antioxydante de la peau et provoquer un vieillissement prématuré de la peau et une carcinogenèse cutanée. Dans l'organisme, l'alcool, converti en acétaldéhyde très peu de temps après son ingestion, pourrait en effet agir comme un agent photosensibilisant et favoriser la formation de lésions cellulaires du tissu cutané (282). De plus, le métabolisme de l'éthanol libère des radicaux libres qui, eux aussi, vont entrainer des altérations cellulaires et un vieillissement cutané ainsi qu'une carcinogenèse. L'éthanol induit des dommages au niveau de l'ADN en renforçant les liaisons de l'acétaldéhyde à l'ADN, et il active les cascades de traduction de synthèse de la prostaglandine, un métabolite intervenant dans la progression du cancer (282).

Il a été suggéré que la consommation d'alcool augmentait la sévérité des coups de soleil, un facteur de risque majeur dans la survenue des cancers de la peau (283). Par ailleurs, une étude a mis en évidence un lien entre une consommation excessive d'alcool et une fréquence élevée de coups de soleil, suggérant ainsi une association indirecte entre la consommation d'alcool et le risque de mélanome (283,284). Une autre étude a suggéré que la consommation d'alcool augmentait la sensibilité de la peau au soleil, ce qui à son tour, entrainerait une augmentation du risque de ce cancer (285). D'autre part, en présence de rayonnements UV, l'alcool peut altérer la capacité du corps à produire une réponse immunitaire normale, ce qui pourrait mener à des dommages cellulaires bien plus élevés.

Cependant, l'effet synergique potentiel entre la consommation d'alcool et l'exposition aux rayonnements UV sur la cancérogenèse cutanée doit être approfondi, car certaines études ont trouvé une augmentation de risque du mélanome associée à la consommation d'alcool sur des zones du corps moins exposées au soleil (276,277).

4.1.4 Acides gras oméga-3 et oméga-6

4.1.4.1 Classe et source des acides gras oméga-3 et oméga-6

Les acides gras sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique hydrophobe qui peuvent être classés en trois catégories selon leur nombre de doubles liaisons: les acides gras saturés (pas de double liaison), les acides gras monoinsaturés (une seule double liaison) et les acides gras polyinsaturés (≥2 doubles liaisons). Les acides gras polyinsaturés, connus pour leur effet bénéfique sur la santé, peuvent être classés en fonction de la longueur de leur chaîne de carbones et de la position de la première double liaison sur le terminal méthyle. L'acide linoléique (n-6) et l'acide α-linolénique (n-3) sont des acides gras essentiels car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'homme ou d'autres animaux, et doivent être obtenus par l'alimentation. Alors que l'acide linoléique se convertit en acide arachidonique (n-6), l'acide α-linolénique peut être converti en acide eicosapentaénoïque (EPA) (n-3), docosapentaénoïque (DPA) (n-3) ou docosahexaénoïque (DHA) (n-3) **(Figure 26)**.

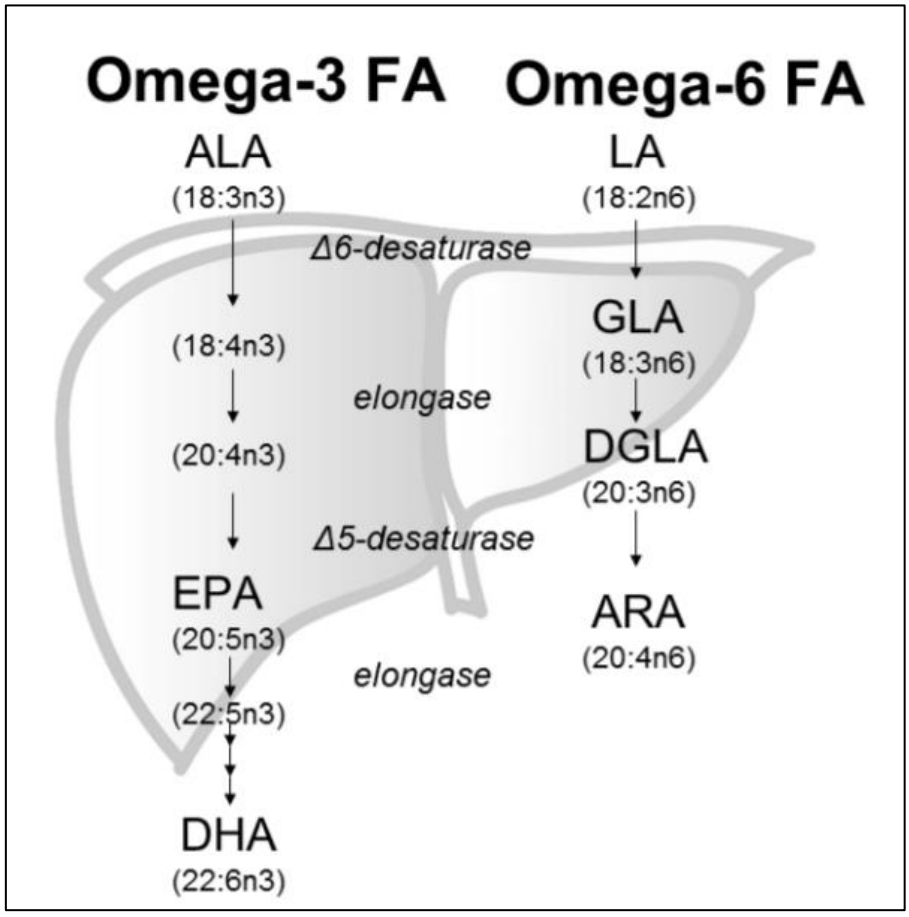


Figure 26 : Schéma général de la synthèse des acides gras polyinsaturés à longue chaîne à partir des AGPI essentiels précurseurs (286)

Note : ALA : Acide α-linoléique ; LA : Acide linoléique ; GLA : Acide ϒ-linoléique ; DGLA : acide dihomo-ϒ-linoléique ; ARA ou AA: acide arachidonique; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque

L’acide linoléique est présent dans de nombreuses huiles végétales et sa teneur varie : 40 % dans l’huile de tournesol, 52% dans l’huile de coton, 51 % dans l’huile de soja, 58 % dans l’huile de maïs ou encore 41% dans l’huile de sésame (287). L’acide α-linolénique est présent dans les tissus végétaux verts, dans certaines huiles végétales courantes, notamment les huiles de soja, de lin et de colza (287). Alors que l’acide arachidonique se rencontre dans les graisses d’origine animale (viandes, volailles, œufs); l’EPA, le DHA et le DPA, quant à eux, sont présent dans les poissons (thon, saumon, maquereau, hareng et sardine) (287).

4.1.4.2 Acides gras omega-3 et 6 et cancers cutanés

Au cours de ces trois dernières décennies, les données de la littérature ont suggéré des effets bénéfiques des oméga-3 et des effets opposés des oméga-6 sur plusieurs maladies, notamment les troubles cardiovasculaires, le diabète, les maladies neurodégénératives et le cancer. Plusieurs études ont suggéré un potentiel anticancéreux des oméga-3 contre le cancer du côlon, du sein et du pancréas. Il est bien admis que les oméga-3 exercent des effets anti-inflammatoires dans les réactions inflammatoires pathologiques aiguës et chroniques.

Cette dernière décennie, les oméga-3 ont suscité un intérêt croissant par leur potentiel préventif contre le mélanome et les carcinomes cutanés (288,289). Il a été suggéré que les omega-3 pouvaient non seulement protéger contre les dommages induits par les UV mais qu’ils pouvaient également favoriser des réponses immunitaires appropriées en réponse à la survenue de cancers cutanés (289–293). Des études in vitro ont montré qu’un régime alimentaire riche en omega-3 diminuait de manière significative le risque de tumeurs cutanées et augmentait la période de latence des tumeurs cutanées, tandis qu’un apport élevé en oméga-6 agissait comme un facteur promoteur des tumeurs (294–296). Les données in vivo ont rapporté que la consommation d’oméga-3 était associée à une réduction de la réponse immunitaire induite par les coups de soleil (297), ainsi qu'à une diminution de l'expression cutanée de la prostaglandine E2 dérivée des oméga-6 (298,299), qui est connue pour être associée à la survenue de cancers. Une étude clinique randomisée a récemment montré que les oméga-3 pouvaient réduire la suppression immunitaire cutanée induite par l’exposition solaire (293). Par ailleurs, une étude a sugéré que les acides gras saturés pouvaient favoriser le développement d'un cancer cutané induit par le rayonnement UV (300).

En ce qui concerne les facteurs pronostiques, un grand nombre d’études in vitro et in vivo ont rapporté des effets de l’omega-3 sur la régulation de la prolifération cellulaire, la différenciation, l’apoptose et la signalisation des facteurs de croissance (301). Il a été rapporté que l'EPA et le DHA inhibaient la croissance des cellules cancéreuses in vitro (302,303) et réduisaient l'initiation, la progression ainsi que les métastases des tumeurs dans des études expérimentales (302,304). En revanche, un apport élevé d’oméga-6 était associé à un moins bon pronostic de mélanome (304,305). Une étude cas-témoin ayant examiné l'influence de différents groupes d'aliments individuellement sur la survie des

mélanomes a souligné qu'une consommation plus importante de poisson, donc riche en oméga-3, pourrait améliorer la survie après mélanome (306).

4.1.5 Vitamine D et cancers cutanés

4.1.5.1 Synthèse et sources de vitamine D

La vitamine D est une hormone liposoluble présente sous deux formes naturelles : l'ergocalciférol (vitamine D2), présent dans les aliments d'origine végétale, et le cholécalciférol (vitamine D3), principalement synthétisé par la peau sous l'action des rayons UV; on le trouve également dans des aliments d'origine animale ou sous forme de compléments alimentaires (307). Les vitamines D2 et D3 sont métabolisées dans le foie en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), qui représente la principale forme circulante et reflète le statut en vitamine D (308) **(Figure 27)**. La 25(OH)D est ensuite hydroxylée dans le rein, où elle est convertie en 1,25-dihydroxyvitamine D, le métabolite actif de la vitamine D, qui est ensuite activé en se liant au récepteur de la vitamine D (VDR) (307). Le VDR interagit avec les éléments de réponse à la vitamine D des gènes cibles, qui influencent divers processus biologiques (309) notamment la prolifération, l'invasion, l'angiogenèse, le potentiel métastatique, la différenciation et l'apoptose. Le gène *VDR*, situé sur le locus 12q13, contrôle l'expression de la protéine VDR et compte plus de 470 polymorphismes nucléotidiques (SNPs).

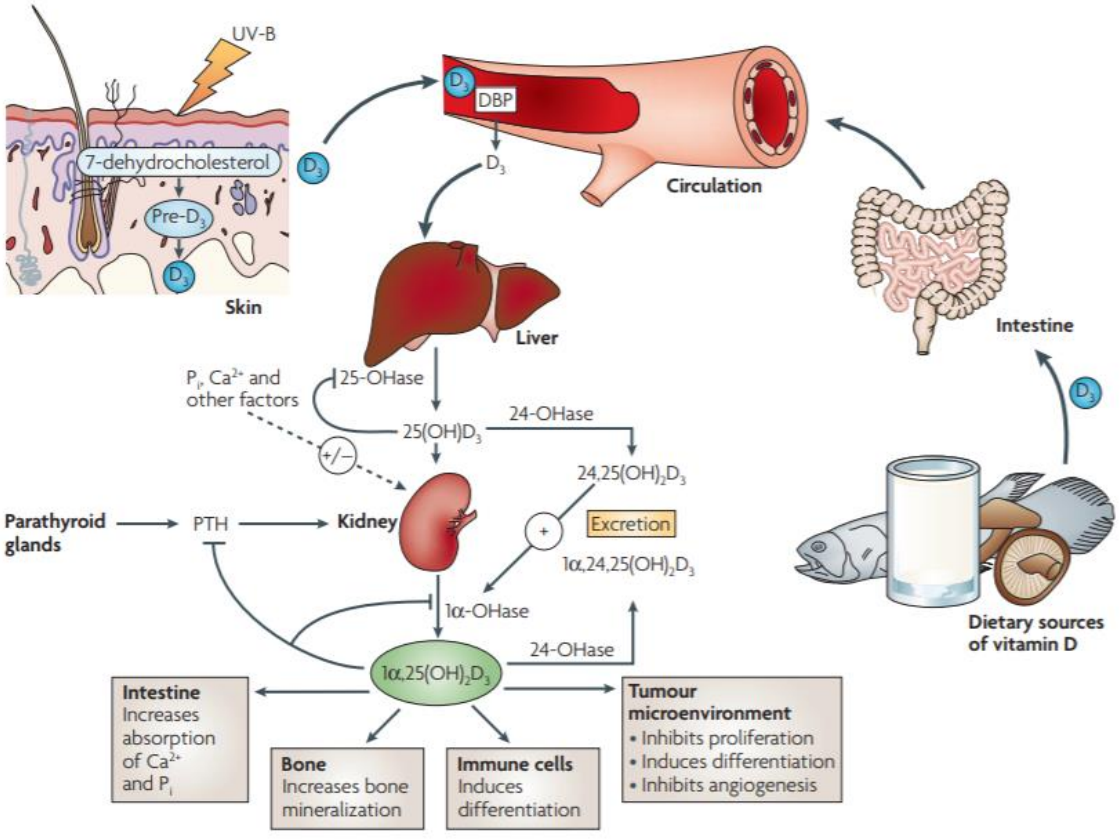


Figure 27 : Métabolisme de la vitamine D et effets sur la santé

Source : Deeb et al 2007 (310), Nature Publishing Group.

Les aliments naturellement riches en vitamine D sont rares, mais ils sont essentiels pour le bon fonctionnement de l'organisme. La vitamine D est présente essentiellement dans les poissons gras, et en particulier le foie de ces poissons, mais aussi en quantités beaucoup plus faibles dans le foie d'animal, le jaune d'œuf, les fromages, et les champignons. Les aliments les plus riches en vitamine D sont l'huile de foie de morue et les poissons gras tels que le hareng, le pilchard, le maquereau, la sardine, le tilapia, l'anchois, la truite, la perche, le saumon. Certains abats (foie), les jaunes d'œufs, les fromages, et les champignons contiennent des quantités plus faibles de vitamine D. A titre d'exemple, 100g de saumon cuit à la vapeur apportent environ 348 UI d'après les données du CIQUAL (311), 100 g de thon blanc au naturel apportent 244 UI, alors que 100 g de foie de veau apportent 101 UI (311) **(Tableau 10)**.

Tableau 10 : Valeurs indicatives de la teneur en vitamine D de plusieurs aliments d'après les données du CIQUAL
Source : CIQUAL 2013 (311).

Aliments	Teneur UI/100g
Huile de foie de morue	10 000
Foie de morue appertisé, égoutté	2 172
Truite cuite au four	440
Sardine grillée	492
Saumon cuit à la vapeur	348
Sardine à l'huile appertisée, égouttée	285
Thon au naturel appertisé, égoutté	194
Saumon fumé	119
Foie gras	110
Foie de veau cuit	101
Emmental	72
Œuf cru	60
Veau (rôti)	52
Champignon de Paris sautés	47
Yaourt ou spécialité laitière aux fruits	14
Champignon crus ou appertisés égouttés	8
Lait entier pasteurisé	1
Abricot, Ananas, Banane, Orange	0

Note : ces valeurs sont indicatives. Le mode d'élevage des poissons gras pourrait avoir une influence sur la teneur en vitamine D, comme le suggère une étude ayant rapporté que du saumon d'élevage contenait environ quatre fois moins de vitamine D3 que du saumon sauvage pêché en Alaska (312).

Les compléments alimentaires représentent une source importante d'apport en vitamine D. Les compléments alimentaires en vitamine D sont disponibles en libre-service en pharmacie, parapharmacie, supermarché, magasin spécialisé ou sur internet. Ils peuvent être pris uniquement sous forme de vitamine D3 (parfois associée à du calcium), à des doses qui peuvent varier d'un produit à l'autre, soit sous forme de vitamine D associée à d'autre vitamines, généralement sous la forme de compléments multivitaminés, et donc contenant généralement 200 UI de vitamine D. Depuis l'arrêté du 9 mai 2006, ces compléments peuvent contenir au maximum 200 UI par jour (313).

En revanche, une exposition solaire du corps entier pendant au moins 20 à 30 minutes équivaut à un apport de 10 000 à 25 000 UI (314). Plusieurs facteurs peuvent influencer la photosynthèse cutanée de vitamine D. La synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB peut être influencée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée telle que l'habillement, la pigmentation, l'utilisation d'écrans solaires, la latitude ou encore la pollution de l'air (315).

4.1.5.2 Rôle de la vitamine D

La vitamine D est nécessaire à l'absorption digestive du calcium et à la minéralisation osseuse (316) ; par conséquent, une exposition solaire très faible peut se traduire par une carence en vitamine D3, pouvant entraîner des maladies telles que le rachitisme, l'ostéoporose ou l'ostéomalacie (317). En plus de son rôle connu dans la santé des os (316), au cours des deux dernières décennies, de plus en plus de preuves suggèrent que la vitamine D pourrait jouer un rôle protecteur contre plusieurs types de cancer (318), et certains auteurs ont suggéré que ceux-ci pourraient inclure le mélanome. Des études expérimentales ont en effet démontré les propriétés anti-prolifératives et pro-apoptotiques de la vitamine D, et récemment (319,320), il a été suggéré que le 1,25 (OH)2D3 pourrait protéger les cancers cutanés contre les dommages causés par les rayons UVB dans les lignées cellulaires normales et malignes humaines (321).

4.1.5.3 Controverse du rôle de la vitamine D sur le risque de cancers cutanés

La littérature suggère que la vitamine D pourrait diminuer le risque de plusieurs types de cancer (322), y compris le cancer de la peau (323). De façon surprenante, plusieurs études ont en effet suggéré qu'un taux élevé de vitamine D (et donc une exposition aux UV importante) pouvait conférer un risque plus faible de cancers cutanés ou améliorer le pronostic de mélanome (324–327). Ces études ont conduit à un débat intense dans la communauté scientifique, certains auteurs ayant même encouragé le public à augmenter leur exposition solaire, brouillant ainsi les messages de santé publique et entrainant une confusion du public. Or, les données actuelles sur les relations entre vitamine D et risque de cancers cutanés montrent des résultats contradictoires (328), la plupart des études précédentes étant rétrospectives ou basées sur de faibles nombres de cas de ce cancer (329–331).

4.2 Limite des études précédentes

4.2.1 Antioxydants alimentaires et complémentaires

La recherche d'associations entre la consommation d'antioxydants et le risque de cancers cutanés a été principalement menée par le biais d'études cas-témoin, et peu d'études prospectives ont exploré cette relation. De plus, peu d'études de cohorte prospective ont recueilli des informations sur l'exposition solaire qui permettraient d'ajuster les analyses sur ce facteur. Or, ce dernier point est essentiel étant donné le rôle potentiellement confondant de l'exposition solaire dans l'étude des relations entre les comportements nutritionnels et le risque de cancers cutanés.

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

De plus, les relations entre la consommation d'antioxydants provenant de l'alimentation et le risque de cancers cutanés ont jusqu'à présent été étudiées de manière isolée. Toutefois, l'étude isolée d'un nutriment présente des limites liées à la complexité de l'exposition alimentaire dans sa globalité. Les aliments que nous consommons contiennent par essence de nombreux nutriments antioxydants mais aussi anti-inflammatoires ; il est donc difficile d'analyser l'effet propre d'un antioxydant sans tenir compte de son effet potentiellement cumulé et synergique avec les autres nutriments. En effet, les nutriments interagissent entre eux dans le bol alimentaire, ce qui peut influencer leur biodisponibilité et leur absorption. Par conséquent, il est important d'étudier les nutriments antioxydants dans un contexte global.

4.2.2 Agrumes

Aujourd'hui, les preuves épidémiologiques concernant l'association entre la consommation d'aliments riches en psoralène et le risque de cancers cutanés demeurent peu concluantes. Jusqu'ici, seules deux études menées sur des populations américaines ont été menées (248–250), l'une auprès d'infirmières et professionnels de santé et l'autre auprès de femmes ménopausées. Les résultats issus de ces deux études ne peuvent pas être généralisables à d'autres populations américaines, car elles portent sur des populations de niveau socio-économique élevé ; de plus, ces résultats ne sont pas extrapolables à d'autres populations, notamment à des populations d'Europe, où la consommation d'agrumes peut différer.

Par ailleurs, les résultats de ces études ont mené à la publication de nombreux commentaires et éditoriaux (252,332,333). Les auteurs de ceux-ci ont confirmé qu'une influence des psolarènes sur le

risque de cancers cutanés était biologiquement plausible, ainsi que leur interaction potentielle avec l'exposition solaire, et ont appelé à confirmer ces associations dans d'autres populations. En effet, étant donné que les agrumes sont largement consommés et que leur consommation a longtemps été préconisée pour ses avantages potentiels à réduire le risque de certaines pathologies, notamment les maladies cardiovasculaires, des investigations supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer les résultats retrouvés en relation avec le risque de cancers cutanés.

4.2.3 Alcool

L'équipe de mise à jour en continue du WCRF (CUP-WCRF) de l'Imperial College of London, qui se base sur des méta-analyses de données disponibles, a jugé que les preuves des études épidémiologiques suggérant un effet délétère de la consommation d'alcool sur la survenue des cancers cutanés sont limitées (334). Plus précisement, les rapports du WCRF ont conclu à l'existence de preuves limitées mais très fortement suggestives sur l'augmentation du risque de mélanome et de CBC liée à la consommation d'alcool. En ce qui concerne le CSC, les preuves d'une influence de la consommation d'alcool ont été classées comme « limitées non concluantes », car les études épidémiologiques ayant exploré ces associations ont obtenu des résultats contradictoires : certaines suggèrent une absence d'effet, tandis que d'autres rapportent une augmentation du risque, et une étude suggère au contraire une relation inverse entre consommation d'alcool et risque de mélanome. De plus, la majorité des études antérieures ont été réalisées par le biais d'études cas-témoin, et peu d'études de cohorte prospective sont disponibles. De même, les résultats précédents sont principalement basés sur la consommation d'alcool à l'inclusion, et seules quelques études ont collecté des informations sur la consommation d'alcool au cours de la vie. Très peu d'études ont exploré les associations par le type d'alcool, ce qui est important compte tenu des différences de concentration d'alcool et des habitudes de consommation associées à chaque boisson. Il est donc important d'étudier ces associations dans une grande étude de cohorte prospective contenant des données robustes sur l'exposition solaire, mais aussi de rechercher des interactions potentielles avec l'exposition solaire.

4.2.4 Acides gras omega-3 et 6

La majorité des études disponibles actuellement sur les effets des oméga-3 sur les facteurs pronostiques de mélanome sont des études in vivo et in vitro. Jusqu'à présent, il existe une seule étude cas-témoin, réalisée aux Etats-Unis, ayant évalué la consommation de poisson et la survie après mélanome (306). Celle-ci a mis en évidence une association inverse mais non statistiquement significative entre la consommation de poisson et la récidive de mélanome. Mis à part cette étude rétrospective, aucune étude prospective n'a exploré le lien entre la consommation d'oméga-3 et les facteurs pronostiques de mélanome. De plus, bien que les données des études expérimentales suggèrent que les oméga-3 et oméga-6 pourraient avoir des effets opposées sur le pronostic de ce cancer, aucune étude n'a exploré l'effet combiné de ces acides gras. Il est donc indispensable

d’explorer l’influence de la consommation d’oméga-3 et -6 sur les facteurs pronostique de mélanome dans une étude prospective utilisant une approche par profils alimentaires, afin de prendre en compte l’effet synergique des acides gras.

4.2.5 Vitamine D

Les études épidémiologiques actuellement réalisées ont rapporté des résultats contradictoires en ce qui concerne l’influence de la vitamine D (alimentaire, complémentaire et circulante) sur le risque de cancers cutanés ; certaines études ont suggéré une augmentation de risque, et d’autres ont rapporté au contraire une diminution du risque de cancers cutanés. Cependant, ces précédentes études différaient fortement en termes de taille et de méthodologie, et peu d’études prospectives ont été menées sur cette question. Les résultats concernant les taux circulants de vitamine D sont les plus conflictuels jusqu’à présent ; une méta-analyse menée sur 20 études, publiée en 2014, n'a pas mis en évidence d’association statistiquement significative entre des concentrations sériques élevées de 25 (OH) D et le risque de mélanome et de CSC (329). Cependant, cette méta-analyse était limitée par le faible nombre de cas ainsi que par un manque d’analyse dose-effet. Il est donc essentiel de mener une méta-analyse mise à jour, évaluant l’exposition à la vitamine D de façon complète et en testant la relation dose-effet des associations entre vitamine D et risque de cancers cutanés.

4.3 Resumé

Les cancers de la peau sont les cancers les plus fréquents dans les populations de peau blanche. Parmi ceux-ci, le **mélanome** pose un problème particulier, car bien qu'il ne représente que 4% des cancers cutanés, il est responsable de 80% des décès en raison de son évolution rapide et de sa grande capacité à métastaser, et son incidence a été multipliée par 6 entre 1980 et 2012. Les **carcinomes cutanés** représentent quant à eux 90% des cancers cutanés et sont globalement de bon pronostic. Cependant, leur traitement est associé à un fort impact sur la qualité de vie des patients ainsi qu'à des coûts considérables pour la société.

Les cancers cutanés sont des maladies multifactorielles pour lesquelles plusieurs facteurs de risque sont bien établis, tels que certains **facteurs individuels** (pigmentation de la peau, couleur des yeux et des cheveux, grains de beauté, taches de rousseur, kératoses actiniques et antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés), et des **facteurs environnementaux** (exposition solaire, coups de soleil et utilisation de lampes UV). En effet, l'exposition solaire est actuellement le seul facteur de risque pour lequel une prévention est possible.

Par ailleurs, bien que certains facteurs nutritionnels, notamment les antioxydants, représentent des candidats potentiels pour la chimioprévention des cancers cutanés, les preuves épidémiologiques concernant la relation entre **la consommation d'aliments riches en antioxidants** et le risque de cancers cutanés demeurent peu concluantes : peu d'études prospectives ont exploré cette relation et l'alimentation est très rarement étudiée dans un contexte global. De même, les preuves concernant un éventuel effet bénéfique de la **supplémentation en antioxydants** sur le risque de ces cancers sont limitées et contradictoires : certaines études ne montrent pas d'association, et d'autres suggèrent au contraire un risque accru de cancers cutanés. Ainsi, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'émettre de conclusion claire en ce qui concerne un éventuel rôle protecteur des antioxydants vis-à-vis du risque de cancers cutanés.

A côté de ces facteurs nutritionnels antioxydants, les **agrumes** ont été suspectés d'augmenter le risque de cancers cutanés dans une série d'études récente aux Etats-Unis. Peu de données sont disponibles dans ce domaine et il est donc important d'étudier ces relations afin de confirmer ces liens dans une population européenne. D'autres groupes d'aliments/nutriments, tels que **l'alcool, les acides gras omega-3 et 6, et la vitamine D** ont également été associés au risque de cancers cutanés. Cependant, les études menées jusqu'à présent n'ont pas permis d'émettre de conclusion claire : peu d'études de cohorte prospective avec un échantillon suffisamment important et disposant de données sur l'exposition solaire sont disponibles.

Il est donc important d'elucider le rôle de l'alimentation dans l'étiologie des cancers cutanés, dans des études de cohorte prospective de grande taille contenant des données sur l'exposition solaire, mais aussi d'evaluer ces associations selon les facteurs de risque des cancers cutanés et d'explorer éventuelles divergences selon les caractéristiques des tumeurs.

CHAPITRE II : JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL DOCTORAL

L'objectif principal de cette thèse était d'explorer les relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés. Les données originales utilisées dans ce projet incluent les données de la cohorte E3N (*Étude épidémiologique auprès de femmes de l'éducation nationale*), incluant près de 100 000 femmes françaises suivies depuis 1990, les données de la cohorte EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), incluant près de 520 000 participants issus de 10 pays européens, et les données du PMP (*Primary Melanoma Project*), une étude prospective incluant 700 patients australiens atteints de mélanome suivis depuis 2014.

Les objectifs spécifiques de cette thèse étaient les suivants :

Sous-objectif 1 : Examiner les associations entre le score d'adhésion au régime méditerranéen (RM) et le risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N

Sous-objectif 2 : Etudier les associations entre la consommation de compléments alimentaires en antioxydants et le risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N

Sous-objectif 3 : Analyser les relations entre la consommation d'agrumes et le risque de cancers cutanés dans la cohorte EPIC

Sous-objectif 4 : Explorer les relations entre la consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et le risque de cancers cutanés dans la cohorte EPIC

Sous-objectif 5 : Etudier l'impact du pattern alimentaire dérivé des acides gras omega-3 et -6 sur l'épaisseur du mélanome chez les patients atteints de mélanome dans l'Etat du Queensland (Australie)

Sous-objectif 6 : Réaliser une revue systématique de la littérature et une méta-analyse sur les associations entre vitamine D (alimentaire, complémentaire et sérique) et risque de cancers cutanés.

De plus, étant donné que le site anatomique et le type histologique de la tumeur sont d'une importance cruciale pour les cancers cutanés, puisque différents sites et types de tumeur ont été associés à des mécanismes étiologiques distincts, les analyses ont été stratifiées selon le type histologique de mélanome et le site anatomique de cancers cutanés pour les sous-objectifs 1-4.

Par ailleurs, l'exposition aux UV étant un modificateur d'effet potentiel en ce qui concerne l'étude des cancers cutanés, nous avons exploré les associations étudiées selon différents facteurs d'expositon solaire, selon les données disponibles dans chaque cohorte, afin d'approfondir notre compréhension de ces relations et de tenter d'expliquer les éventuelles différences des résultats de la littérature.

Enfin, les méta-analyses précédentes en ce qui concerne l'influence des taux circulants de vitamine D et le risque de cancers cutanés n'ont pas mené d'analyses de type dose-effet ou de type non-linéaire.

Pour aller plus loin dans l'exploration, dans le sous-objectif 6, nous avons donc réalisé des analyses dose-effet afin d'améliorer nos connaissances sur les liens potentiels entre les taux sériques de vitamine D et le risque de cancers cutanés.

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

Dans le cadre de ce projet doctoral, différentes sources de données ont été utilisées. Les analyses ont été principalement effectuées dans les cohortes E3N (sous-objectifs 1-2) et EPIC (sous-objectifs 3-4). Dans E3N, des analyses de sensibilité ont été réalisées dans une étude cas-témoin nichée contenant des informations plus détaillées sur l'exposition solaire, E3N-SunExp. Les analyses du sous-objectif 5 ont été réalisées dans l'étude PMP, une cohorte de patients atteints de mélanome primaire à haut risque dans l'Etat du Queensland, en Australie. Enfin, le sous-objectif 6, qui consistait en une revue systématique de la littérature et une méta-analyse, a porté sur plusieurs bases de données bibliographiques.

Ce chapitre vise à décrire les études et les données recueillies, ainsi que la stratégie d'analyse adoptée dans ce projet de thèse.

1. LA COHORTE E3N

1.1 Présentation de la cohorte E3N et objectifs de l'étude

L'étude française E3N (« Étude Épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale ») est une enquête de cohorte prospective portant sur 98 995 femmes volontaires françaises affiliées à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN), âgées de 40 à 65 ans (nées entre 1925 et 1950) et résidant en France métropolitaine au moment de leur inclusion en 1989-1990.

L'Etude a été créée par Françoise Clavel Chapelon et sa gestion est assurée par l'équipe « Exposome et Hérédité » du Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP, Inserm UMR 1018), basée à Gustave Roussy (Villejuif, 94). **L'objectif initial d'E3N** était d'identifier et de comprendre le rôle de certains facteurs (notamment alimentaires et hormonaux) dans la survenue des principaux cancers chez les femmes.

Historiquement, l'étude E3N a été la première cohorte de grande envergure en France, lancée à une époque où la plupart des études sur les liens entre facteurs liés au mode de vie et cancer étaient des études cas-témoin. Aujourd'hui, cette cohorte permet également l'étude d'autres maladies chroniques (diabète, asthme, maladie de Parkinson, infarctus du myocarde, dépression, endométriose…).

E3N est également la partie française d'une vaste étude européenne : l'*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), une cohorte prospective multicentrique incluant 10 pays européens, coordonnée par le centre international de recherche sur le cancer de l'organisation mondiale de la santé (CIRC-OMS) à Lyon.

1.1.1 Inclusion des participantes

Après une phase pilote réalisée dans trois départements (le Nord, le Pas-de-Calais et le Tarn-et-Garonne) en janvier 1989, le recrutement dans la cohorte a eu lieu en 1990 au plan national parmi des femmes nées entre 1925 et 1950 (par conséquent âgées de 40 à 65 ans), adhérentes à la MGEN et sur le principe du volontariat.

Parmi les 500 000 femmes initialement sollicitées, près de 100 000 ont accepté de participer. Les répondantes et non répondantes présentaient des caractéristiques similaires en termes d'âge et de région de résidence (335). Le questionnaire d'inclusion contenait des questions détaillées sur la situation socio-professionnelle, les caractéristiques physiques, le groupe sanguin, la vie reproductive, l'état de santé, la participation aux dépistages du cancer du sein et du cancer colorectal, le statut tabagique, l'activité physique et les antécédents familiaux de cancer.

Le choix des femmes adhérentes à la MGEN a été motivé par le besoin d'optimiser les chances de suivi à long terme, en incluant la capacité de ces femmes à remplir régulièrement des questionnaires relativement détaillés et la possibilité de réduire le nombre de perdues de vue grâce à la mise à jour des fichiers de la MGEN. L'étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Chaque femme a signé un accord de participation au moment de son recrutement dans l'étude.

1.1.2 Suivi des participantes

Depuis le questionnaire d'inclusion envoyé en 1990, douze questionnaires de suivi ont été envoyés dans un intervalle de 2 à 3 ans. Le questionnaire le plus récent a été envoyé en juin 2018. Le taux de réponse à ces questionnaires variait entre 77 et 92 %, comme l'indique le **Tableau 11**.

Tableau 11 : Taux de réponse aux différents questionnaires de l'étude E3N

Questionnaire	Date	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de questionnaires complets et exploitables	Taux de réponse (%)
Q2	Janvier 1992	98 990	86 164	87
Q3	Juin 1993	93 055	74 529	80
Q4	Décembre 1994	75 347	69 148	92
Q5	Avril 1997	97 860	86 825	89
Q6	Juillet 2000	96 605	83 196	86
Q7	Juillet 2002	93 389	81 453	87
Q8	Juillet 2005	93 121	71 411	77
Q9	Juillet 2008	92 886	73 705	79
Q10	Décembre 2011	87 751	70 516	80
Q11	Novembre 2014	83 612	64 862	78
Q12	Juin 2018	-	-	-

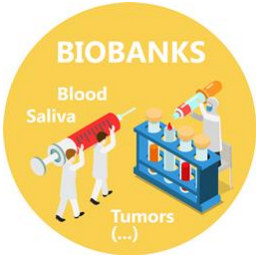
Les deuxième (Q2), troisième (Q3) et quatrième (Q4) questionnaires ont été envoyés uniquement aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent, alors que les autres questionnaires ont été envoyés

à l'ensemble des participantes. En cas d'absence de réponse, au moins deux relances postales étaient effectuées pour chaque questionnaire. Ces questionnaires ont permis non seulement de suivre l'état de santé des participantes, mais aussi de recueillir un ensemble d'informations (mise à jour des informations collectées lors de l'inclusion ou nouvelles données) par auto-déclaration. Les informations recueillies dans ces questionnaires sont résumées dans la **Figure 28**.

Tous ces questionnaires n'étaient pas identiques ; au-delà des questions communes à tous les questionnaires, certains d'entre eux s'intéressaient plus particulièrement à une question spécifique. Par exemple, le 2ème questionnaire (Q2) détaillait la vie reproductive de la femme, alors que le 4ème questionnaire (Q4) incluait un questionnaire sur les mesures anthropométriques. Les 3ème et 8ème questionnaires (Q3 et Q8) comportaient un questionnaire d'histoire alimentaire. Le 12ème questionnaire (Q12) comportait des questions détaillées sur l'interaction familiale et la transmission entre générations des modes de vie et savoir-faire. Tous les questionnaires de suivi comportaient des questions permettant de mettre à jour l'état de santé des participantes, certaines informations relatives au poids, la consommation de tabac, le statut ménopausique ou la prise de médicaments. Une mise à jour des antécédents familiaux de cancer a également été demandée en Q6. Tous les questionnaires sont disponibles sur le site internet de la cohorte https://www.e3n.fr/les-donnees-e3n.

1.1.3 Données biologiques

Les données biologiques ont été collectées auprès de 25 000 volontaires, entre novembre 1994 et février 1999, et stockées à des fins d'analyses biologiques ultérieures dans le but de compléter les données issues des auto-questionnaires. Pour des raisons matérielles, les femmes invitées à donner leur sang ont été sélectionnées dans des départements métropolitains, choisis selon l'effectif initial de participantes E3N et de facilité d'organisation. Le taux de participation parmi les femmes invitées était de 37 %, représentant 24505 prélèvements. Ces prélèvements ont ensuite été aliquotés et séparés en 28 paillettes de 500 µL par sujet (sérum, plasma, couche leuco-plaquettaire, érythrocytes) stockées dans de l'azote liquide (à -196°C) au CIRC à Lyon et à l'Établissement Français du Sang à Annemasse. La création de cette banque de matériel biologique (BMB) a été approuvée par un Comité de protection des personnes (CPP).



Une biothèque d'échantillons de salive a été constitué entre novembre 2009 et mai 2011, auprès des femmes de la cohorte n'ayant pas fourni de prélèvement sanguin. Cette collection a permis de récupérer l'ADN des femmes participantes provenant de 44 775 prélèvements salivaires. Les échantillons de salive sont stockés dans une chambre froide à une température de 4°C dans les locaux de Gustave Roussy à Villejuif. L'ADN extrait des échantillons de salive et de sang est stocké dans un congélateur à une température de -20°C dans les locaux de Gustave Roussy à Villejuif.

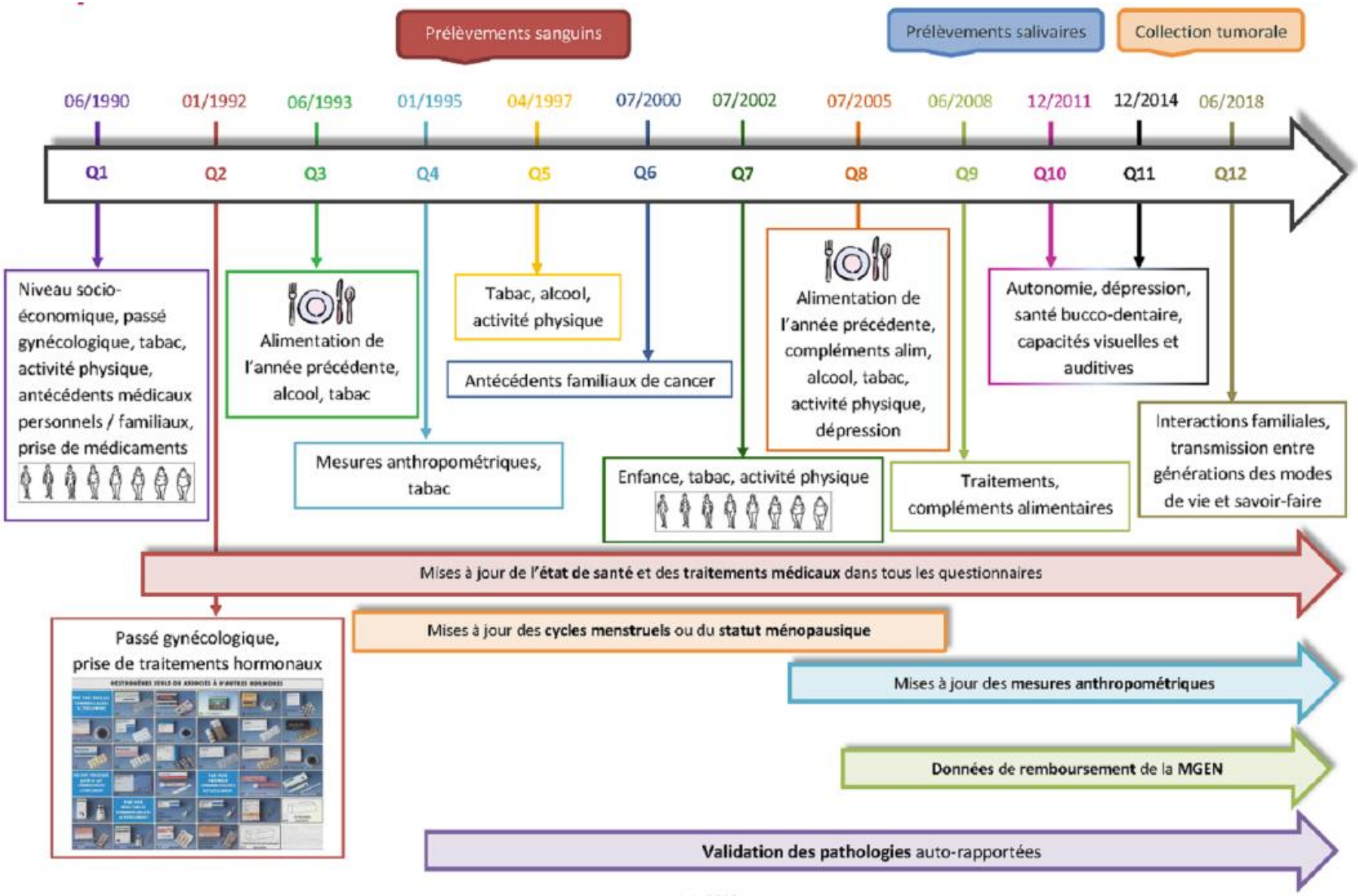


Figure 28 : Chronologie des questionnaires E3N et des différentes données recueillies

1.1.4 Données de la MGEN

La MGEN met à disposition de l'équipe « Exposome et Hérédité », qui gère les données de la cohorte E3N, des informations sur le statut vital des participantes et la mise à jour de leur adresse postale tous les trois mois. Elle fournit également, depuis le 1er janvier 2004, l'ensemble des fichiers de remboursement des médicaments, ce qui permet d'avoir une indication sur l'achat par les participantes de médicaments remboursés ; cependant sans garantie de savoir si les médicaments sont consommés par les participantes.

1.1.5 Cohorte E4N, futur d'E3N

L'étude de cohorte E3N est prolongée par la création de l'étude E4N (Etude épidémiologique auprès des enfants des femmes E3N), qui vise à inclure les membres de la famille des femmes de la cohorte E3N : les femmes E3N et les pères de leurs enfants constituent la première génération, leurs enfants biologiques la deuxième génération, et leurs petits-enfants formeront la troisième génération.

Le suivi des trois générations permettra de recueillir des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux à différentes périodes de la vie. **L'objectif principal de l'étude E4N** est d'étudier la santé en relation avec l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille, ayant un terrain génétique et un environnement communs. Actuellement, environ 22 000 pères ont déjà été recrutés. Le recrutement des enfants a débuté au dernier trimestre de l'année 2016 et compte aujourd'hui 12 000 participants.

1.2 Identification des cas de cancers cutanés

1.2.1 Sources d'information sur les cas

Tous les questionnaires contiennent une partie qui renseigne sur l'état de santé de la femme au cours du suivi. Chaque participante était invitée à déclarer le ou les cancers éventuels ainsi que la date de diagnostic correspondante, et à fournir une copie du compte-rendu anatomopathologique afin de documenter la tumeur. De plus, les participantes étaient invitées à indiquer les coordonnées de leur médecin traitant et une autorisation de les contacter leur était demandée dans le but d'avoir une source supplémentaire d'information. 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. Par ailleurs, pour les non répondantes, certains cas de cancer ont été retrouvés à partir des causes d'hospitalisation indiquées par les DIM (Départements de l'Information Médicale). De plus, depuis 1994, l'équipe E3N est autorisée, par la CNIL, à utiliser les informations contenues dans le fichier d'hospitalisation de la MGEN.

A ce jour, les comptes rendus histologiques ont été obtenus pour 90,6 % des cas incidents de cancer cutanés identifiés **entre 1990 et 2014**. Dans cette période, **849 cas incidents de mélanome cutané**, **2827 cas de CBC** et **504 cas de CSC** ont été confirmés.

1.2.2 Classification des cancers cutanés

Les cancers cutanés ont été classés selon leurs caractéristiques avec le code CIM-O-2 et TNM version 6 à l'aide des comptes rendus anatomo-histologiques, comme décrit précédemment.

Les mélanomes étaient classés par leur code morphologique comme suit : SSM (code 8743), LM (code 8742), NM (code 8721), ALM (code 8744) et autres (codes 8722, 8723, 8730, 8740, 8741, 8745, 8761, 8770, 8771, 8772, 8773 et 8774). Les codes de localisation anatomique de cancers cutanés, y compris le CBC et le CSC, 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).

1.3 DONNEES D'EXPOSITION

1.3.1 Données alimentaires

Un questionnaire alimentaire a été mis au point par l'équipe et adressé aux participantes de l'étude afin de décrire leurs habitudes alimentaires. L'information sur les comportements alimentaires a été recueillie à deux reprises, en juin 1993 (Q3) et juillet 2005 (Q8), à l'aide d'un questionnaire d'histoire alimentaire semi-quantitatif validé par des rappels de 24 heures (336), et accompagné d'un livret de photographies, également validé (337), facilitant les estimations des portions d'aliments ou de certaines boissons. Le premier questionnaire alimentaire a été envoyé à 93 067 participantes et le taux de réponse a été de 80 %, après deux relances postales. Au total, 74 524 questionnaires ont pu être analysés. Les participantes ayant répondu à ce questionnaire alimentaire de la cohorte E3N ont été intégrées dans la cohorte EPIC. Le second questionnaire alimentaire, quant à lui, a été envoyé à 93 121

femmes et le taux de réponse était de 77%. Le questionnaire alimentaire Q3 a été exploité dans le cadre de ce projet.

Le but du questionnaire alimentaire était d'estimer les apports alimentaires moyens des femmes au cours de l'année précédant la date de réponse au questionnaire. Le questionnaire était constitué de deux parties, l'une quantitative, l'autre qualitative.

La première partie incluait un questionnaire de fréquence quantitatif, décrivant les fréquences de consommation et les tailles de portions habituellement consommées d'une liste de 66 aliments. Le questionnaire est structuré autour de huit repas journaliers : petit-déjeuner, collation de la matinée, apéritif précédant le déjeuner, repas du midi, collation de l'après-midi, apéritif précédant le dîner, repas du soir, collation suivant le dîner. Pour chaque aliment, la fréquence de consommation (jamais ou moins d'une fois par mois, 1 à 3 fois par mois, 1 à 7 fois par semaine) et la quantité consommée étaient renseignées (**Figure 29**). Les quantités consommées ont été estimées soit en unité standard, soit à l'aide d'un livret de photos en couleurs. Le livret de photos a permis l'estimation des portions pour 67 aliments ou groupes d'aliments représentés par 3 photographies de tailles de portion différentes, permettant un codage en 7 modalités.

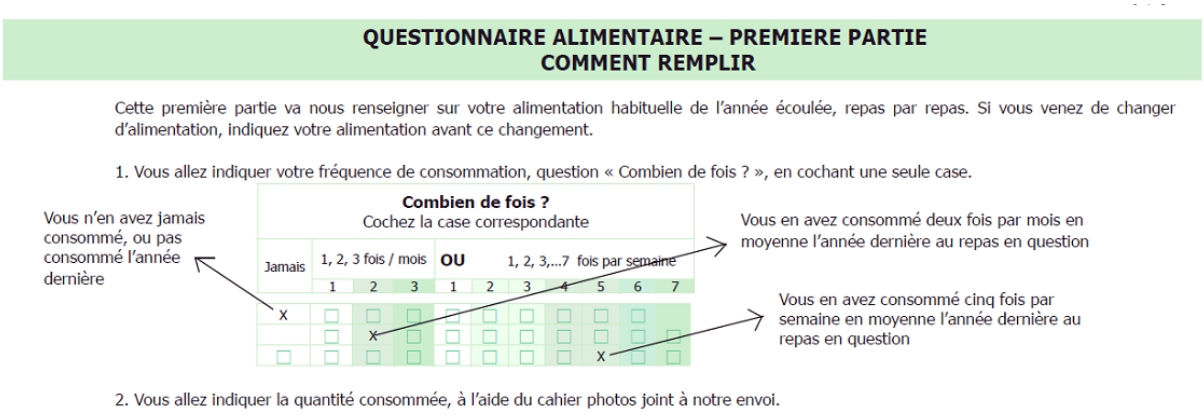


Figure 29 : Exemple de page de la partie quantitative du questionnaire alimentaire Q8

La seconde partie du questionnaire était qualitative ; elle a permis de détailler la consommation d'aliments particuliers au sein des groupes d'aliments cités dans la première partie du questionnaire, par exemple : les légumes cuits, les crudités, les fruits, les viandes, les poissons et les produits laitiers. Ainsi, si la participante a déclaré consommer des légumes cuits dans la première partie du questionnaire, il lui était demandé dans la seconde partie de détailler sa consommation en chou, chou-fleur, choux de Bruxelles, épinards, endives, champignons, céleri en branche, bettes, fenouil cuit, haricots verts, carottes cuites, salsifis, tomates cuites, aubergines, poivrons cuits, courgettes, petits pois

et autres légumes en caractérisant sa fréquence de consommation selon quatre modalités : « 0 », « + », « ++ » et « +++ » représentant, respectivement, « jamais ou moins d'une fois par mois », « le moins fréquemment », « le plus fréquemment » et « autre fréquence » (**Figure 30**). Des données détaillées sur les modes de cuisson, les matières grasses et le sucre utilisés ont également été recueillies dans cette partie du questionnaire.

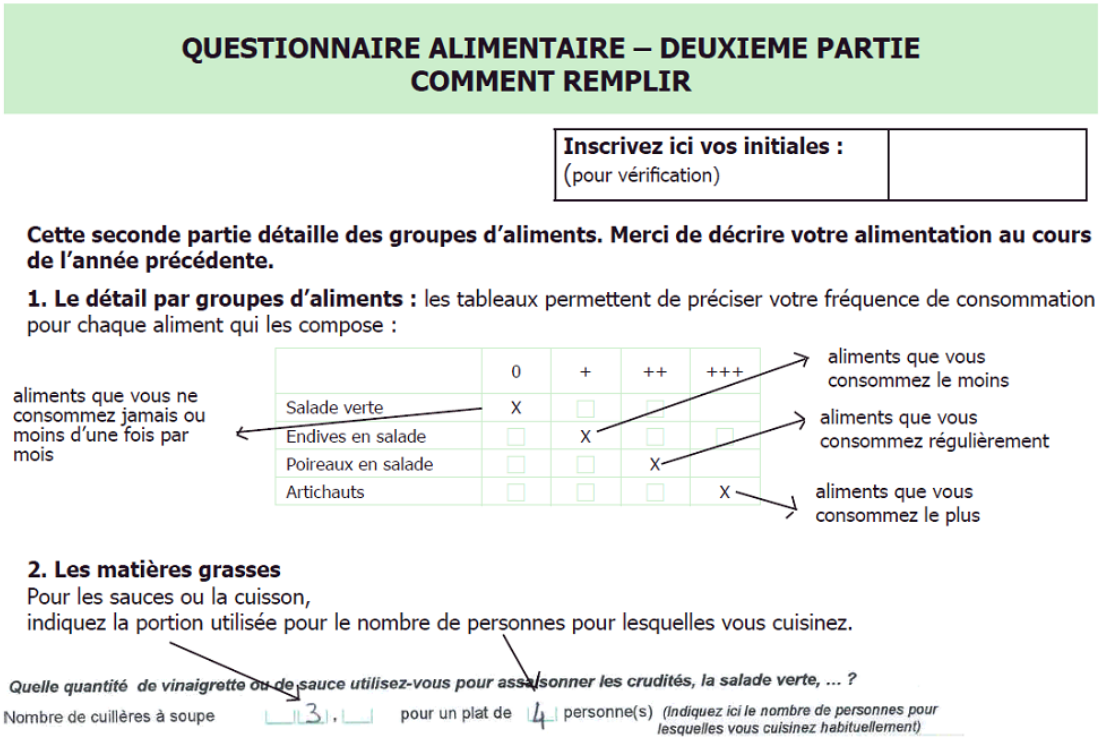


Figure 30 : Exemple de page de la partie qualitative du questionnaire alimentaire Q8

Après pondération de la première partie par la seconde partie, le questionnaire a permis d'évaluer la consommation quotidienne moyenne d'un total de 208 types d'aliments et de boissons. Une étude de calibration a été menée et a permis d'obtenir un descriptif très détaillé des consommations alimentaires. Ces données ont été utilisées dans la constitution de la table de composition alimentaire rattachée au questionnaire, qui a permis d'obtenir les apports journaliers en nutriments des femmes E3N.

Nutriments alimentaires

Les consommations alimentaires ont été converties en nutriments à l'aide d'une table de composition alimentaire du CIQUAL (Centre d'information sur la qualité des aliments) disponible à l'échelle nationale et regroupant des informations sur plus de 2600 aliments différents et 61 micro/macronutriments.

Certains items du questionnaire E3N correspondant à plusieurs aliments de la table du CIQUAL (l'item « viande de bœuf » regroupant par exemple notamment les aliments « steak » ou « faux-filet »), les données issues des rappels de 24h de l'étude de calibration qui contenaient ce niveau de détail ont été utilisées afin de calculer les fréquences de consommation de chacun de ces aliments. À partir de ces fréquences, des coefficients de pondération ont été appliqués aux compositions disponibles dans le CIQUAL, afin d'obtenir une composition moyenne pour l'aliment cité dans le questionnaire E3N.

Les informations nutritionnelles disponibles dans E3N concernent notamment : l'apport énergétique total, les glucides, les protides, les lipides, le cholestérol, les acides gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés (ainsi que le détail d'un certain nombre de ces acides gras), l'amidon, le sucre, l'éthanol, les fibres, les vitamines B1, B5, B6, B12, C, D, E, PP, le bêta-carotène, le rétinol, le calcium, le fer, le potassium, le phosphore, le sodium, le magnésium, le cuivre, le sélénium, le zinc, l'iode et les folates.

1.3.2 Compléments alimentaires

La consommation de compléments alimentaires a été estimée à partir des réponses aux questions spécifiques, mais aussi sur la base des informations recueillies sur la prise de médicaments. Trois questionnaires envoyés en 1995, 2000, et 2002 comportaient la question suivante : « Prenez-vous actuellement, au moins trois fois par semaine ? » suivie de cases à cocher, dont une case pour la prise de compléments en vitamine, minéraux et oligoéléments (**Figure 31**).

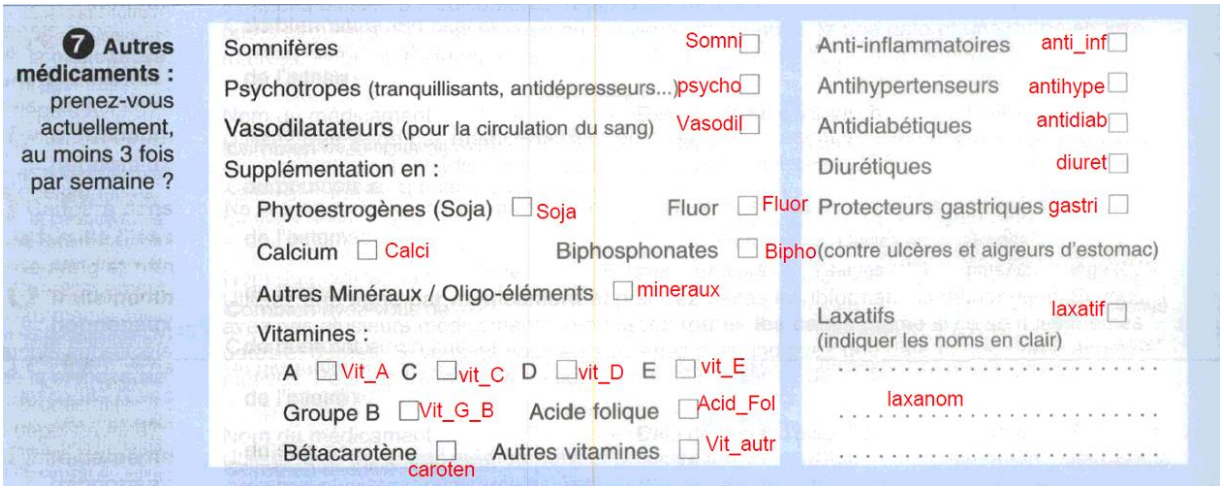


Figure 31 : Question spécifique sur la consommation de compléments alimentaires dans le questionnaire envoyé en 2002 (Q8)

Grace à ces questionnaires, la consommation de compléments alimentaires (pris au moins trois fois par semaine) de bêta-carotène, de calcium, de vitamines A, C, D et E, et de vitamines du groupe B ou d'autres vitamines et minéraux a pu être estimée.

1.3.3 DONNEES NON-ALIMENTAIRES

Les autres données utilisées, notamment les facteurs de risque des cancers cutanés et facteurs potentiellement confondants des relations étudiées, ont été sélectionnées parmi les variables recueillies dans les différents questionnaires.

Exposition aux rayonnements UV

Nous avons utilisé les données sur le niveau de rayonnement UV dans le département de naissance et de résidence à l'inclusion dans le but d'intégrer les données sur l'exposition solaire des participantes dans l'enfance et à l'âge adulte. Les doses UV journalières moyennes dans chaque département ont été estimées en fusionnant les données sur les départements de naissance et de résidence à l'inclusion pour chacune des femmes E3N à une base de données UV élaborée par le *Joint Research Centre* de la Commission Européenne (338). Cette dernière contient les doses UV journalières moyennes en France pour chaque mois de l'année, avec une résolution d'image satellitaire de 0.0058°, sur la période entre le 1er janvier 1984 et le 31 août 2003.

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 ont été utilisés comme paramètres dans l'estimation des doses 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. Nous avons déterminé les doses UV journalières moyennées en kJ/m² pour la période printemps/été dans chaque département français à partir de ces données (**Figure 32**).

Figure 32 : Dose journalière moyenne de rayonnement solaire perçue au printemps et en été par département français dans la cohorte E3N (kJ/m2/jour)

Les doses UV journalières moyennes pour la période printemps/été dans le département de naissance et dans le département de résidence à l'inclusion ont été classées en terciles. Par conséquent, nous disposions de données d'exposition solaire résidentielle dans l'enfance et à l'âge adulte pour l'ensemble de la cohorte.

Facteurs pigmentaires

Les données sur le phénotype pigmentaire ont été collectées dans le 1er questionnaire de la cohorte en 1990, et incluaient : le nombre de taches de rousseur (beaucoup, quelques-unes, peu ou aucune), le nombre de nævi (beaucoup, quelques-uns ou peu/aucun), la couleur de la peau (blond/albinos, roux, châtain ou brun/noir), la couleur des cheveux (albinos/laiteuse/claire ou mate/brune/noire) ainsi que la

sensibilité de la peau à l'exposition au soleil. L'information sur la sensibilité de la peau à l'exposition au soleil a été estimée au moyen de la question: « Si vous vous exposiez pour la première fois de l'été à un soleil intense… », avec les trois modalités de réponse suivantes : « vous n'attraperiez pas ou peu de coups de soleil » (sensibilité faible), « vous attraperiez sûrement des coups de soleil si vous n'utilisiez pas un produit solaire » (sensibilité moyenne) et « vous attraperiez des coups de soleil même si vous utilisiez un produit solaire » (sensibilité élevée). Seulement deux femmes étaient albinos dans la cohorte E3N ; elles ont été regroupées avec les femmes de peau laiteuse et de couleur de cheveux blonde.

Etant donné que tous les paramètres inclus dans la classification de Fitzpatrick n'étaient pas disponibles au sein de la cohorte E3N (notamment la capacité à bronzer (rapidement, progressivement, difficilement, pas du tout)), nous avons considéré chaque facteur pigmentaire séparément sans les agréger par profils.

Au sein de la cohorte E3N, l'information sur les nævi a été recueillie à l'aide d'une échelle semi-quantitative, ce qui représente une mesure moins précise que le comptage manuel des nævi par site anatomique tel que réalisé dans d'autres études. Cependant, un comptage serait difficile à organiser et onéreux dans le contexte d'une méga-cohorte comme E3N. Néanmoins, une importante relation dose-effet positive est observée entre cette variable et le risque de mélanome dans la cohorte (339). Par ailleurs, de manière générale, on considère aujourd'hui que l'auto-déclaration concernant le phénotype pigmentaire fournit une mesure correcte comparée aux examens cliniques (340).

Antécédents familiaux de cancer de la peau

Les antécédents familiaux de cancer de la peau ont été recueillis en 2000 (Q6). Dans ce questionnaire, il était demandé aux participantes de renseigner si leurs parents — leur(s) père/mère, frère(s)/sœur(s), fils/fille(s) — avaient été atteints d'un cancer du sein, de l'intestin, poumon, estomac, utérus, prostate, ovaire ou d'une autre localisation ; les antécédents de cancer de la peau ont ainsi pu être déclarés dans cette catégorie « autre ».

Niveau d'étude

Le niveau d'études a été recueilli dans le premier questionnaire de la manière suivante : pas d'études, certificat d'études, brevet d'études professionnelles ou certificat d'aptitude professionnelle, baccalauréat (bac) à deux ans d'études supérieures, trois à quatre années d'études supérieures, cinq années ou plus d'études supérieures. Nous l'avons regroupé en trois catégories : inférieur au Bac, Bac à Bac+2 et supérieur à Bac+2.

Statut tabagique

À chaque questionnaire, à l'exception du questionnaire (Q9) envoyé en 2008, les femmes ont renseigné leur statut tabagique, à savoir si elles étaient, au remplissage du questionnaire, fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses régulières, anciennes fumeuses occasionnelles ou non fumeuses (n'ayant jamais fumé). À partir du questionnaire Q3 envoyé en 1993, l'information sur le statut tabagique était complétée par des données sur le type de tabac, la fréquence de consommation, la durée de consommation, la durée depuis l'arrêt ainsi que le tabagisme passif.

Niveau d'activité physique

Les données sur l'activité physique ont été collectées aux questionnaires d'inclusion, puis en 1993 (Q3), en 1997 (Q5), en 2002 (Q7), en 2005 (Q8) et en 2014 (Q11). Ces données incluaient la marche (Q1), le nombre d'heures de sport ou d'activité vigoureuse ou modérée (Q1, Q8), les activités liées aux tâches ménagères (Q1, Q8), la pratique d'un sport (Q3, Q8, Q11), ou les activités liées au bricolage, au jardinage ou au vélo (Q3, Q5, Q7, Q8). Pour chaque type d'activité, une dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique au repos, en MET-h (*Metabolic equivalent task* en une heure) a été estimée en se basant sur les recommandations du *Compendium of Physical Activities* (341). A partir de la fréquence et de la durée de pratique, nous avons estimé le nombre de MET-h par semaine.

Données anthropométriques

Le poids a été renseigné à chaque questionnaire, tandis que la taille a été demandée aux questionnaires Q1, Q4, Q6, Q7 et Q8, à partir desquels une variable unique pour la taille a été créée sur l'ensemble du suivi. A partir de ces données, l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à chaque questionnaire en divisant le poids (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres), en utilisant l'information sur le poids la plus proche et la taille standardisée sur l'ensemble des questionnaires. Les catégories considérées pour l'IMC étaient < 18.5, 18.5-22.4, 22.5-24, 25-29, et≥ 30 kg/m^2, reprenant les catégories distinguées par l'OMS avec un découpage plus précis des IMC normaux.

Zone de résidence

Afin de déterminer la région de résidence des femmes à un questionnaire, le code postal de la zone résidence de la femme lors du remplissage de ce questionnaire a été utilisé. Trois zones résidentielles ont été définies : Nord, Centre et Sud.

Antécédents de mammographie et de frottis vaginal

A l'inclusion en 1990, les femmes étaient invitées à renseigner si elles avaient déjà subi 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.

1.4 E3N-SunExp : Etude cas-témoin nichée dans la cohorte E3N

Présentation de l'étude

En 2008, une étude cas-témoin nichée a été menée dans la cohorte E3N afin de recueillir des données détaillées sur leur exposition aux rayonnements UV au cours de leur vie et compléter les données sur leurs facteurs pigmentaires. Un questionnaire spécifique a été envoyé aux participantes de la cohorte qui avaient déclaré un cancer cutané (cas) ainsi qu'à 3 femmes indemnes de cancer (témoins). 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.

Sélection des cas

Toutes participantes pour lesquelles avait été diagnostiqué un cancer cutané (mélanome, CBC, CSC) primitif incident survenu entre le recrutement (date de réponse à Q1) et le 10 janvier 2008 étaient des cas éligibles à l'inclusion. Les participantes 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 celles décédées ou ayant des données manquantes pour les critères d'appariement n'étaient pas éligibles en tant que cas pour cette étude.

Le premier diagnostic d'un mélanome, CBC ou CSC incident primaire, quel que soit celui apparu en premier était défini comme un cas de cancer cutané. À noter que dans le cas d'un CBC survenu avant un cas de mélanome ou de CSC, ces derniers ont été conservés comme cas. Ainsi, parmi les 424 cas de mélanomes inclus dans l'étude E3N-SunExp, 15 femmes avaient eu un CBC incident avant leur mélanome et une femme avait eu un CBC prévalent à Q1 avant son mélanome. Parmi les 196 cas de CSC qui ont été inclus, 23 femmes avaient eu un CBC incident avant leur CSC et 8 femmes avaient eu un CBC prévalent à Q1 avant leur CSC. La confirmation histologique a été obtenue pour 99 % des cas de mélanomes, 95 % des cas de CBC et 96 % des cas de CSC.

Sélection des témoins

Toutes les participantes 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 participantes 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 être au moins égal à celui de leur cas apparié, et les témoins ne devaient pas être eux-mêmes un cas, décédés ou perdus de vue au moment du diagnostic du cas.

Envoi et réception des questionnaires

Le 10 janvier 2008, un questionnaire E3N-SunExp a été envoyé aux 424 cas de mélanome, 1 193 cas de CBC, 196 cas de CSC et 5 437 témoins. Le 25 mai 2008, une relance a été effectuée auprès de 2 237 femmes. Au total, 368 cas de mélanome (taux de réponse : 87 %), 1032 cas de CBC (taux : 87 %), 166 cas de CSC (taux : 85 %) et 4210 témoins (taux : 78 %) ont renvoyé le questionnaire avec succès (avec au moins une réponse à une question). La base de données de la population était composée de 366 cas de mélanome, 1 027 cas de CBC, 165 cas de CSC et 3 647 témoins après suppression des participantes non appariées.

Recueil et données

A l'aide d'un questionnaire auto-administré, inspiré d'un questionnaire utilisé dans des études australiennes (342), les données sur l'exposition solaire au cours de la vie ont été recueillies dans l'étude E3N-SunExp. Dans ce questionnaire, les participantes étaient invitées à renseigner leurs lieux de résidence et de vacances tout au long de leur vie, en indiquant 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) ainsi que leur niveau de protection solaire en utilisant des vêtements couvrants ou de la crème solaire (jamais ou rarement, parfois, souvent ou toujours). Il a été demandé de remplir ces questions séparément pour les jours de travail/d'école et les week-ends/jours de congé. Ensuite, les participantes ont 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.

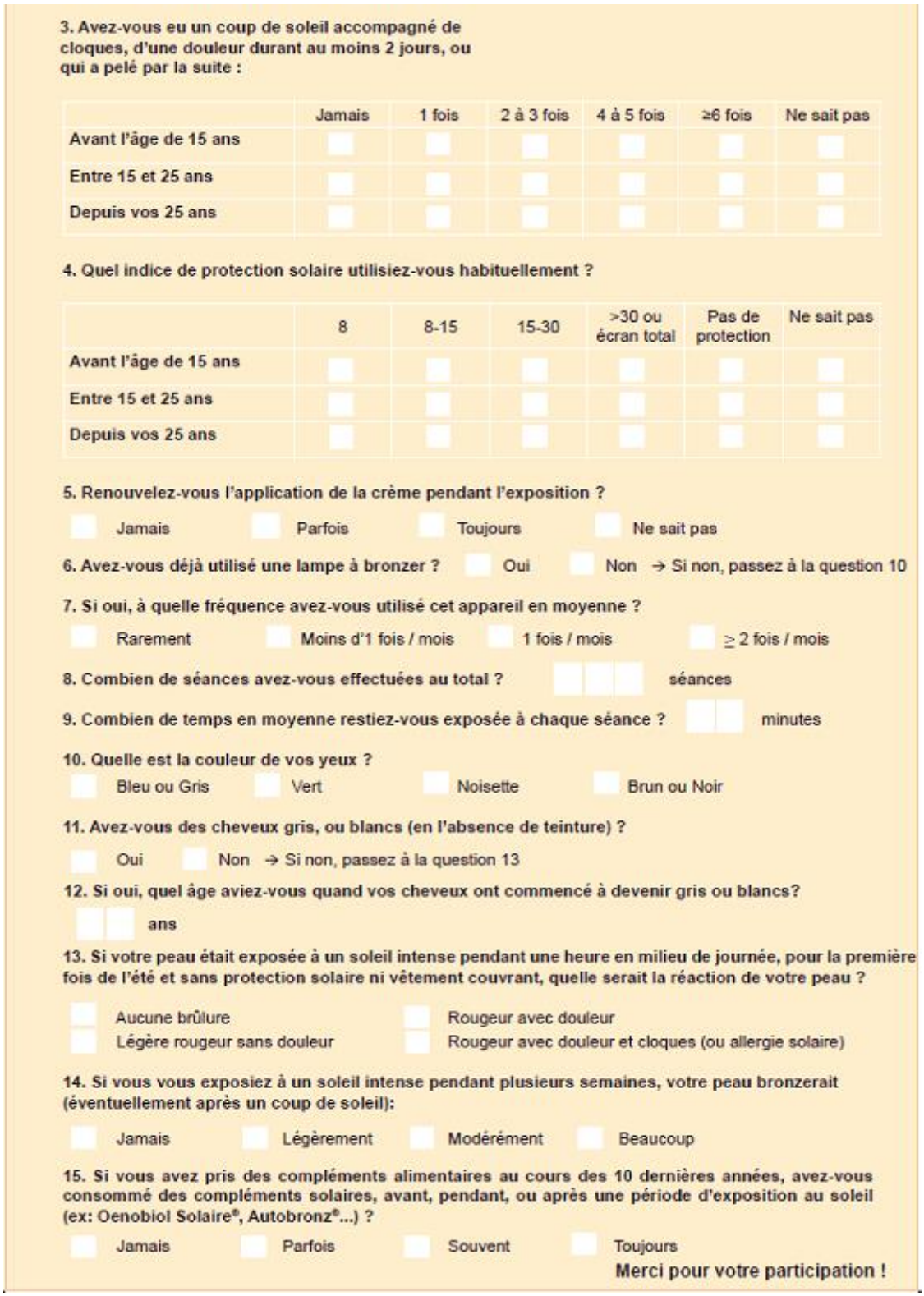
A partir de ces informations, le nombre d'heures d'exposition solaire et un score UV incluant l'intensité de l'exposition ont été calculés. Tout d'abord, l'exposition résidentielle et récréationnelle ont été estimées séparément, puis l'exposition totale a été calculée en additionnant les deux types d'exposition. De même, le nombre d'heures d'exposition solaire a été estimé en séparant le nombre d'heures d'exposition récréationnelle de l'exposition résidentielle.

Le nombre d'heures d'expositions récréationnelles a été estimé à partir du nombre de semaines de vacances dans chaque lieu et les week-ends et jours de congés, pondéré par le nombre d'heures d'exposition par jour et le niveau de protection solaire. 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. Le nombre total d'heures d'exposition solaire au cours de la vie correspond à la somme des nombres d'heures d'exposition solaire récréationelle et résidentielle.

Le score UV récréationnel a été estimé 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 UV 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 le score UV total pour chaque année d'âge, nous avons additionné les scores UV récréationnel et résidentiel.

Afin d'estimer les doses quotidiennes moyennes d'UV pour les périodes printemps/été (avril-septembre) et automne/hiver (octobre-mars), les données sur la latitude et la longitude de chaque lieu de résidence et de vacances ont d'abord été extraites pour chaque participante à l'aide de bases de données de géocodage latitude-longitude de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) et du Répertoire Géographique des Comtés (RGC) de l'Institut National de l'Information Géographique et Forestière (IGN). Ces informations de géocodage ont ensuite été reliées à une base de données internationale contenant des données de radiation UV selon la latitude et la longitude (343), disponible par l'intermédiaire du service web SoDa (Solar radiation Data), développé au Centre Observation, Impacts, Energie (O.I.E.) du Département Energétique et Procédés de MINES ParisTech (site internet : www.soda-is.com)(344). Ainsi, les moyennes mensuelles des doses quotidiennes des différents types de rayonnements, UVA, UVB, UV érythémateux (en J/m^2) ont été obtenues. Nous avons utilisé ces doses UV pour la construction du score UV.

Les informations sur les comportements liés à l'exposition solaire ont également été collectées dans ce questionnaire. Ces informations incluent le nombre de coups de soleil (avec indication du degré de la douleur), l'utilisation de crème solaire (avec indication de celle habituellement utilisée ainsi que le renouvellement de l'application de la crème solaire), de lampes UV (avec indication de la fréquence et le temps moyen d'exposition et le total de sessions au cours de leur vie) et de compléments solaires (avec indication de l'année d'utilisation) (**Figure 33**). D'autres informations, notamment sur la couleur des yeux, la présence de cheveux gris et les réactions de bronzage et de brûlure de la peau lors d'une exposition solaire, ont été également demandées dans le but de compléter les informations pigmentaires recueillies lors du questionnaire d'inclusion.



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

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

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

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

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

Jamais Parfois Toujours Ne sait pas

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

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

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

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

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

10. Quelle est la couleur de vos yeux ?

Bleu ou Gris Vert Noisette Brun ou Noir

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

Oui Non → Si non, passez à la question 13

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

ans

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

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

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

Jamais Légèrement Modérément Beaucoup

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

Jamais Parfois Souvent Toujours

Merci pour votre participation !

Figure 33 : Un extrait du questionnaire envoyé aux participantes de l'étude E3N-SunExp

2. LA COHORTE EPIC

2.1 Présentation générale

EPIC est une étude de cohorte prospective multicentrique européenne qui a été conçue pour étudier la relation entre l'alimentation, l'état nutritionnel, le style de vie, les facteurs environnementaux et l'incidence du cancer et d'autres pathologies chroniques. Elle a été mise en place en 1991 et regroupe plus d'un demi-million de participants recrutés dans 23 centres dans dix pays européens : Danemark, France, Allemagne, Grèce, Italie, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Suède et Royaume-Uni http://epic.iarc.fr/ (**Figure 34**).

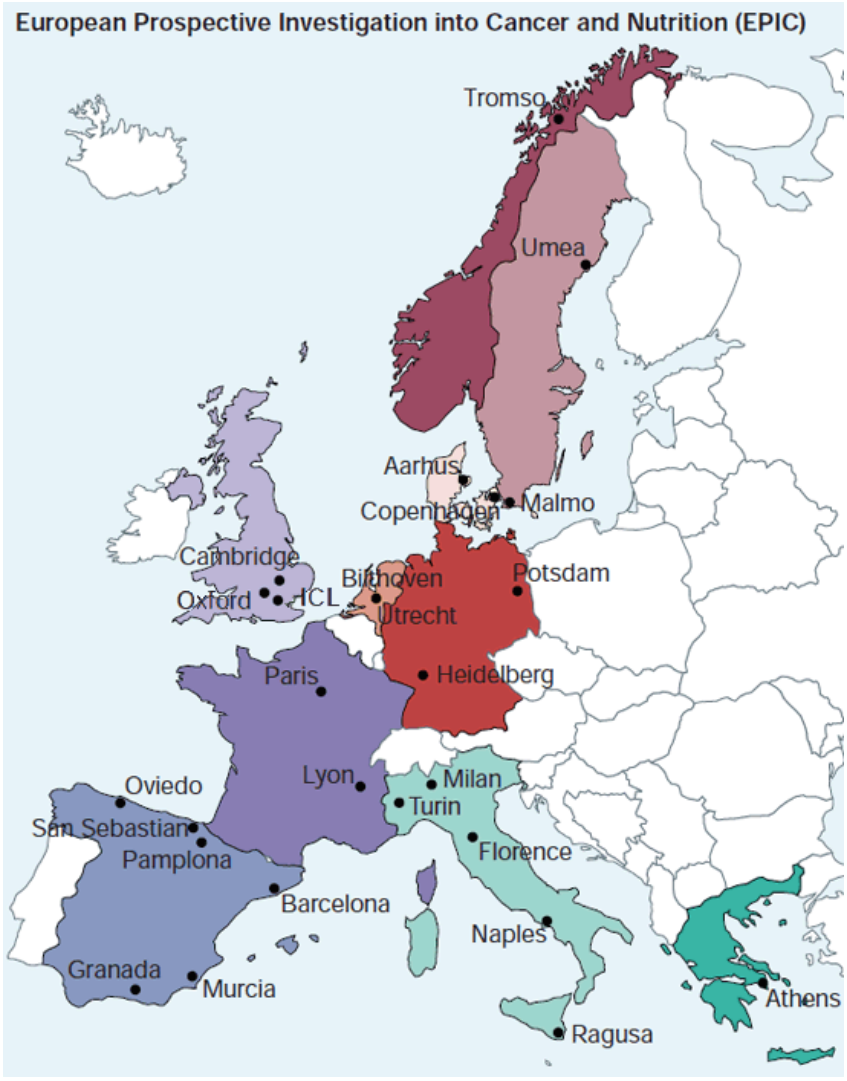


Figure 34 : Carte des centres EPIC

Au total, plus de 366 500 femmes (70,5%) et 153 450 hommes âgés de 35 à 70 ans sont suivis prospectivement pour étudier l'incidence de maladies et la survenue de décès. La cohorte a été financée à moitié par le programme *Europe Against Cancer* de la Commission Européenne et à moitié par des fonds nationaux. Un accord éthique a été obtenu pour la cohorte EPIC auprès du Comité d'Ethique du CIRC ainsi qu'auprès des comités d'éthique de chaque centre participant de la cohorte. Par ailleurs, chaque centre participant a obtenu le consentement écrit des volontaires inclus.

Les sujets éligibles pour chaque sous-cohorte ont généralement été sélectionnés à partir de la population générale d'une région géographique spécifique (345,346), sauf la cohorte française qui a inclus des femmes affiliées par la MGEN ; dans les centres en Italie et en Espagne, les participants étaient membres d'associations de don du sang alors que les cohortes d'Utrecht et Florence étaient basées sur des populations de femmes ayant participé à un dépistage du cancer du sein et le centre d'Oxford, en Angleterre, qui a recruté une forte proportion d'individus particulièrement soucieux de leur santé. Enfin, les centres de France, Norvège, Utrecht et Naples n'ont recruté que des femmes (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Description de caractéristique des participants recrutés par centre EPIC

Pays	Centre	Description de la cohorte
Norvège	Tromsø	Cohorte issue de la population générale : femmes nées en Norvège entre 1943 et 1957. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
Espagne	Grenade	Cohortes de donneurs de sang : hommes de 40-64 ans et femmes de 35-64 ans. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
	Murcia	Cohortes de 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. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
	Navarre	Cohortes de donneurs de sang : hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
	Saint Sébastien	Cohortes de donneurs de sang, employés d'une sélection d'entreprises : hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
	Asturies	Cohortes de donneurs de sang, fonctionnaires de région et volontaires de la population générale : hommes de 40-64 ans et femmes de 35-64 ans. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
Italie	Raguse	Cohortes d'hommes et femmes, âgés 35-60, donneurs de sang : échantillon aléatoire dans 4 villes (Monterosso, Giarratana, Ispica et Chiaramonte), syndicat local d'enseignants et autres sources. Recrutement entre 1993 et 1998. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
	Florence	Cohorte issue de la population générale et d'un programme de dépistage de cancer du sein : hommes et femmes de 34 à 64 ans recrutés entre 1993 et 1998. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
	Turin	Cohortes de donneurs de sang, employés, volontaires, usagers de tests médicaux : hommes de 40-74 ans et femmes de 35-74 ans, sans cancer prévalent. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
	Varese	Cohorte issue de la population générale : hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
	Naples	Cohortes de femmes volontaires de la population générale âgés de 30-69 ans. Identification des cas par plusieurs sources (auto-questionnaires, registres hospitaliers et rapports d'anatomopathologie, données d'assurance)
France	A l'échelle de la France métropolitaine en entier	Cohorte de femmes de 40 à 65 ans, adhérentes d'une mutuelle d'assurance de l'éducation nationale (MGEN), recrutées entre 1990 et 1993. Identification des cas par plusieurs sources (auto-questionnaires, registres hospitaliers et rapports d'anatomopathologie, données d'assurance)
Grèce		Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes âgés de 25-82 ans. Identification des cas par plusieurs sources (auto-questionnaires, registres hospitaliers et rapports d'anatomopathologie, données d'assurance)
Allemagne	Heidelberg	Cohorte issue de la population générale : hommes de 45 à 65 ans et femmes de 35 à 65 ans, recrutés entre 1994 et 1999. Identification des cas par plusieurs sources (autoquestionnaires, comptes rendus médicaux individuels etc)
	Potsdam	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes de 35 à 65 ans recrutés entre 1994 et 1998. Identification des cas par plusieurs sources (autoquestionnaires, comptes rendus médicaux individuels etc)
Pays-Bas	Bilthoven	Cohorte d'hommes et femmes de 20 à 70 ans, recrutés entre 1993 et 1997 à partir de la population générale à

	Utrecht	Amsterdam, Doetinchem et Maastricht et à partir d'un programme de dépistage du cancer du sein à Utrecht. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer Cohorte femmes de 49 à 70 ans, recrutés entre 1993 et 1997 à partir de la population générale à partir d'un programme de dépistage du cancer du sein à Utrecht. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
Royaume-Uni	Cambridge (Norfolk)	Cohorte issue de patients de médecins généralistes : hommes et femmes âgés de 45 à 74 ans recrutés entre 1993 et 1997. Identification des cas à l'aide d'auto-questionnaires, registres hospitaliers et rapports d'anatomopathologie
	Oxford	Cohorte issue de membres de sociétés de végétariens et d'abonnés à des magazines de diététique (78% de femmes), âgés de 20 à 80 ans recrutés entre 1994 et 1999. Identification des cas à l'aide d'auto-questionnaires.
Danemark	Aarhus Copenhague	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes de 50 à 64 ans recrutés entre 1993 et 1997. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
Suède	Malmö	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes de 45 à 69 ans, recrutés entre 1991 et 1996. Identification des cas à l'aide d'un registre de cancer
	Umeå	Cohorte issue de la population générale : hommes et femmes de 30 à 60 ans, recrutés entre 1992 et 1996. Identification des cas à l'aide d'un registre régional de cancer.

2.2 Identification des cas de cancers cutanés

Les événements médicaux tels que le cancer ont été collectés à l'inclusion ainsi qu'à chaque questionnaire de suivi dans la cohorte EPIC. La procédure de suivi a utilisé différentes méthodes pour la confirmation des cas de cancers : 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 de cancers, les données de laboratoires d'anatomo-pathologie, l'analyse de comptes rendus médicaux individuels, d'assurance santé, ainsi qu'un suivi actif par contact avec les participants et leurs proches.

Les cas de cancer cutanés considérés, y compris les carcinomes cutanés, étaient codés C44 selon la CIM-O-3. Au total, 14 580 cas de cancers cutanés incidents ont été recensés dans l'étude entre 1991 et 2015: 2545 cas de mélanome, 9035 cas de CBC, 2027 cas de CSC, et 973 cas non-spécifiés ont été identifiés.

Comme pour la cohorte E3N, les mélanomes ont été distingués selon leur type histologique (SSM, LMM, NM, ALM et autres) et leur localisation anatomique (tête et cou, tronc, membres supérieurs, membres inférieurs et non précisé).

2.3 Données alimentaires

A l'inclusion, qui s'est déroulée entre 1991 et 2000 selon les centres, ont été recueillies par des questionnaires validés les expositions alimentaires, et des données anthropométriques et du mode de vie (tabagisme, consommation d'alcool, activité physique).

Les données alimentaires ont été recueillies à l'inclusion à l'aide de questionnaires validés spécifiques à chaque pays auprès de plus de 500 000 participants. Trois méthodes d'évaluation alimentaire ont été adoptées: 1) des questionnaires alimentaires quantitatifs et qualitatifs sur plus de 260 produits alimentaires avec une estimation systématique des portions moyennes individuelles (Allemagne, Espagne, France, Grèce, Italie et Pays-Bas) ; 2) des questionnaires alimentaires fréquentiels semi-quantitatifs avec une portion de référence pour chaque aliment (Danemark, Norvège, Suède) ; et 3) une combinaison des méthodes précédentes avec un questionnaire de fréquence alimentaire et un enregistrement détaillé de l'alimentation sur un nombre de jours fixe (Royaume-Uni, Malmö, Suède). Dans les questionnaires français, italiens, espagnols et à Malmö, les questions étaient structurées par repas. Dans les autres centres, les questions étaient organisées par groupe d'aliment.

Les participants devaient déclarer leur consommation moyenne sur les 12 derniers mois. Ces questionnaires de fréquence de consommation alimentaire ou d'histoire alimentaire ont permis de calculer pour chaque item les apports journaliers moyens en grammes par jour de plusieurs aliments ou groupes d'aliments.

Consommation d'agrumes

Tous les centres ont collecté des données sur la consommation de fruits et légumes. La consommation d'agrumes (fruits frais) a été collectée à l'aide du questionnaire d'inclusion. Nous disposions dans la cohorte de données sur la consommation d'agrumes qui regroupe la consommation d'oranges, de clémentines, de mandarines, de citrons et autres agrumes. Cependant, nous ne disposions pas des informations sur le type d'agrumes consommés dans plusieurs centres. Par conséquent, les analyses par sous- type d'agrumes n'ont pas été possibles dans le cadre de ce projet. Des informations détaillées sur la consommation de jus d'agrumes ont également été recueillies dans plusieurs centres sauf en France, au Royaume Uni, en Norvège, à Naples, et à l'Umeá.

Consommation d'alcool

Les participants ont pu estimer de façon précise leur consommation d'alcool à l'inclusion grâce à un questionnaire détaillé, ce qui a permis de préciser le type d'alcool et la fréquence consommée ainsi que l'âge auquel l'alcool a été consommé. Grace à ces informations, la consommation totale d'alcool au cours de la vie a été estimée. Les données suivantes sont disponibles dans la cohorte à l'inclusion et au cours de la vie :

- La consommation d'alcool total
- La consommation de bière/cidre
- La consommation de vin/champagne
- La consommation de spirits/liqueurs

Les données alimentaires journalières moyennes pour chaque participant ont été converties en apports journaliers moyens de macro et micronutriments en utilisant une table de composition des aliments permettant de décomposer chaque aliment en nutriments. La base de données européenne sur les nutriments (ENDB) a permis de développer une table de conversion commune standardisée pour l'ensemble des 10 pays européens participants. L'apport énergétique total a été calculé pour chaque participant.

2.4 Autres expositions recueillies

D'autres informations recueillies à l'inclusion ont été incluses comme facteurs d'ajustement, notamment le niveau d'études, l'activité physique et l'indice de masse corporel.

Le niveau d'étude était disponible dans tous les centres et distinguait le niveau primaire, l'école technique ou professionnelle, le niveau secondaire, et le niveau supérieur (incluant les diplômes d'université).

Des informations détaillées sur **l'activité physique** ont été collectées dans tous les centres, ces informations incluent le type d'activité physique (jardinage, marche, sports, tâche ménagère), l'intensité, le nombre d'heures d'activité physique et la saison.

Des mesures standard de la taille et du poids ont été réalisées par un personnel formé dans tous les centres EPIC, sauf en France, à Oxford et en Norvège. En France et à Oxford, les mesures ont été réalisées seulement chez une partie des participants alors qu'en Norvège, la taille et le poids étaient auto-rapportées chez tous les sujets. L'IMC (< 18,5, 18,5-24, 25-29, ≥ 30 kg/m^2) a également été calculé au sein de chaque centre.

La consommation de tabac (aucune, passée, actuelle, manquante) a été recueillie dans tous les centres de la cohorte EPIC.

Nous ne disposions pas de données sur les facteurs de risque de cancers cutanés dans la majorité des centres notamment les facteurs pigmentaires et l'exposition solaire. Par ailleurs, bien que l'exposition solaire résidentielle et récréationnelle dans l'enfance et à l'âge adulte n'étaient pas disponibles, nous avons utilisé le nombre d'heures d'activité physique en extérieur, regroupant la marche, le vélo, le jardinage et l'exercice physique, lors d'une semaine typique de l'été comme approximation de l'exposition solaire récréationnelle. Les participants ont été classés en deux catégories : moins de 10 heures par semaine, et 10 heures ou plus.

2.5 Échantillons biologiques

Des échantillons biologiques ont été collectés auprès des participants EPIC. Un échantillon sanguin de 30mL a été prélevé auprès des sujets ayant accepté de fournir un échantillon biologique, et des aliquots de sérum, plasma, globules rouges, leucocytes et plaquettes ont été stockés dans des vapeurs d'azote liquide (-196°C). La moitié de ces aliquots a été stockée localement dans chacun des centres, et l'autre moitié a été envoyée à la bio-banque centrale du CIRC à Lyon. Au Danemark et en Suède, les échantillons ont été stockés localement uniquement. Au Danemark, les échantillons ont été aliquottés en tubes de 1mL puis stockés dans des vapeurs d'azote liquide (-150°C). En Suède, les échantillons ont été aliquottés en tubes de 1mL et ensuite stockés dans des congélateurs (-80°C).

Plus de 9 millions de tubes contenant des échantillons biologiques auprès d'environ ~ 400 000 participants sont stockés au CIRC, faisant d'EPIC une des plus grandes bio-banques mondiales pour les études biochimiques et génétiques sur le cancer et les maladies chroniques.

3. PRIMARY MELANOMA PROJECT (PMP) – Etude sur des patients atteints de mélanome dans l'Etat du Queensland, en Australie

3.1 Présentation générale et inclusion des patients éligibles

Le PMP est une étude prospective qui inclut des patients diagnostiqués avec un mélanome de stade 1b ou 2 (347) et recrutés entre octobre 2010 et octobre 2014. Le recrutement a eu lieu dans diverses cliniques spécialisées des hôpitaux publics et de cabinets privés de chirurgiens de l'Etat du Queensland, en Australie (348,349). Les participants sont issus principalement de la *Multidisciplinary Melanoma Clinic* du *Princess Alexandra Hospital*, le *Specialist Outpatient Department* du *Royal Brisbane & Women's Hospital* à Brisbane ainsi que dans deux hôpitaux régionaux dans le même Etat : le *Nambour General Hospital* et le *Specialist Outpatient Department of Townsville General Hospital*. De plus, les personnes atteintes de mélanome initialement prises en charge par d'autres spécialistes et praticiens de soins primaires privés ont été également invitées à participer à cette étude.

Les patients éligibles identifiés dans les cliniques ou les cabinets privés ont été invités à participer par leurs médecins traitants (ou par le personnel de l'étude avec l'autorisation du médecin) et ont reçu un formulaire d'information et de consentement pour participer à l'étude. En cas de non réponse dans les deux semaines, une lettre d'introduction et une brochure d'étude étaient envoyées par l'anatomo-pathologiste aux patients éligibles avec une demande d'autorisation de communiquer leurs coordonnées au personnel de l'étude. Seules les coordonnées des patients ayant donné leur accord ont été divulguées par les cliniques et les patients ont ensuite été invités à participer à l'étude.

Certains patients ont été exclus car ils étaient âgés de moins de 16 ans (le service de la santé de l'Etat considère que 16 ans est l'âge du consentement), ou bien ils étaient physiquement ou mentalement incapables de remplir un questionnaire écrit, ou leur diagnostic chirurgical définitif ultérieur montrait que le mélanome primaire était inéligible. Tous les participants inclus dans cette étude ont donné leur consentement éclairé par écrit et l'étude a été approuvée par les comités d'éthique du *Metro South Hospital* et du service de santé du *Princess Alexandra Hospital* et par le QIMR Berghofer Medical Research Institute (QIMRB).

Sur les 1254 patients recensés par les différentes cliniques et cabinets privés, 825 ont accepté de participer, soit un taux de participation de 66%. Parmi ceux-ci, 36 patients ont par la suite été jugés inéligibles et 87 ont été exclus après l'application de la 8ème édition de l'AJCC sur le stade du mélanome qui a pris effet en janvier 2018, ce qui laisse 700 participants pour cette étude (348,349).

3.2 Données collectées

3.2.1 Mélanome primaire

Les informations sur le mélanome primaire ont été extraites à partir des rapports histologiques. Ces informations incluaient le site anatomique, la classification histologique, l'épaisseur de la tumeur (mm), la présence de mitoses (par mm^2) et l'ulcération. De plus, les détails concernant le médecin traitant initial (médecin généraliste, médecin dans une clinique de cancer cutanés, spécialiste), la procédure de biopsie utilisée (excision, incision, rasage, poinçon) et le traitement chirurgical effectué (l'excision locale à grande échelle, y compris si la tumeur résiduelle était présente ou absente, avec ou sans biopsie du ganglion sentinelle) ont été obtenues à partir des dossiers pathologiques, tandis que les marges d'excision du mélanome primaire n'ont pas été collectés.

Des informations sur la biopsie du ganglion sentinelle, le site de la biopsie, le nombre total de ganglions sentinelles retirés, le nombre de ganglions impliqués ainsi que la taille du plus gros ganglion (en mm) ont été recueillis de manière prospective grâce aux rapports histologiques. La tumeur primaire et le stade clinique des mélanomes ont également été déterminés.

Les antécédents familiaux de mélanome ont été récoltés auprès de chaque patient de l'étude à l'aide d'un questionnaire standard auto-rapporté. Les antécédents positifs de mélanome ont été confirmés par l'obtention d'un rapport histologique.

3.2.2 Données personnelles

A l'inclusion, tous les participants ont rempli un questionnaire standard auto-administré incluant les informations personnelles telles que le sexe, l'âge, la taille et le poids, le niveau d'étude (moins de 12 ans, collège ou diplôme technique, université), le statut tabagique (actuel, ex-fumeur, jamais fumé), le nombre total de coups de soleil au cours de la vie et le type de peau en fonction de sa réaction de brûlure et de bronzage suite à une exposition solaire intense (brûle toujours /ne bronze jamais, brûle puis bronze, bronze uniquement). Dans ce questionnaire, les participants ont également été invités à indiquer le temps passé à l'extérieur durant les week-ends et si leur profession principale était à l'intérieur, à la fois à l'intérieur et à l'extérieur, ou à l'extérieur. La fréquence d'utilisation des mesures de protection solaire et l'examen dermatologique ont aussi été rapportés. Le lieu de résidence des patients a été récolté à l'inclusion et catégorisé selon les normes standard d'éloignement des centres urbains établies par *l'Australian Statistical Geography Standard* comme suit : grande ville, zone régionale intérieure, zone régionale extérieure ou lieu éloigné.

En plus des informations collectées sur les cancers cutanés chez un parent du premier degré (oui, non), il a été demandé aux participants de déclarer s'ils avaient déjà été diagnostiqués comme diabétiques, atteints de maladies cardiovasculaires ou d'hypertension (oui, non). Les informations sur la prise de certains médicaments, notamment des médicaments anti-inflammatoires et des corticostéroïdes au

cours des 5 années précédentes (oui, non) ont été recueillies à l'inclusion, avec indication de la posologie, la fréquence ainsi que les dates de début et de fin d'utilisation.

3.2.3 Données alimentaires

Les données alimentaires ont été collectées à l'inclusion par l'intermédiaire d'un questionnaire de fréquence semi-quantitatif auto-administré, composé d'une liste d'aliments prédéfinis pour laquelle les individus devaient renseigner leur fréquence de consommation, ce qui a permis de détailler la fréquence de consommation de 146 produits alimentaires. Ce questionnaire de fréquence alimentaire (*Food Frequency Questionnaire*, FFQ), initialement mis au point dans la cohorte des infirmières américaines (*Nurses' Health Study*) par une équipe de la *Harvard Medical School* (350,351), a été adapté au contexte Australien pour cette étude. Par exemple : le nom de certains aliments a été changé car certains d'entre eux sont désignés différemment en Australie et aux Etats-Unis (exemple : *green beans* au lieu de *string beans*, ou *pumpkin* au lieu de *squash*). Dans le FFQ australien, le système métrique (mL) a été utilisé plutôt que le système impérial (l'once). De plus, certains aliments sont fréquemment consommés en Australie (par exemple le *vegemite*).

Tous les participants ont été invités à estimer combien de fois en moyenne ils avaient consommé les quantités d'aliments/boissons au cours des 6 derniers mois. Les quantités d'aliments consommés ont été renseignées en utilisant les unités ou le nombre de portions couramment utilisées. La fréquence de consommation a été mesurée en proposant 9 possibilités de réponses allant de "jamais consommé" à "consommé plus de 4 fois/jour". Des informations supplémentaires ont été collectées auprès de tous les participants et celles-ci incluaient : les types de graisses et d'huiles utilisées pour la cuisson, les types de beurre, de margarine et de céréales de petit déjeuner régulièrement consommées, la fréquence de consommation d'aliments frits à la maison, la fréquence de consommation d'aliments frits à emporter ou consommés au restaurant, la consommation de graisses visibles sur la viande. De plus, les participants de cette étude ont été invités à déclarer leur consommation de compléments alimentaires au cours des 12 derniers mois en précisant la fréquence de prise, la marque des produits et la dose prise. Cette question incluait tous les compléments alimentaires : vitaminique, multi-vitaminique, minéraux et autres vitamines. La consommation journalière de chaque produit alimentaire (en grammes) a été estimée en utilisant les informations sur la taille des portions et la fréquence de consommation des aliments.

Les quantités journalières consommées en micro et macronutriments, en particulier des vitamines et des acides gras, ont été estimées grâce à une table de composition alimentaire australienne, NUTTAB 2010 (352). Les détails concernant la validité et la reproductibilité de ce questionnaire ont été publiés précédemment (353–356).

4. ANALYSES STATISTIQUES

4.1 Analyses descriptives

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina). Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 pour l'ensemble des tests statistiques effectués. Tous les tests étaient bilatéraux.

Dans le cadre de ce projet de thèse, les analyses descriptives ont été réalisées à l'aide de statistiques usuelles simples telles que moyenne, médiane, écart-type, percentiles, et calcul de corrélations (coefficient de corrélation de Pearson) pour les variables continues et description des fréquences pour les variables catégorielles.

En ce qui concerne les variables continues, les comparaisons entre les catégories d'adhésion au régime méditerranéen ou les catégories de consommation de compléments alimentaires ou la consommation d'agrumes et d'alcool ont été réalisées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA, *Analysis of Variance*), permettant de tester l'hypothèse d'égalité des moyennes entre les groupes comparés.

Pour les variables catégorielles, les comparaisons entre les catégories ont été réalisées à l'aide de tests du $\chi 2$, permettant de tester l'hypothèse d'une absence de différence entre les proportions observées dans les groupes comparés.

Dans l'étude E3N-SunExp, chez les témoins, un modèle de régression logistique univarié a été utilisé pour décrire le score d'adhésion au régime méditerranéen (en deux catégories) en relation avec différentes variables, notamment l'exposition solaire, l'utilisation de compléments solaires ainsi que l'utilisation de protection contre les UV.

Les caractéristiques des populations ont été décrites à l'inclusion pour les études portant sur les cohortes (E3N et EPIC), selon la variable d'exposition principale (score d'adhésion au régime méditerranéen, consommation de compléments alimentaires, consommation d'agrumes ou consommation d'alcool) ou le statut cas/non cas pour la cohorte E3N, et selon le pays pour la population EPIC. Les caractéristiques des participants de l'étude PMP ont été décrites selon l'épaisseur du mélanome au moment du diagnostic et selon les différents profils alimentaires.

4.2 Analyses de risque

4.2.1 Modèle de Cox : Etudes de cohorte (E3N et EPIC)

Les modèles à risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour l'ensemble des analyses présentées des cohortes E3N et EPIC. En particulier, ce modèle a été utilisé afin d'étudier les associations entre le score d'adhésion au régime méditerranéen, la consommation de compléments alimentaires riches en antioxydants, d'agrumes ou d'alcool, et le risque de cancers cutanés.

Définition

Le modèle de Cox permet de modéliser la probabilité de survenue d'un cancer pour un individu à un instant t sachant qu'il n'a pas eu de cancer jusque-là (ou fonction de risque instantané), en fonction de variables explicatives et de l'instant t. Il permet donc de prendre en compte des temps de suivi différents selon les individus. Ce modèle a été proposé par le statisticien britannique Sir David Cox en 1972 (357) et constitue aujourd'hui la méthode la plus employée en épidémiologie et en biostatistique parmi l'ensemble des analyses de survie.

L'objectif de ce modèle permet de quantifier la relation entre le facteur d'exposition principal et la survenue d'un événement, en prenant en compte les données censurées. Dans le cas d'un modèle multivarié, le modèle de Cox exprime l'incidence instantanée (ou risque instantané) $h(t)$ de l'événement en fonction du temps t et des valeurs que prennent les différentes covariables Xi (pour un individu de profil $X = (X1, X2, \dots Xp)$) selon l'équation suivante :

$$\mathrm{h(t, Xi, \dots Xp) = ho(t)\, e^{(\sum \beta iXi)=ho(t)exp(\beta X)} = h0(t)exp\,(\beta X)}$$

Dans cette formule, $h0(t)$ constitue le risque instantané de maladie d'un sujet pour lequel toutes les variables Xi sont égales à 0, c'est à dire le risque instantané « de base ». Il s'agit de la partie « non paramétrée » du modèle. Ce modèle ne permet pas d'estimer un risque absolu en fonction des valeurs des différentes covariables pour un individu étant donné que la forme de sa fonction de risque instantané n'est pas précisée, mais il permet en revanche de comparer le risque des individus selon leur exposition aux facteurs correspondant aux variables Xi.

En effet, à partir de la fonction de risque instantané, on peut calculer un rapport de risques instantanés (hazard ratio, HR), noté HR(t), entre deux individus 1 et 2 de profils respectifs $X1$ et $X1$, qui s'écrit :

$$\mathrm{HR(t) = \frac{h(t, X1)}{h(t, X2)} = \frac{ho(t)exp(\beta X1)}{ho(t)exp(\beta X2)} = exp(\beta(X1 - X2)}$$

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

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

Hypothèses du modèle

Les hypothèses du modèle de Cox sont aux nombre de deux : la proportionnalité des risques et la log-linéarité des covariables du modèle.

L'hypothèse de la proportionnalité des risques peut être vérifiée de différentes façons, par exemple de manière visuelle, en comparant les courbes de survie des différents groupes comparés. On peut aussi comparer les courbes $Ln\,[-(S(t))]$ des groupes comparés, avec $S(t)$ la fonction de survie égale à

$$\exp\{-\int h(u)du\ t0\}$$

Pour un modèle simple avec une variable binaire 1/0, $h1(t) = \exp(\beta)\ h0(t)$, cela implique que $Ln(S1(t)) = \exp(\beta)\ Ln(S0(t))$, et donc finalement que $Ln\,[-Ln(S1(t))] = \beta + Ln\,[-Ln(S0(t))]$.

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

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

$$\mathrm{Ln[h(t, X1, X2, \ldots\ Xp)] = Ln[h0(t)] + \sum \beta iXipi = 1 = Ln[h0(t)] + \beta X}$$

Pour vérifier cette hypothèse, il convient de modéliser le risque associé à la covariable 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.

L'âge comme échelle de temps

Le modèle de Cox a été mis au point, initialement, afin de modéliser le délai entre l'administration d'un traitement et le temps de rechute ou de décès dans le cadre d'essais cliniques. Le début de l'étude ou l'origine est alors l'entrée dans l'essai.

En revanche, dans les études de cohorte en épidémiologie, le début de l'exposition et le début de l'observation sont rarement identiques car, pour un grand nombre de maladies, les individus sont à risque de développer la maladie dès leur naissance, mais ne sont observés qu'à partir de l'inclusion dans l'étude. Dans ce cas précis, il est souvent préférable d'utiliser l'âge comme échelle de temps, c'est-à-dire de fixer l'origine à la date de naissance de l'individu (âge nul) et le début de l'observation à l'âge d'inclusion dans l'étude (on parle alors d'entrée retardée)(358).

En effet, l'âge, beaucoup plus que la durée de suivi, est un déterminant de l'incidence de la maladie étudiée. Cependant choisir l'âge comme échelle de temps implique de considérer, d'une part, que les individus ne sont pas suivis depuis l'origine et, d'autre part, que les individus ayant déjà rencontré l'événement (cas « prévalent » à l'inclusion) ne sont pas considérés dans la population d'analyse.

Dans les deux cohortes (E3N et EPIC), l'âge au moment de la réponse aux questionnaires alimentaires a été calculé à partir de l'âge de naissance des participants et de la réponse déclarée sur le questionnaire ou du retour si cette dernière n'était pas remplie.

Effet cohorte

Le risque de développer un cancer n'est pas le même pour une femme selon son année de naissance ; et par exemple, il a été rapporté que le risque de développer un cancer pour une personne née en 1945 était deux fois plus élevé que pour une personne née en 1920, mais le risque est plus faible pour une femme née en 1950. Ce phénomène est appelé « effet cohorte » et il doit être pris en compte dans la modélisation des risques liés au cancer en attribuant aux différentes générations des risques de base différents. En ce qui concerne les cancers cutanés, nous l'avons évoqué précédemment, il existe également un effet cohorte. C'est pour cette raison que les modèles de Cox ont été stratifiés sur la cohorte de naissance, catégorisée en cinq classes, comme suit : 1925-1929, 1930-1934, 1935-1939, 1940-1945 et 1946-1950. Cette stratification autorise en effet un risque de base $h0(t)$ différent pour chaque cohorte de naissance. Elle suppose néanmoins que les associations entre les covariables et le risque de la maladie étudiée soient identiques, quelle que soit la cohorte de naissance.

Pour effectuer cette stratification, la procédure *strata* du logiciel SAS a été utilisée, cette dernière estime le coefficient β par la maximisation du produit des fonctions de vraisemblance partielle de chaque strate.

Modélisation d'événements à risques compétitifs

Dans ce projet doctoral, nous avons été amenés à étendre la théorie du modèle de Cox « classique » au cas où la variable d'intérêt n'est plus binaire (du type sain/malade) mais catégorielle à plus de deux modalités, lorsque le risque de survenue d'un cancer cutané (mélanome et carcinomes cutanés) était étudié selon la localisation du cancer, ou la survenue d'un mélanome primaire selon les caractéristiques de la tumeur. Lorsqu'on s'intéressait à des événements multiples, à savoir lorsque plusieurs pathologies distinctes pouvaient survenir, nous avons utilisé une analyse de survie avec modélisation d'événements à risques compétitifs.

Deux modèles sont disponibles pour effectuer des analyses d'événements à risques compétitifs. La première fonction, appelée « fonction de risque cause-spécifique », consiste à décrire 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 (359). En revanche, la seconde considère 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 (360). Les deux modèles sont largement utilisés mais il a été rapporté que la fonction de risque cause-spécifique était la plus appropriée aux études étiologiques et que la fonction de sous-répartition aux études s'intéressait plus à la prédiction du risque (361). Nous sommes bien en situation d'événements compétitifs (fonction de risque cause-spécifique) comme décrit par la première fonction, pour estimer les risques selon le type histologique de mélanome et la localisation de cancers cutanés. La fonction cause-spécifique consiste donc à modéliser séparément le risque de survenue de chaque cause (c'est-à-dire de chaque type et site) en censurant les autres causes en compétition. Nous avons donc pu modéliser le risque de cancer cutané en fonction de 2 ou 4 groupes, selon la localisation des cancers cutanés et le type histologique des mélanomes.

Test d'homogénéité

Nous avons calculé la statistique Q afin de tester l'homogénéité des résultats entre les types de cancers cutanés ou encore entre certaines sous-populations d'étude (par sexe, par pays), ou de comparer les estimations obtenues pour les types de compléments alimentaires, de consommation d'agrumes et d'alcool, ou encore les résultats par type et site de la tumeur (362).

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

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

Avec βjles coefficients de régression à comparer et sj l'erreur type associée à βj.

Des estimations étaient considérées comme non homogènes si le test était significatif au seuil de 5%. Il est également important de noter que les statistiques Q sont identiques au test du Chi2 de Wald, sous condition que les paramètres soient effectués sur des groupes indépendants. Cependant, nous ne pouvons pas utiliser cette statistique pour comparer des événements non mutuellement exclusifs. Cette méthode a été décrite en détail dans le livre d'Allison Paul, intitulé *Survival Analysis Using SAS: A Practical Guide*, publié en 1995 (363).

Etudes des interactions

Des tests d'interaction ont été utilisés afin d'étudier des différences éventuelles d'associations selon les sous-groupes de participant(e)s. Ces tests incluent un terme d'interaction entre le facteur d'exposition et le facteur d'interaction potentiel. La nullité du coefficient de régression associé au terme d'interaction était testée avec un test de Wald. Ensuite, nous avons également systématiquement stratifié les analyses selon les facteurs testés, dans le cas d'une interaction statistiquement significative. Un test d'interaction >0.05 était considéré comme statistiquement significatif.

4.2.2 Régression logistique conditionnelle : Etude cas témoin nichée (E3N Sun-Exp)

La régression logistique est un modèle qui permet d'exprimer l'association entre une variable dichotomique d'intérêt (le fait d'avoir ou non une forte adhésion au régime méditerranéen dans le cas de l'objectif scientifique) et des variables quantitatives ou qualitatives (ici, exposition solaire et autres facteurs cités dans l'étude E3N-SunExp). Ce modèle permet de calculer la probabilité de survenue de l'événement, mais ne permet pas de prendre en compte la date de survenue de l'événement, et il est adapté aux études cas-témoin.

E=1 signifie que l'individu a déclaré l'événement et E=0 que l'individu n'a pas déclaré l'événement. La probabilité d'être concerné par l'événement sachant l'exposition aux différentes variables explicatives (*Xi*) s'écrit alors :

$$\mathrm{P(E = 1|X1, \dots Xp)} = \frac{1}{1 + \mathrm{e}^{(-(\alpha + \sum \beta \mathrm{iXi})}}$$

Soit α l'intercept et β les coefficients associés aux variables explicatives. Les coefficients de régression sont estimés sur le même principe que l'estimation des coefficients dans un modèle de Cox, par la méthode du maximum de vraisemblance maximisant la probabilité d'obtenir la répartition de la variable d'intérêt E observée dans l'échantillon d'étude sachant le profil (X1…Xp) des individus.

On peut écrire le modèle logistique sous une forme linéaire :

$$\mathrm{Logit\ P} = \alpha + \sum \beta \mathrm{iXi}$$

Odds-ratio

Comme pour le modèle de Cox, l'intérêt de la régression logistique n'est pas d'estimer un risque absolu, mais de comparer le risque entre individus selon leur niveau d'exposition. L'utilisation du modèle logistique a l'avantage, grâce à la fonction de lien *Logit*, d'interpréter facilement les coefficients estimés avec le calcul d'un odds-ratio (OR).

Dans le cas simple d'un modèle à une seule variable dichotomique, que l'on nomme par exemple X1, avec β1 son coefficient, et si on appelle E1 la probabilité de présenter l'évènement chez les exposés (X1=1), et E0 la probabilité de présenter l'évènement chez les non exposés (X1=0), l'odds ratio se définit comme suit :

$$\mathrm{OR} = \frac{\mathrm{P1}/(1-\mathrm{P1})}{\mathrm{P0}/(1-\mathrm{P0})}$$

Avec $P0 = (M=1|X0)$ et $P1 = (M=1|X1)$

Soit :

$$\mathrm{OR} = \exp(\beta(\mathrm{X1} - \mathrm{X0}))$$

Cette formule se généralise dans le cas d'un modèle de régression logistique multivariée, avec X un vecteur de variables et β les coefficients associés.

4.2.3 Régression de Poisson

La régression de Poisson concerne l'analyse de données de comptage ou encore données de dénombrement. Elle s'applique lorsque la variable cible Y est une variable de comptage (nombre d'apparitions d'un évènement durant un laps de temps). La méthode de régression de Poisson suppose qu'Y suit une distribution de probabilité de Poisson. Cette loi, caractérisée par un paramètre λ, a l'expression suivante :

$$P(Y = y) = \frac{e^{-\lambda}}{y}\lambda^{y} = (y = 0,1,2,\dots)$$

L'objectif de la régression de Poisson est de modéliser le log du paramètre λ comme une combinaison linéaire des variables explicatives (x) et de leurs paramètres β.

Elle s'écrit comme suit :

$$Log\ \lambda i = \beta 0 + \beta 1 \mathrm{X}i1 + \beta 2 \mathrm{X}i2 + \cdots + \beta \mathrm{k} \mathrm{X}i\mathrm{k}$$

L'estimation des paramètres de ce modèle se fait avec la méthode du maximum des vraisemblances (364). La régression de Poisson est généralement recommandée pour estimer un risque relatif. Elle est considérée comme une approche appropriée pour l'analyse des événements rares lorsque les sujets sont suivis pendant une durée variable.

Lorsque la régression de Poisson est appliquée à des données binomiales, l'erreur pour le risque relatif estimé sera surestimée (365). Toutefois, pour corriger cette limite, une nouvelle méthode appelée « régression de Poisson modifiée » a été proposée par Zou en 2004 ; cette dernière utilise une procédure de variance d'erreur robuste connue sous le nom d' « estimation sandwich » (366). Les détails concernant cette méthode sont bien décrits dans les études récentes (366–368).

Ainsi, pour étudier la relation entre les profils alimentaires et l'épaisseur du mélanome dans l'étude PMP, nous avons utilisé le modèle de régression de Poisson avec une variance d'erreur robuste comme décrit par Zou (366).

La procédure SAS PROC GENMOD avec l'option REPEATED a été utilisée pour obtenir un estimateur d'erreur robuste (369). Dans le cadre de ce projet, cette approche a été utilisée pour estimer correctement l'erreur-type pour le risque relatif estimé.

4.2.4 Régression à rang réduit : Méthode d'identification de profils alimentaires

Ces dernières décennies, l'usage des profils alimentaires a reçu un intérêt croissant en épidémiologie. Leur utilisation peut en effet être pertinente, au vu de la complexité et de la diversité des données alimentaires et de leur étude. Il existe différentes méthodes statistiques permettant de classer les individus en fonction de leur profil alimentaire (**Figure 35**).

- Les méthodes *a posteriori*, qui se basent entièrement sur l'information à partir des données collectives, utilisent des techniques statistiques spécifiques pour produire des profils à partir de données recueillies lors d'enquêtes alimentaires. Pour ce faire, l'analyse en composantes principales (ACP), l'analyse factorielle (AF) ou l'analyse en cluster (AC) sont utilisées.
- Les méthodes *a priori* permettent d'évaluer l'adhésion des populations aux recommandations nutritionnelles d'un pays. A titre d'exemple, le score du PNNS ou le régime méditerranéen peut être utilisé.
- Une méthode combinant les deux approches (*a priori* et *a posteriori*) consiste à dériver des modèles de façon exploratoire, en se basant sur les connaissances *a priori* utilisées dans la sélection des variables intermédiaires qui sont censées être associées à une maladie. La méthode permettant de combiner ces deux approches est la régression à rangs réduits (RRR) (370,371).

La régression à rangs réduits (RRR) est la méthode que nous avons retenue pour dériver des profils alimentaires. Contrairement à l'ACP, qui vise à expliquer un maximum de variance des variables prédictives (groupes d'aliments), la méthode RRR est une méthode statistique qui identifie des fonctions linéaires des groupes d'aliments, appelées « variables prédictives », qui expliquent autant de variations que possible dans un ensemble de variables intermédiaires, appelées « variables réponses ». Les variables intermédiaires peuvent inclure différentes informations allant des apports en nutriments aux contaminants ainsi qu'aux biomarqueurs en tant que prédicteurs potentiels des maladies.

La méthode RRR permet d'utiliser à la fois les données alimentaires disponibles et les connaissances préalables pour choisir les variables intermédiaires appropriées.

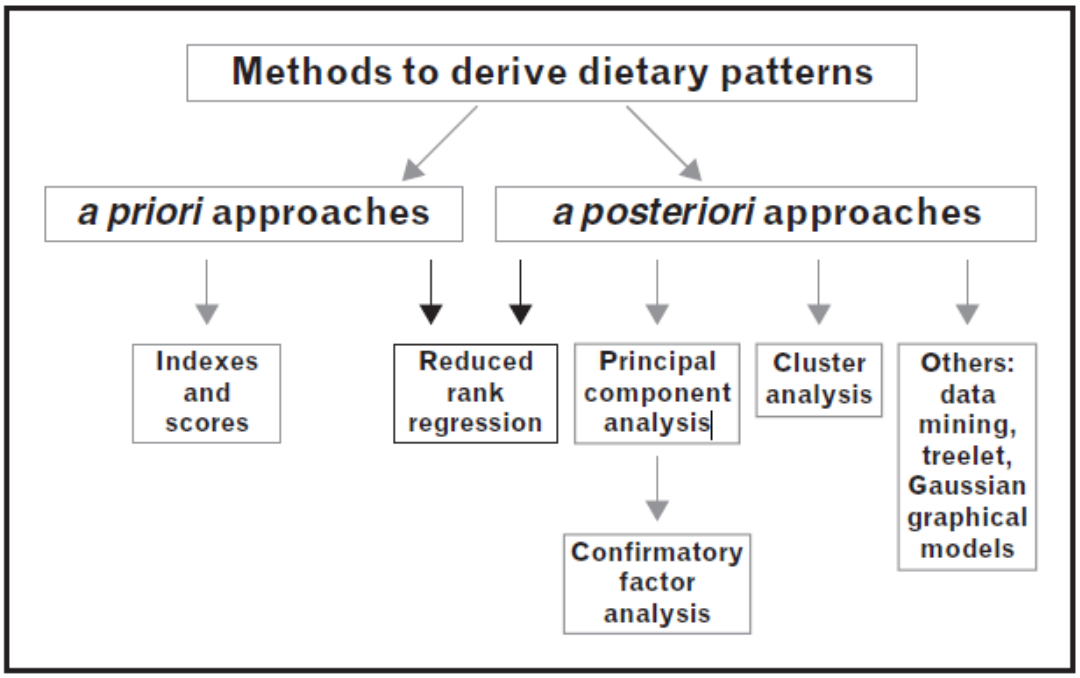


Figure 35 : Différentes approches pour identifier les profils alimentaires dans les études observationnelles

Source : Weikert and Schulze, 2016 (370)

Dans le modèle RRR de ce projet de thèse, 39 groupes alimentaires renseignés dans le questionnaire de fréquence alimentaire de l'étude PMP ont été utilisés comme variables prédictives, et les acides gras omega-3 et 6 ont été utilisés comme variables intermédiaires.

La procédure PLS (PROC PLS) avec l'option de la méthode RRR disponible sous le logiciel SAS et développée par l'Institut allemand de la nutrition humaine en 2003 a été utilisée pour identifier les profils alimentaires (371).

4.2.5 Meta-analyses

Une méta-analyse se définit comme étant une méthode statistique qui intègre les résultats de plusieurs études indépendantes pour faire une synthèse objective selon un protocole précis et reproductible (372). L'objectif principal d'une méta-analyse est de quantifier le résultat global pour l'ensemble des études considérées combinables sur une question donnée. La synthèse de l'information peut être réalisée à partir d'études de cohortes, d'études cas-témoin ou, idéalement, d'essais cliniques randomisés qui fournissent le niveau de preuve scientifique le plus valide. Depuis les années 1970, cette méthode est largement utilisée en recherche médicale, et elle est devenue incontournable pour l'élaboration de recommandations.

4.2.5.1 Estimation de l'effet global

La méta-analyse permet d'estimer un effet global des effets individuels d'études. Elle consiste tout d'abord, avant de combiner les résultats des études pour obtenir une mesure d'effet résumée, à évaluer au préalable l'hétérogénéité entre les études.

Le test statistique utilisé pour évaluer cette hétérogénéité est principalement le test Q de Cochrane dont le principe est celui d'un test de Chi2 à k-1 degré de liberté où k est le nombre d'études.

$$Q = \frac{\sum wi(di)^2 - (\sum widi)^2}{\sum wi}$$

di représente l'effet standardisé de chaque étude et *wi* son poids (inverse de la variance) dans l'estimation globale.

Pour quantifier l'hétérogénéité, le test Q de Cochrane est accompagné de l'indicateur I^2 qui mesure la proportion d'hétérogénéité dans les études qui ne peut pas être expliquée par le hasard seul, en tenant compte du nombre d'études analysées. Les valeurs de I^2 égales à 25%, 50%, et 75% représentent respectivement une hétérogénéité basse, modérée et forte. Le I^2 est estimé par l'équation suivante :

$$I^2 = 100 \times \frac{Q - df}{Q}$$

Les méthodes les plus utilisées actuellement pour combiner les résultats d'études comparatives font appel à deux modèles différents. La première méthode estime un « effet fixe », elle suppose que les différentes études constituent un échantillonnage répété dans une population où l'intervention a un effet constant. La méthode aux effets fixes fait l'hypothèse que les études sont homogènes entre elles, elle estime l'effet en utilisant la méthode de Mantel-Haenszel-Peto (373) ou la méthode de Hamling (374). La deuxième méthode calcule un « effet aléatoire » qui tient compte à la fois de la variance entre les sujets d'une étude et entre les différentes études. Cette méthode est appropriée quand une source d'hétérogénéité, non explicable cliniquement, est détectée. Elle a été décrite par Dersimonian et Laird en 1986 (375) :

$$\text{Effet global} = \frac{\sum widi}{\sum wi}$$

où *di* représente l'effet standardisé de chaque étude et *wi* son poids (inverse de la variance).

En utilisant cette même méthodologie, il est également possible de réaliser des analyses en sous-groupes, par design d'étude, méthodologie, et d'autres variables d'intérêt, en utilisant une méta-régression. Cette dernière permet de modéliser la taille de l'effet en fonction d'une ou plusieurs variables, en employant des techniques de régression linéaire.

4.2.5.2 Biais de publication

Les données de la littérature peuvent ne pas refléter la réalité, mais en donner un aperçu, car les études ont d'autant plus de chance d'être publiées quand leurs résultats s'avèrent statistiquement significatifs. Cette situation est donc susceptible de biaiser le résultat d'une méta-analyse (biais de publication) et justifie la recherche d'exhaustivité. La publication sélective a en effet plusieurs causes : les auteurs peuvent considérer d'emblée que leurs résultats sont sans intérêt, les comités de lecture des revues rejettent plus facilement un résultat non significatif, et les financeurs des travaux jugent éventuellement délétère la publication de résultats peu favorables.

La méthode la plus simple et la plus utilisée pour rechercher un biais de publication s'appuie sur l'examen attentif d'une représentation graphique, appelé « *funnel plot* » ou « graphiques en entonnoir ». Cette méthode graphique consiste à représenter les estimations des grandeurs d'effets de chaque étude en fonction de la taille d'échantillon (376). Si la répartition sur la figure est sous forme d'un entonnoir symétrique, on peut considérer que les effets d'un éventuel biais de publication sont limités.

L'hétérogénéité des estimations entre les études peuvent également provenir de la différence de qualité pouvant exister entre elles. En 2003, Egger et ses collègues ont souligné que les recherches portant sur de petits échantillons sont plus souvent entachées de failles méthodologies qui nuisent à la qualité des résultats de la méta-analyse. Ainsi, le fait d'incorporer les études de petite taille dans une méta-analyse peut conduire à une dissymétrie sur un graphe de l'entonnoir. Par conséquent, Egger et ses collègues démontrent que le test statistique associé à la constante β0 de l'équation suivante pourrait indiquer la présence d'un biais de publication. Avec β0 indiquant la direction de ce biais, on peut ainsi tester l'asymétrie du *funnel plot* (377) :

$$Ti = \frac{Effeti}{\sigma i} = \beta 0 + \beta 1\ (1 - \sigma i) + \varepsilon i$$

Ti représente la valeur de l'effet standardisé de l'étude i. σi est une estimation de l'écart-type de l'échantillon de l'erreur aléatoire εi.

L'équation ci-dessus sert à tester l'asymétrie de l'entonnoir. En absence d'asymétrie du graphe d'entonnoir ou en absence de biais de publication, les points de la représentation graphique vont se répartir autour d'une ligne qui part de l'origine, qui correspond à β0 = 0, avec une pente β1 indiquant l'intensité et le sens de l'effet. Une P-value du test d'Egger < 0,10 est considérée comme une présence de biais de publication.

4.2.5.3 Méta-analyse dose-réponse

En 1992, Greenland et Longnecker ont décrit pour la première fois la méta-analyse de type dose-réponse (378). L'objectif de cette méthode est de quantifier l'association entre l'exposition et la maladie à partir des données de plusieurs études portant sur un sujet. Par rapport à la méta-analyse comparant les quantités les plus élevées *versus* les plus faibles d'exposition, la méta-analyse de type dose-réponse linéaire permet de determiner les estimations pour une augmentation des niveaux d'exposition donnés. Elle permet également de déterminer la courbe de la relation en faisant une méta-analyse dose-réponse de type non-linéaire. Plusieurs articles méthodologiques ont examiné comment modéliser des associations dose-réponse non linéaires (379–381).

Dans le but d'étudier la forme de la courbe entre l'exposition à la vitamine D et le risque de cancers cutanés, nous avons utilisé la méthode décrite par Orsini et ses collègues pour effectuer la méta-analyse dose-réponse de type non-linéaire (379). Cette méthode permet de créer, tester et modéliser des relations non linéaires avec une variable explicative continue à l'aide d'un modèle de régression linéaire polynomiale, particulièrement à l'aide de splines cubiques restreintes, décrit dans les paragraphes suivantes.

4.2.5.4 Régression polynomiale et splines cubiques restreintes

La régression polynomiale est une application particulière de la régression linéaire multiple dans laquelle une seule variable x est considérée, mais l'équation de prédiction est un polynôme de degré supérieur à 1. Nous pouvons facilement généraliser la construction de la forme fonctionnelle *f* en considérant un polynôme de degré *p* :

$$f(x) = \beta o + \beta 1x + \cdots \beta px^p$$

Elle constitue une façon de tester l'hypothèse de linéarité dans un modèle de régression simple. Supposons par exemple que l'on pense que *f* est un polynôme de degré 3. Ainsi, l'espace des polynômes de degrés 3 et inferieurs contiennent la fonction *f* et celle-ci s'écrit :

$$f(x) = \beta o + \beta 1x + \beta 2x^2 + \beta 3x^3$$

Toutefois, si l'hypothèse de linéarité n'est pas vérifiée, il faut trouver une alternative à cette approche.

Plus particulièrement, **les splines de régression** sont des fonctions polynomiales définies par morceaux. Les points de jonction entre les différents morceaux sont appelés nœuds. De manière générale, une spline *f* à k paramètres s'écrit :

$$f(x) = \sum_{j=1}^{k} \beta jbj(x)$$

où les *bj* sont les bases de la spline et les *j* sont les paramètres à estimer.

L'objectif des fonctions splines est de remplacer une simple fonction *f* définie sur la totalité de l'ensemble de définition par plusieurs polynômes (splines) de faibles degrés et définis par intervalles. L'idée des splines est de construire des polynômes par morceaux et ainsi de rendre les bases définies de manière locale. Le terme « splines de régression » correspond au fait que les *k* nœuds sont définis *a priori* et que *k* est inférieur au nombre de valeurs à approcher.

Dans le cadre de ce projet, nous avons utilisé des splines cubiques restreintes pour modéliser la relation dose-réponse entre les taux de vitamine D ou l'apport en vitamine D et le risque de cancers cutanés. **Une fonction spline cubique restreinte** est un polynôme de degré 3 avec également la particularité d'un lissage à chaque nœud pour ne pas avoir de rupture de pente aux nœuds, et auxquelles on impose la linéarité de l'association avant le premier nœud et au-delà du dernier nœud. Elle a pour avantage d'être moins sensibles aux effets de bord[3] que les splines cubiques classiques.

La mise en œuvre de fonctions splines cubiques restreintes dans le cadre de la méta-analyse dose-réponse a été possible grâce à une macro mise en place par Orsini et ses collègues (379), utilisée sous Stata.

[3] L'effet de bord est un phénomène d'instabilité numérique au bord de l'intervalle d'étude

CHAPITRE IV : ALIMENTATION RICHE EN ANTIOXYDANTS

Le premier objectif de cette thèse est d'explorer les associations potentielles entre les antioxydants et le risque de cancers cutanés dans la cohorte prospective E3N. Cet objectif est scindé en deux sous-objectifs : le premier volet s'intéresse aux associations entre l'adhésion au régime méditerranéen (RM) et le risque de cancers cutanés, et le deuxième vise à étudier l'influence de la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène et vitamines A, C, et E sur le risque de carcinomes cutanés.

Sous-objectif 1 : Adhésion au régime méditerranéen et risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N

1. CONTEXTE

Si l'exposition aux rayonnements UV est le facteur de risque le plus connu de cancers cutanés, il ne peut expliquer à lui seul les tendances épidémiologiques observées. Comme décrit dans l'Introduction (Chapitre I, partie 4.1.1, page 75), l'exposition aux rayonnements UV induit un stress oxydatif au niveau de la cellule, engendrant la libération de radicaux libres, qui peuvent induire un vieillissement prématuré de la peau et une carcinogenèse cutanée (179,382–385). Ceci suggère un possible effet protecteur des antioxydants, des candidats potentiels pour la chimio-prévention des cancers cutanés. Ainsi, il a été proposé que la consommation alimentaire d'antioxydants pouvait réduire les lésions oxydatives causées par des agressions environnementales à la cellule (386). C'est pourquoi, depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études ont cherché à mieux définir le rôle des antioxydants dans la prévention des cancers cutanés. Cependant, bien que les études expérimentales aient montré que les antioxydants pouvaient empêcher les effets néfastes de l'exposition solaire et réduire le risque de cancers de la peau (387–392), les études épidémiologiques sur l'association entre la consommation d'antioxydants provenant de l'alimentation et les cancers cutanés n'ont pas permis d'émettre de conclusion claire (217,218,393,394). En outre, la recherche d'associations entre la consommation d'antioxydants et le risque de cancers cutanés a été principalement menée par le biais d'études cas-témoin, et peu d'études prospectives sont disponibles. De plus, les travaux epidemiologiques précédents portaient sur l'étude de la consommation isolée d'un aliment particulier. Or, les aliments et les nutriments ne sont pas consommés seuls mais dans le cadre d'un régime alimentaire global.

En épidémiologie nutritionnelle, il a été proposé d'explorer les habitudes alimentaires globales plutôt que d'étudier les nutriments ou les aliments de façon isolée, afin de mieux évaluer l'association alimentation-maladie (395) ; cette approche semble pertinente, d'autant plus que les composants d'un régime alimentaire peuvent interagir en synergie dans l'organisme. Dans ce contexte, plusieurs profils ou régimes alimentaires ont été explorés pour étudier le lien entre l'alimentation et le risque de maladies chroniques (396). Parmi ceux-ci, le régime méditerranéen (RM) a été particulièrement étudié ces dernières décennies (223), et il a été décrit comme l'un des régimes alimentaires les plus sains, car

il est associé à un risque plus faible de plusieurs cancers (tous sites de cancers combinés, cancer du sein, cancer colorectal, cancer de la prostate et mortalité par cancer). Ce régime a également été associé à un risque plus faible de maladies cardiovasculaires (397). Le RM se caractérise par une forte consommation d'aliments d'origine végétale, tels que les fruits, les légumes, les légumineuses et les céréales, ainsi que le vin et l'huile d'olive, qui sont riches en polyphénols, ainsi que d'autre molécules bioactives aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires reconnues (223,398,399).

A ce jour, à notre connaissance, une seule étude cas-témoin a été conduite sur les associations entre l'adhésion au RM et le risque de mélanome, et celle-ci a mis en évidence une association inverse restreinte aux femmes ayant un score d'adhésion au RM modéré et à celles âgées de moins de 50 ans (400). Malheureusement, cette étude était limitée par son design rétrospectif et le faible nombre de cas. Par ailleurs, l'influence du RM sur la survenue de carcinomes cutanés n'a jamais été étudiée.

De ce fait, l'objectif de notre étude était d'examiner les relations entre l'adhésion au RM et le risque de cancers cutanés. Nous avons également cherché à explorer ces associations selon les facteurs de risque de cancers cutanés et les éventuelles divergences selon les caractéristiques des tumeurs.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Populations d'analyse

Les données de la cohorte prospective E3N ont été utilisées. Comme mentionné précédemment dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 1.1.1, page 95), après un premier questionnaire d'inclusion portant sur l'état de santé des participantes et leur mode de vie, 11 questionnaires de suivi ont permis de recueillir diverses données à 2-3 ans d'intervalle.

Pour cette analyse, les participantes étaient suivies depuis la date de remplissage du questionnaire alimentaire Q3 (1993) jusqu'au premier événement observé entre la date de diagnostic d'un cancer, la date de décès, la date à laquelle le dernier questionnaire rempli a été retourné ou à la date de point, qui correspond à la date d'envoi du questionnaire Q9 (2008). Parmi les 98 995 femmes de la cohorte E3N, nous avons exclu celles qui n'ont pas retourné le questionnaire alimentaire envoyé en 1993 (n=29 891), celles qui avaient un cancer prévalent au début de l'étude (n=421) et celles ayant des valeurs nutritionnelles extrêmes (percentiles 1% inférieur et 1% supérieur), c'est-à-dire des valeurs de l'apport énergétique aberrantes (n=1351). Au final, 67 322 femmes ont été incluses dans l'analyse.

2.2 Le score méditerranéen

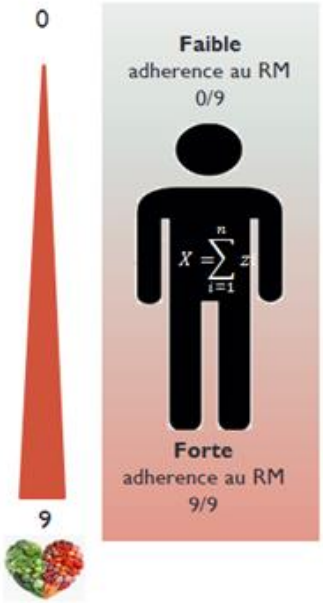
Comme décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 1.3.1, page 99), les données alimentaires ont été collectées en juin 1993 et en juillet 2005 par l'intermédiaire d'un questionnaire alimentaire auto-administré, composé de questions sur la quantité et la fréquence de consommation des différents aliments ainsi que des questions qualitatives, ce qui a permis de détailler les groupes d'aliments et ainsi d'évaluer la consommation de 208 aliments et boissons des participantes.

A partir des données alimentaires collectées en 1993, nous avons calculé un score d'adhésion au RM en utilisant une version adaptée du score déjà publiée dans les travaux précédents (223,398) et proposée initialement par Trichopoulou et ses collègues en 1995 (399). Le score inclut la consommation de neuf aliments ou groupes d'aliments : fruits, légumes, légumineuses, produits céréaliers, lipides (ratio d'acides gras mono-insaturés sur acides gras saturés), poissons, produits laitiers, viandes et alcool. Etant donné que l'huile d'olive est la principale source des acides gras mono-insaturés dans l'alimentation méditerranéenne, le score initial d'adhésion au RM prenait en compte le ratio entre les acides gras mono-insaturés et les acides gras saturés. Cependant, en France, comme les acides gras mono-insaturés proviennent principalement de la consommation de porc et de volaille, nous avons modifié le score d'adhésion initial proposé par Trichopoulou en remplaçant les lipides (ratio d'acides gras mono-insaturés sur acides gras saturés) par la consommation d'huile d'olive.

Pour la construction du score, nous avons attribué la valeur de 0 ou 1 à chacun des neuf composants du RM en utilisant la médiane de consommation dans la population d'étude, sauf pour la consommation d'huile d'olive et d'alcool. Pour les groupes d'aliments les plus fréquemment consommés dans le RM et supposés bénéfiques pour la santé (fruits, légumes, légumineuses, produits céréaliers et poisson), un score de 1 a été attribué aux participantes qui avaient une consommation supérieure à la médiane, et un score de 0 a été attribué si la consommation était inférieure à la médiane. Pour les aliments les moins fréquemment consommés et donc supposés délétères pour la santé (viande et produits laitiers), un score de 1 a été attribué aux femmes qui avaient une consommation inférieure à la médiane, sinon un score de 0 a été attribué. Pour la consommation d'alcool, une valeur de 1 a été attribuée aux femmes qui avaient une consommation modérée (5-25 g/jour) d'éthanol, et une valeur de 0 était attribuée dans les autres cas. La notation pour l'huile d'olive a été modifiée en raison de la forte proportion de non-consommatrices dans notre population (~60 %) : un score de 1 a été attribué aux consommatrices et 0 aux non-consommatrices.

Ainsi, la somme des valeurs pour chaque composante variait de 0 (adhésion minimale) à 9 points (adhésion maximale) (**Tableau 13**). Le score d'adhésion au RM a ensuite été classé en terciles approximatifs pour refléter une adhésion faible (score : 0-3), moyenne (score : 4-5) ou forte (score : 6-9) au RM afin d'obtenir trois catégories avec un nombre similaire de participants dans chaque groupe, comme rapporté précédemment (23).

Tableau 13 : Création du score d'adhésion au régime méditerranéen		
Valeur du score (z)	Niveau de consommation (médian)	Composants du score (i)
0	<230,9	Fruits (g par jour)
1	230,9	
0	<257,6	Légumes (g par jour)
1	≥ 257,6	
0	<17,4	Légumineuses (g par jour)
1	≥17,4	
0	<178,5	Produits céréaliers (g par jour)
1	≥178,5	
0	<24,7	Poisson (g par jour)
1	≥24,8	
0	≥217,9	Produits laitiers (g par jour)
1	<217,9	
0	≥99,3	Viandes (g par jour)
1	<99,3	
0	<5 et >25	Alcool (g par jour)
1	5-25	
0	Non-consommateurs	Huile d'olive (g par jour)
1	Consommateurs	



2.3 Analyses statistiques

Analyses descriptives

La stratégie d'analyse suivie dans cette étude est décrite dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 4.1, page 122). Les distributions des caractéristiques générales de la population d'analyse ont été décrites en fonction des catégories du score d'adhésion au RM. Les variables catégorielles ont été décrites par des effectifs et leurs proportions relatives ; et les variables continues ont été décrites par leur moyenne et leur étendue. Les différences de distribution entre les trois groupes du score ont été testées en utilisant un test du Chi2 pour les variables catégorielles, et un test ANOVA pour les variables continues.

Modèles de Cox

Nous avons estimé des rapports de risques instantanés ou hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 % avec des modèles de régression de Cox. Nous avons tout d'abord exploré les associations entre le score d'adhésion au RM en utilisant une approche catégorielle (adhésion faible, moyenne ou forte), puis nous avons exploré les associations en utilisant le score d'adhésion en continu. Le score d'adhésion le plus faible (0-3) a été utilisé comme catégorie de référence dans les modèles. Les tests de tendance linéaire ont été effectués en utilisant un score ordinal pour chaque catégorie de score d'adhésion au RM.

Les modèles étaient dans un premier temps ajustés uniquement sur l'âge et stratifiés sur l'année de naissance (par tranches de cinq ans) pour prendre en compte l'effet cohorte (Modèle 1). Ils étaient ensuite ajustés additionnellement sur les facteurs de risque principaux du mélanome : phénotype pigmentaire, exposition UV résidentielle à la naissance et à l'inclusion et antécédents familiaux de cancers de la peau (Modèle 2). Dans le Modèle 3, nous avons réalisé des ajustements supplémentaires sur l'IMC, le statut tabagique, l'activité physique, le niveau d'éducation, l'énergie totale et la consommation de café – des facteurs liés au mode de vie qui pourraient être associés à une alimentation saine, en particulier avec le RM, et donc agir comme facteurs de confusion dans les associations étudiées. Comme précisé précédemment, les travaux antérieurs ont en effet montré que ces facteurs pouvaient être associés au risque de cancers cutanés (401–404). En particulier, dans un de nos travaux récents, nous avons montré que la consommation de café, mais pas de thé, était associée à un risque réduit de mélanome dans la cohorte européenne EPIC (405). Pour exclure d'éventuelles confusions résiduelles par ces facteurs liés au mode de vie, nous avons donc pris en compte ces variables dans les analyses (401–404).

Pour approfondir nos analyses, nous avons exploré les associations entre l'adhésion au RM et le risque de cancers cutanés selon le type histologique du mélanome et la localisation des tumeurs cutanées en utilisant des modèles à risques compétitifs. Pour les analyses par site, nous avons exclu les tumeurs pour lesquelles la localisation (n = 22) n'était pas disponible. De même, les tumeurs sans information sur le type histologique (n = 22) ont été exclues des analyses par type. L'homogénéité entre les HR estimés pour chaque site et pour chaque type a ensuite été testée avec des Q-tests (406).

Pour aller plus loin dans les analyses, nous avons également exploré les associations entre chaque groupe d'aliments composant le RM, de manière isolée, et le risque de cancers cutanés. Afin de comparer les résultats de notre score à ceux des versions précédentes du score (407,408), nous avons par ailleurs effectué des analyses de sensibilité en remplaçant la consommation d'huile d'olive dans le score par le ratio acides gras mono/polyinsaturés sur les acides gras saturés. De plus, étant donné que les données de la littérature suggèrent une association entre la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés (409,410), et que le vin est probablement la boisson alcoolisée la plus consommée dans la région méditerranéenne, nous avons effectué des analyses de sensibilité : 1) en excluant l'alcool du score d'adhésion au RM, et 2) en remplaçant la consommation d'alcool par le vin dans le score.

Pour tester l'hypothèse selon laquelle l'association entre le RM et le risque de cancers cutanés pourrait être expliquée par les comportements d'exposition au soleil, nous avons examiné les associations entre certains comportements liés à l'exposition solaire et le score d'adhésion au RM chez les témoins de la population issue de l'enquête E3N-SunExp. Pour ce faire, des modèles de régression logistique conditionnelle ajustés sur l'âge ont été utilisés. Les participantes n'ayant pas répondu au questionnaire alimentaire envoyé en 1993 ont été exclus de cette analyse.

Nous avons également étudié les interactions potentielles entre certains facteurs par rapport au risque de cancers cutanés dans la cohorte entière.

Les femmes ayant des données manquantes étaient exclues des analyses lorsque l'information manquante correspondait au facteur d'intérêt, c'est-à-dire les données alimentaires. En ce qui concerne les facteurs d'ajustement, les valeurs manquantes pour les variables ayant moins de 5 % de données manquantes ont été imputées à la catégorie modale ou à la médiane de la population d'étude ; dans le cas contraire, une catégorie supplémentaire a été créée. Cependant, nous avons vérifié que les résultats étaient inchangés lorsque les sujets avec une ou plusieurs valeurs manquantes étaient exclus des analyses (résultats non présentés).

3. RESULTATS

3.1 Description de la population d'étude

Entre 1993 et 2008, 404 cas de mélanome, 1367 cas de CBC et 232 cas de CSC ont été déclarés parmi les 67 332 femmes incluses dans l'analyse. La durée moyenne du suivi était de 15 ans. Au moment du questionnaire, la répartition des femmes de la cohorte E3N selon le score d'adhésion au RM était comme suit : faible adhésion (31%), adhésion moyenne (46%) et forte adhésion (23%). Par rapport aux femmes ayant un score d'adhésion faible, les femmes qui présentaient un score d'adhésion au RM le plus élevé étaient légèrement plus âgées et avaient tendance à déclarer une peau plus foncée, un niveau d'exposition solaire résidentielle plus élevé, ainsi que des niveaux d'études et d'activité physique plus élevés (**Tableau 14**). En revanche, elles étaient moins obèses ou en surpoids et avaient moins tendance à être fumeuses ou anciennes fumeuses. Comme attendu, les femmes ayant un score d'adhésion au RM élevé consommaient plus de fruits, de légumes, de légumineuses, de produits céréaliers, de poisson et d'huile d'olive que celles ayant un score plus faible, et elles avaient également un ratio plus élevé d'acides gras insaturés par rapport aux acides gras saturés ; en revanche, elles avaient une consommation plus faible de produits laitiers et de viande (**Tableau 15**).

Tableau 14 : Caractéristiques de la population d'étude selon le score d'adhésion au RM, cohorte E3N (N=67 332)

	Score d'adhésion au régime méditerranéen			
	Faible (0–3)	**Moyen (4–5)**	**Fort (6–9)**	**P-value[1]**
Nombre de participants (%)	20 879 (31,0)	30 709 (45,6)	15 744 (23,4)	
Âge moyen à l'inclusion (années, SD)[2]	52,4± 6,6	52,8 ± 6,6	53,19 ± 6,6	<,0001
Sensibilité de la peau au soleil				
Élevée	6047 (29,0)	8620 (28,1)	4133 (26,2)	
Modérée	10 268 (49,2)	15 168 (49,4)	8060 (51,2)	
Faible	4564 (21,8)	6921 (22,5)	3551 (22,6)	<,0001
Couleur de la peau				
Albinos/Laiteuse/Claire	12 654 (60,6)	18210 (59,3)	9140 (58,1)	
Mate/Brune/Noire	8225 (39,4)	12 499 (40,7)	6604 (41,9)	<,0001
Couleur des cheveux				
Roux	344 (1,6)	493 (1,6)	260 (1,6)	
Blond/Albinos	2095 (10,1)	3043 (9,9)	1588 (10,2)	
Châtain	12 663 (60,6)	18 522 (60,3)	9410 (59,7)	
Brun/Noir	5777 (27,7)	8651 (28,2)	4486 (28,5)	0,67
Nombre de nævi				
Beaucoup	2275 (10,9)	3302 (10,8)	1674 (10,6)	
Quelques-uns	9096 (43,6)	13,269 (43,2)	6857 (43,6)	
Peu/Aucun	9508 (45,5)	14,138 (46,0)	7213 (45,8)	0,78
Nombre de taches de rousseur				
Beaucoup	1053 (5,0)	1545 (5,0)	818 (5,2)	
Quelques-unes	5889 (28,3)	8907 (29,0)	4621 (29,4)	
Peu	4956 (23,7)	7522 (24,5)	3864 (24,5)	
Aucune	8981 (43,0)	12,735 (41,5)	6441 (40,9)	0,002
Antécédents familiaux de cancers cutanés				
Non	20 664 (98,9)	30 374 (98,9)	15 563 (98,8)	
Oui	215 (1,1)	335 (1,1)	181 (1,2)	0,54
Dose UV journalière moyenne dans le département de naissance (kJ/m²)	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,2	<,0001
Dose UV journalière moyenne dans le	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,3	2,6 ± 0,3	<,0001

département de résidence à l'inclusion (kJ/m^2)				
Niveau d'études (années)				
<Bac	3201 (15,3)	4168 (13,6)	2034 (12,9)	
Bac- Bac+2	10 665 (51,1)	15 695 (51,1)	7956 (50,6)	
> Bac	7013 (33,6)	10 846 (35,3)	5754 (36,5)	<,0001
IMC (kg/m^2)				
<18,5	3030 (14,5)	4472 (14,5)	2299 (14,6)	
18,5 - 24,9	13 350 (63,9)	19 773 (64,4)	10 398 (66,0)	
25-29,9	3632 (17,4)	5223 (17,0)	2567 (16,3)	
≥30	867 (4,2)	1241 (4,0)	480 (3,1)	<,0001
Statut tabagique				
Non-fumeuse	12 457 (59,6)	17 885 (58,2)	8989 (57,1)	
Ex-fumeuse	6209 (29,8)	9727 (31,7)	5297 (33,6)	
Fumeuse	2213 (10,60)	3097 (10,1)	1458 (9,3)	<,0001
Activité physique (METs.h/semaine)				
Tercile 1 (≤27,3)	7886 (37,7)	9883 (32,2)	4307 (27,4)	
Tercile 2 (>28,3-50,8)	6677 (32,0)	10,156 (33,1)	5231 (33,2)	
Tercile 3 (>50,8)	6316 (30,3)	10,670 (34,7)	6206 (39,4)	<,0001

[1]Les valeurs ont été estimées à l'aide de tests du Chi2 pour les variables catégorielles et de tests ANOVA pour les variables continues.
[2]Moyenne ± SD

Tableau 15 : Groupes d'aliments et nutriments contenus dans le score d'adhésion au RM selon les catégories du score, cohorte E3N (N=67 332)[1]

	Score d'adhésion au régime méditerranéen		
	Faible (0–3)	**Moyen (4–5)**	**Fort (6–9)**
Facteurs nutritionnels (Moyenne ± SD)[2]			
Rétinol (µg/jour)	1179,9 ± 1154,3	1249,5 ± 1191,8	1237,2 ± 1148,3
Bêta-carotène (µg/ jour)	3492,7 ± 1646,8	4339,4 ± 1801,4	5088,8 ± 1708,4
Vitamine C (mg/ jour)	118,6 ± 54,6	147,3 ± 60,2	173,8 ± 60,5
Vitamine E (mg/ jour)	11,7 ± 4,6	13,3 ± 4,9	14,4 ± 4,8
Vitamine D (µg/ jour)	2,2 ± 1,0	2,6 ± 1,2	3,0 ± 1,3
Folates (µg/ jour)	369,7 ± 108,3	429,7 ± 116,6	482,5 ± 114,3
Fruits (g/ jour)	190,5 ± 145,2	261,3 ± 170,5	325,0 ± 167,2
Légumes (g/ jour)	225,0 ± 122,0	283,8 ± 134,6	336,5 ± 126,4
Légumineuses (g/ jour)	12,2 ± 16,8	20,2 ± 22,4	29,6 ± 25,1
Produits céréaliers (g/ jour)	156,7 ± 88,9	193,0 ± 99,1	229,9 ± 97,2
Poisson (g/ jour)	19,6 ± 16,8	29,7 ± 21,8	38,5 ± 23,5
Produits laitiers (g/ jour)	288,4 ± 202,1	245,4 ± 195,7	210,1 ± 178,1
Viande (g/ jour)	110,2 ± 50,3	103,5 ± 51,0	93,2 ± 48,2
Alcool (g/ jour)	11,2 ± 15,8	11,6 ± 13,8	12,0 ± 11,1
Acides gras saturés (g/ jour)	35,6 ± 12,9	36,5 ± 13,0	37,5 ± 12,8
Acides gras mono-insaturés (g/ jour)	29,0 ± 9,4	31,5 ± 9,8	34,1 ± 9,8
Acides gras polyinsaturés (g/ jour)	13,2 ± 5,1	14,4 ± 5,4	15,1 ± 5,3
Ratio acides gras insaturés sur saturés (g/ jour)	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3
Huile d'olive (g/ jour)	0,5 ± 1,3	1,3 ± 2,1	2,6 ± 2,7
Energie (kcal / jour)	2053,3 ± 535,4	2225,6 ± 557,0	2394,2 ± 539,2
Caféine (g/ jour)	196,8 ± 149,0	204,9 ± 150,2	205,2 ± 148,5

[1]Les valeurs ont été estimées à l'aide de tests ANOVA.
[2] Moyenne ± SD

3.2 Adhésion au régime méditerranéen et risque de cancers cutanés

Le score d'adhésion au RM était associé à une diminution du risque de cancers cutanés (Hazard Ratio (HR)=0,87, intervalles de confiance à 95 % (IC à 95%) = 0,77–0,97 pour une adhésion forte au RM vs. faible, P-tendance=0,01). Les HR et IC à 95% étaient de 0,97 (0,94–0,99) pour une unité d'augmentation du score d'adhésion au RM. Nos résultats par type de cancers cutanés suggèrent que l'adhésion au RM était linéairement et inversement associée au risque de mélanome (HR=0,72, IC à 95%=0,54–0,96 pour une adhésion forte au RM vs. faible ; P-tendance=0,02) et CBC (HR=0,77, IC à 95%=0,66–0,90 ; P-tendance=0,0006). En revanche, nous n'avons observé aucune association entre le score d'adhésion au RM et le risque de CSC (HR=1,08, IC à 95%=0,75–1,55 ; P-tendance=0,68), bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée par type de cancer cutané (P-hétérogénéité = 0,23). Pour chaque unité d'augmentation du score d'adhésion au RM, le HR et son IC à 95% étaient de 0,95 (0,89–1,01), de 0,96, (0,93–0,99) et 1,05 (0,96–1,14) pour le mélanome, le CBC et le CSC, respectivement (**Tableau 16**)**.** Les résultats étaient similaires dans les trois modèles.

Par ailleurs, lorsque chaque groupe d'aliments composant le RM était étudié en dehors du RM global, nous avons constaté un risque plus faible de cancers cutanés associé à la consommation de légumes (HR = 0,90, 95% IC = 0,81–0,97) ; cependant, les autres composants du RM n'étaient pas associés au risque de cancers cutanés (**Tableau 17**)**.**

Dans les analyses à risques compétitifs tenant compte des différentes localisations et types histologiques de mélanome, le score d'adhésion au RM était inversement associé au risque de mélanome localisé sur le tronc et les membres supérieurs ainsi qu'au risque de mélanome à extension superficielle. Cependant, nous n'avons détecté aucune hétérogénéité entre les différentes localisations (P-hétérogénéité = 0,60), ni entre les différents types histologiques (P-hétérogénéité = 0,23) (**Tableau 18**)**.**

Tableau 16 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre score d'adhésion au RM et risque de cancers cutanés, cohorte E3N (N=67 332)

	Score d'adhésion au régime méditerranéen				
	Faible (0–3)	**Moyen (4–5)**	**Fort (6–9)**	P-tendance	Pour une unité d'augmentation du score
	HR (IC 95 %)	**HR (IC 95 %)**	**HR (IC 95 %)**		**HR (IC 95 %)**
Cancers cutanés *(n=2174)*[1]					
Nombre de cas	716	970	488		
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0,91 (0,82-1,00)	0,87 (0,77-0,97)	0,01	0,98 (0,95-1,01)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0,90 (0,81-0,99)	0,84 (0,75- 0,95)	0,004	0,97 (0,95-1,00)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0,89 (0,81-0,98)	0,83 (0,73-0,93)	0,001	0,97 (0,94-0,99)
Mélanome *(n=404)*					
Nombre de cas	141	185	78		
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0,89 (0,71- 1,10)	0,72 (0,55-0,95)	0,02	0,95 (0,89-1,01)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0,90 (0,72- 1,13)	0,74 (0,56-0,98)	0,04	0,95 (0,89-1,02)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0,89 (0,71- 1,11)	0,72 (0,54-0,96)	0,02	0,95 (0,89-1,01)
CBC *(n=1367)*					
Nombre de cas	460	608	299		
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0,89 (0,79-1,00)	0,83 (0,72-0,96)	0,009	0,97 (0,94-1,01)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0,87 (0,77-0,98)	0,79 (0,68-0,92)	0,001	0,96 (0,93-1,00)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0,86 (0,76-0,97)	0,77 (0,66-0,90)	0,0006	0,96 (0,93-0,99)
CSC *(n=232)*					
Nombre de cas	68	104	60		
Modèle 1[2]	1 [Référence]	1,01 (0,74-1,37)	1,09 (0,77-1,54)	0,63	1,05 (0,96-1,13)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	1,02 (0,75-1,39)	1,12 (0,78-1,60)	0,55	1,05 (0,97-1,15)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	1,01 (0,74-1,37)	1,08 (0,75-1,55)	0,68	1,05 (0,96-1,14)

[1]Dont 171 participants ayant un cancer cutané de type indéterminé
[2]Ajusté sur l'âge et stratifié sur l'année de naissance
[3]Ajusté en plus du modèle 1 sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les doses UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion et l'énergie totale.
[4]Ajusté en plus du modèle 2 sur le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et la consommation de café.

Tableau 17 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre groupes d'aliments composant le RM et risque de cancers cutanés, cohorte E3N (N=67 332)

	Cancers cutanés	Mélanome	CBC	CSC
Groupe d'aliments composant le RM	**HR (IC 95 %)[1]**	**HR (IC 95 %)[1]**	**HR (IC 95 %)[1]**	**HR (IC 95 %)[1]**
Fruits				
0	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
1	1,02 (0,94-1,12)	1,12 (0,91-1,37)	1,00 (0,90-1,12)	1,06 (0,81-1,38)
Légumes				
0	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
1	0,90 (0,81-0,97)	0,87 (0,71-1,06)	0,91 (0,82-1,02)	0,82 (0,62-1,07)
Légumineuses				
0	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
1	0,93 (0,85-1,01)	0,93 (0,76-1,15)	0,89 (0,80-1,00)	1,04 (0,79-1,37)
Produits céréaliers				
0	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
1	0,96 (0,87-1,06)	0,88 (0,70-1,11)	1,01 (0,90-1,15)	0,90 (0,67-1,20)
Poisson				
0	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
1	1,02 (0,93-1,11)	1,12 (0,91-1,37)	0,98 (0,88-1,10)	1,09 (0,83-1,42)
Produits laitiers				
0	1,05 (0,97-1,15)	1,11 (0,91-1,35)	1,09 (0,97-1,21)	0,93 (0,72-1,21)
1	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
Viandes				
0	1,05 (0,96-1,15)	1,07 (0,87-1,31)	1,07 (0,96-1,20)	0,77 (0,59-1,02)
1	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
Huile d'olive				
0	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
1	1,04 (0,95-1,13)	0,91 (0,74-1,11)	1,03 (0,92-1,15)	1,29 (0,98-1,67)
Alcool				
0	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
1	0,98 (0,90-1,06)	0,89 (0,73-1,09)	0,99 (0,88-1,10)	0,99 (0,76-1,28)
Vin				
0	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
1	1,05 (0,96-1,15)	1,06 (0,86-1,30)	1,03 (0,92-1,16)	1,03 (0,78-1,35)

[1]Stratifié sur l'année de naissance, et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les doses UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion, l'énergie totale, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, la consommation de café, ainsi que sur les autres composant du RM listés dans le tableau.

Tableau 18 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre score d'adhésion au RM et risque de mélanome selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (N=67 332)[1]

		Score d'adhésion au régime méditerranéen			
	Nombre de cas	**Faible (0–3)**	**Moyenne (4–5)**	**Forte (6–9)**	P-$_{tendance}$
		HR (IC 95 %)	**HR (IC 95 %)**	**HR (IC 95 %)**	
Localisation anatomique					
Tête et cou	44	1 [Référence]	0,79 (0,41-1,52)	0,52 (0,21-1,29)	0,15
Tronc	60	1 [Référence]	0,88 (0,51-1,51)	0,27 (0,10-0,71)	0,01
Membres supérieurs	84	1 [Référence]	0,69 (0,43-1,11)	0,48 (0,25-0,92)	0,02
Membres inférieurs	194	1 [Référence]	0,98 (0,70-1,37)	1,00 (0,67-1,49)	0,93
Type histologique[2]					
SSM	256	1 [Référence]	0,94 (0,71-1,24)	0,71 (0,50-1,02)	0,07
NM	12	1 [Référence]	0,12 (0,02-1,06)	1,70 (0,47-6,08)	0,65
LM	37	1 [Référence]	0,72 (0,35-1,48)	0,52 (0,19-1,37)	0,16
ALM	17	1 [Référence]	1,52 (0,46-5,01)	1,24 (0,30-5,22)	0,75
Autres	60	1 [Référence]	0,76 (0,43-1,33)	0,69 (0,33-1,45)	0,28

[1]Stratifié sur l'année de naissance, et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les doses UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion, l'énergie totale, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, la consommation de café. Les cas dont le site était manquant (n = 22) et ceux dont le type histologique était manquant (n = 22) 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

Nos analyses stratifiées n'ont pas montré de différence substantielle dans les résultast selon le phénotype pigmentaire, l'exposition résidentielle aux UV à la naissance et à l'inclusion, les antécédents familiaux de cancers de la peau, le niveau d'éducation, le statut tabagique, l'IMC, ou l'activité physique **(Tableau 19)**.

Tableau 19 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) pour une augmentation du score d'adhésion au RM en relation avec le risque de cancers cutanés selon les caractéristiques de la population, cohorte E3N (N=67 332)[1]

	Cancers cutanés	**Mélanome**	**CBC**	**CSC**
	HR (IC 95 %)	**HR (IC 95 %)**	**HR (IC 95 %)**	**HR (IC 95 %)**
Âge moyen à l'inclusion (année)				
≤50	0,98 (0,94-1,03)	0,99 (0,89-1,09)	0,97 (0,92-1,04)	1,10 (0,92-1,31)
>50	0,96 (0,93-0,99)	0,92 (0,85-1,00)	0,95 (0,91-0,99)	1,03 (0,94-1,14)
$P_{\text{-interaction}}$	0,39	0,35	0,67	0,43
Année de naissance				
≤1935	0,95 (0,90-1,00)	0,95 (0,84-1,09)	0,91 (0,85-0,97)	1,03 (0,91-1,17)
1936-1940	0,95 (0,89-1,00)	0,98 (0,77-1,02)	0,96 (0,90-1,03)	0,96 (0,80-1,14)
1941-1945	0,98 (0,93-1,04)	0,95 (0,84-1,09)	0,96 (0,90-1,03)	1,19 (0,99-1,44)
≥1946	1,00 (0,94-1,06)	0,98 (0,87-1,10)	1,01 (0,94-1,09)	1,07 (0,86-1,33)
$P_{\text{-interaction}}$	0,24	0,60	0,48	0,24
Sensibilité de la peau au soleil				
Élevée	0,97 (0,92-1,01)	0,95 (0,86-1,06)	0,97 (0,91-1,03)	1,00 (0,88-1,14)
Modérée	0,97 (0,94-1,01)	0,95 (0,87-1,04)	0,96 (0,91-1,00)	1,10 (0,97-1,24)
Faible	0,95 (0,89-1,02)	0,95 (0,80-1,13)	0,95 (0,87-1,03)	0,99 (0,77-1,28)
$P_{\text{-interaction}}$	0,96	0,93	0,72	0,64
Nombre de nævi				
Beaucoup	0,89 (0,84-0,96)	0,81 (0,71-0,92)	0,92 (0,84-1,00)	0,92 (0,72-1,16)
Quelques-uns	0,99 (0,95-1,03)	0,98 (0,89-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	1,05 (0,91-1,20)
Peu/Aucun	0,97 (0,93-1,02)	1,03 (0,91-1,15)	0,94 (0,88-0,99)	1,08 (0,95-1,22)
$P_{\text{-interaction}}$	0,10	0,08	0,39	0,50
Nombre de taches de rousseur				
Beaucoup	0,93 (0,85-1,02)	0,92 (0,74-1,13)	0,94 (0,83-1,06)	0,92 (0,75-1,12)
Quelques-unes	1,00 (0,96-1,05)	1,01 (0,92-1,12)	0,97 (0,91-1,03)	1,13 (0,99-1,30)
Peu	0,95 (0,90-1,01)	0,87 (0,75-0,99)	0,97 (0,90-1,04)	1,09 (0,90-1,31)
Aucune	0,95 (0,91-1,00)	0,94 (0,83-1,06)	0,94 (0,89-1,00)	0,99 (0,83-1,18)
$P_{\text{-interaction}}$	0,35	0,30	0,78	0,44
Couleur des cheveux				
Roux	0,94 (0,87-1,02)	0,93 (0,79-1,09)	0,92 (0,83-1,02)	0,98 (0,73-1,30)
Blond/Albinos	0,93 (0,80-1,09)	1,04 (0,75-1,43)	0,81 (0,65-1,02)	0,92 (0,53-1,60)
Châtain	0,96 (0,93-1,00)	0,95 (0,88-1,03)	0,95 (0,91-0,99)	1,07 (0,96-1,18)
Brun/Noir	1,00 (0,94-1,06)	0,94 (0,81-1,09)	1,01 (0,94-1,08)	1,04 (0,87-1,24)
$P_{\text{-interaction}}$	0,52	0,99	0,19	0,91
Couleur de la peau				
Albinos/Laiteuse/Claire	0,97 (0,94-1,00)	0,95 (0,88-1,03)	0,95 (0,92-0,99)	1,04 (0,95-1,15)
Mate/Brune/Noire	0,97 (0,92-1,02)	0,94 (0,83-1,06)	0,97 (0,91-1,02)	1,05 (0,88-1,26)
$P_{\text{-interaction}}$	0,86	0,64	0,88	0,81
Antécédents familiaux de cancers cutanés				
Non	0,96 (0,94-0,99)	0,95 (0,89-1,01)	0,96 (0,92-0,99)	1,02 (0,94-1,11)
Oui	1,16 (0,96-1,39)	0,91 (0,37-2,24)	1,07 (0,86-1,34)	1,76 (1,02-3,04)

Tableau 19 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) pour une augmentation du score d'adhésion au RM en relation avec le risque de cancers cutanés selon les caractéristiques de la population, cohorte E3N (N=67 332)[1]

	Cancers cutanés	Mélanome	CBC	CSC
	HR (IC 95 %)	HR (IC 95 %)	HR (IC 95 %)	HR (IC 95 %)
$P_{-interaction}$	0,20	0,20	0,50	0,09
Dose UV journalière moyenne dans le département de naissance (kJ/m²)				
Tercile 1	0,96 (0,92-1,01)	0,95 (0,86-1,05)	0,93 (0,88-0,99)	1,05 (0,92-1,20)
Tercile 2	0,96 (0,91-1,01)	0,86 (0,76-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,96 (0,83-1,11)
Tercile 3	0,98 (0,93-1,03)	1,04 (0,93-1,17)	0,95 (0,90-1,02)	1,17 (1,00-1,37)
$P_{-interaction}$	0,76	0,20	0,63	0,68
Dose UV journalière moyenne dans le département de résidence à l'inclusion (kJ/m^2)				
Tercile 1	0,97 (0,93-1,02)	1,02 (0,91-1,13)	0,92 (0,87-0,98)	1,10 (0,96-1,27)
Tercile 2	0,95 (0,91-1,00)	0,94 (0,83-1,05)	0,97 (0,91-1,03)	0,80 (0,69-0,94)
Tercile 3	0,98 (0,93-1,03)	0,90 (0,81-1,01)	0,98 (0,92-1,05)	1,26 (1,09-1,46)
$P_{-interaction}$	0,70	0,13	0,54	0,25
Statut tabagique				
Non-fumeur	0,96 (0,92-0,99)	0,94 (0,86-1,03)	0,94 (0,90-0,99)	1,04 (0,93-1,16)
Ex-fumeur	0,99 (0,94-1,04)	0,94 (0,85-1,05)	0,99 (0,94-1,05)	1,11 (0,94-1,29)
Fumeur	0,96 (0,88-1,04)	0,98 (0,82-1,16)	0,92 (0,83-1,02)	0,94 (0,73-1,20)
$P_{-interaction}$	0,82	0,93	0,72	0,42
IMC (kg/m²)				
<18,5	0,95 (0,86-1,03)	0,82 (0,67-1,02)	0,94 (0,85-1,05)	1,02 (0,77-1,37)
18,5 - 24,9	0,98 (0,95-1,01)	0,98 (0,91-1,06)	0,97 (0,93-1,01)	1,07 (0,97-1,18)
25-29,9	0,92 (0,86-0,99)	0,86 (0,73-1,02)	0,92 (0,83-1,01)	0,92 (0,72-1,17)
≥30	0,91 (0,75-1,12)	0,90 (0,62-1,32)	0,88 (0,66-1,18)	1,02 (0,51-2,05)
$P_{-interaction}$	0,31	0,31	0,59	0,56
Niveau d'étude (années)				
<Bac	0,95 (0,88-1,04)	0,84 (0,69-1,01)	0,98 (0,89-1,09)	1,10 (0,82-1,47)
Bac- Bac+2	0,97 (0,93-1,00)	0,95 (0,87-1,03)	0,96 (0,91-1,00)	1,02 (0,90-1,14)
> Bac	0,97 (0,93-1,02)	0,98 (0,88-1,09)	0,96 (0,90-1,01)	1,07 (0,93-1,22)
$P_{-interaction}$	0,10	0,45	0,90	0,30
Activité physique (METs,h/semaine)				
<10	0,96 (0,85-1,08)	0,82 (0,60-1,11)	0,96 (0,83-1,11)	0,75 (0,49-1,14)
10-20	0,94 (0,87-1,02)	0,87 (0,72-1,06)	0,95 (0,87-1,05)	1,01 (0,78-1,31)
>20	0,97 (0,94-1,00)	0,96 (0,90-1,03)	0,96 (0,92-0,99)	1,07 (0,97-1,17)
$P_{-interaction}$	0,66	0,51	0,91	0,53

[1]Stratifié sur l'année de naissance, et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les doses UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion, l'énergie totale, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, la consommation de café.

3.3 Analyses de sensibilité

Les résultats étaient similaires lorsque l'on considérait la version précédente du score d'adhésion au RM prenant en compte le ratio acides gras mono/polyinsaturés sur les acides gras saturés au lieu de l'huile d'olive (**Annexe 1**). Dans nos analyses de sensibilité excluant la consommation d'alcool du score d'adhésion au RM, les résultats de l'association entre le nouveau score d'adhésion au RM et le risque de CBC étaient presque similaires aux résultats précédents. Toutefois, l'association inverse entre le score et le risque de mélanome n'était plus statistiquement significative (HR= 0,82, IC à 95% =0,62–1,09 pour une adhésion forte au RM vs. faible, P-tendance = 0,20) (**Annexe 2**). De même, lorsque la consommation d'alcool dans le score était remplacée par la consommation de vin, nous avons obtenu des résultats similaires, sauf pour le mélanome, les associations inverses n'étant plus statistiquement significatives (HR= 0,89, IC à 95% =0,69–1,19, P-tendance=0,51) (**Annexe 3**).

Par ailleurs, toutes les associations observées entre le score d'adhésion et le risque de cancers cutanés restaient les mêmes après ajustement complémentaire sur les antécédents d'examens de dépistage gynécologique (frottis et mammographies) (**Annexe 4**).

Enfin, lorsque les associations entre certains comportements liés à l'exposition solaire et le score d'adhésion au RM ont été examinées chez les témoins de l'étude E3N-SunExp, nous avons constaté que l'utilisation de crème solaire et l'indice de protection solaire (IPS) après 25 ans étaient positivement associés à un score d'adhésion au RM plus élevé (utilisation de crème solaire avec un IPS > 8 : OR = 1, 23, 95% IC = 0,87, 1,75 ; IPS 8-15 : OR = 1,22, 95% IC = 0,96, 1,62 ; IPS 15-30 : OR = 1,23, 95% IC = 0,98, 1,56 ; IPS >30 : OR = 1,64, 95% IC = 1,27, 2,12 vs. pas de protection solaire ; P-tendance= 0,05). En revanche, les autres facteurs liés à l'exposition aux UV, tels que le nombre de coups de soleil depuis l'âge de 25 ans, la réapplication de la crème solaire, l'utilisation de lampes UV ainsi que le nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie, résidentielle ou récréationnelle, n'étaient pas associés au score d'adhésion au RM (**Annexe 5**).

4. DISCUSSION

Dans cette vaste étude de cohorte prospective, nous avons constaté que le score d'adhésion au RM était associé à une diminution du risque de cancers cutanés, plus particulièrement de mélanome et de CBC. Plus précisément, nous avons observé que les femmes qui présentaient un score d'adhésion au RM le plus élevé (6-9) avaient un risque de cancers cutanés réduit de 17% par rapport à celles qui présentaient un score d'adhésion faible (0-3). Nos analyses par type de cancer cutané suggèrent que l'association était plus forte pour le mélanome, avec un risque 28% plus faible, puis pour le CBC, pour lequel le risque était 23% plus faible. En revanche, le score d'adhésion au RM n'était pas associé au risque de CSC. La consommation isolée d'un aliment particulier ou d'un nutriment contenu dans le RM n'était pas associée au risque de cancers cutanés, à l'exception de la consommation de légumes, qui

était associée à une diminution du risque de cancers cutanés. A ce jour, cette étude est la première étude prospective sur les associations entre le score d'adhésion au RM et le risque de cancers cutanés.

4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature

Des études antérieures ont suggéré un effet bénéfique du RM sur la santé et la longévité (411,412). Une récente méta-analyse portant sur 4 millions de participants a suggéré une relation inverse entre le RM et le risque de plusieurs maladies chroniques, y compris le cancer (397). Toutefois, bien que de nombreuses études aient exploré les liens entre consommation d'aliments riches en antioxydants, de manière isolée, et risque de cancers cutanés, peu d'études ont évalué l'alimentation dans sa globalité (régime alimentaire ou « profil alimentaire »).

Une seule étude cas-témoin a évalué la relation entre le régime méditerranéen et le risque de mélanome chez des sujets issus de 5 provinces de la région Emilia Romagna dans le nord de l'Italie (400). Cette étude rétrospective n'a montré aucune association entre le score d'adhésion au RM et le risque de mélanome ; cependant, il y avait une association inverse chez les femmes ayant un score modéré (5-6) par rapport à celles ayant un score faible (0-2) (OR=0,49, IC à 95%=0,28-0,86). De plus, cette association semblait être restreinte aux femmes ayant moins de 50 ans (OR=0,83, IC à 95%=0,70-0,97). En revanche, dans notre étude, nous n'avons pas trouvé d'interaction selon l'âge ou l'année de naissance. Cette différence par rapport à nos résultats pourrait s'expliquer par l'échantillon relativement faible de l'étude italienne (205 cas/400 témoins) ou par la différence d'âge entre les deux populations. En effet, l'étude italienne incluait majoritairement des femmes âgées de moins de 60 ans, avec un âge moyen de 53 ans, alors que les femmes de la cohorte E3N étaient âgées de 40-65 ans en 1990 et donc de 58-83 ans à la fin du suivi, avec un âge moyen de 65 ans. Il est important de noter que cette étude italienne ne disposait pas d'informations sur certains facteurs de risque de cancers cutanés (le nombre de nævi, de taches de rousseur, les antécédents familiaux de cancers cutanés, le statut tabagique et l'activité physique). C'est pourquoi nous ne pouvons pas exclure un biais de confusion résiduel dans l'étude italienne.

Une étude de cohorte australienne a exploré la relation entre les profils alimentaires et le risque de carcinomes cutanés chez 1360 participants de l'Etat du Queensland (228). Cette étude, qui a exploré les profils alimentaires en utilisant une approche *a posteriori,* a rapporté une diminution du risque de CSC associée à un profil alimentaire riche en fruits et légumes chez les participants ayant des antécédents familiaux de cancers cutanés (HR=0,44, IC à 95%=0.22-0.89) mais aucune association n'a été trouvée avec le risque de CBC. En revanche, bien que cette étude ait exploré l'alimentation avec une approche différente de la nôtre, nous n'avons pas mis en évidence une association entre le régime méditerranéen et le risque de CSC.

Une autre étude cas-témoin menée en Italie, portant sur 304 cas incidents de mélanome et 305 témoins, a exploré les différents groupes d'aliments qui composent le RM séparément, en relation avec

le risque de mélanome. Les auteurs ont rapporté un risque de mélanome plus faible associé à la consommation de fruits (OR=0,54, IC à 95%=0,33–0,86), de carottes (OR=0,57, IC à 95%=0,38–0,84), d'herbes fraiches (OR=0,56, IC à 95%=0,31–1,00), de légumes crucifères (OR=0,42, IC à 95%=0.26–0,69) et vert foncé (OR=0,40, IC à 95%=0,25–0,.65), et de poisson (OR=0,65, IC à 95%=0,43–0,97) (48). Deux autres études cas-témoin ont également étudié la relation entre différents groupes d'aliments et le risque de cancers cutanés : la consommation de produits céréaliers était inversement associée au risque de CBC en Italie (21), et la consommation de poisson, de produits céréaliers, de fruits et de légumes était également inversement associée au risque de mélanome aux États-Unis (18). Ces résultats sont similaires à ceux que nous avons observés et qui suggèrent une relation inverse entre la consommation de légumes et le risque de cancers cutanés.

4.2 Hypothèses mécanistiques

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer un risque plus faible de cancers cutanés associé à une forte adhésion au RM. Etant donné que l'exposition aux UV crée un stress oxydatif qui engendre la formation de radicaux libres, de par leurs propriétés, les antioxydants peuvent neutraliser ces radicaux libres et pourraient donc potentiellement empêcher les dommages causés à la peau. Ainsi, un régime riche en aliments et nutriments antioxydants comme le RM pourrait contrecarrer les effets néfastes de l'exposition solaire par ce biais. Comme nous l'avons décrit dans les résultats, un score d'adhésion élevé était associé à des apports élevés en nutriments antioxydants tels que le bêta-carotène, le rétinol et les vitamines C et E, ainsi qu'à des apports élevés en folates, en vitamine D et en café. Un score d'adhésion élevé a également été associé à une capacité antioxydante totale plus importante (413) et à des taux circulants d'antioxydants plus élevés (414). Des études expérimentales ont montré que les apports alimentaires d'antioxydants réduisaient les dommages oxydatifs causés à l'ADN et augmentaient la capacité de la peau à neutraliser les radicaux libres, contribuant ainsi à atténuer les dommages photo-induits au niveau de la peau (415,416). De plus, certaines études épidémiologiques ont montré que les régimes alimentaires riches en caroténoïdes, en vitamines A, C et E, en polyphénols et en flavonoïdes pourraient réduire le risque de mélanome (405,417–419).

L'exposition aux UV peut également générer une inflammation au niveau de la peau. Il est connu qu'une inflammation chronique est liée à la survenue et à la progression de plusieurs cancers, y compris de la peau (420). Le RM, qui suit de près les principes d'une alimentation anti-inflammatoire (riche en fruits, légumes, noix, céréales complètes, poisson et huiles saines), pourrait contrecarrer l'inflammation causée par l'exposition solaire et réduire le risque de cancers cutanés (421–423). Nous avons observé qu'un score d'adhésion plus élevé était associé à des apports plus faibles en acides gras saturés et à des apports plus élevés en acides gras mono- et polyinsaturés. Il est bien établi que les acides gras oméga-3 sont associés à des niveaux d'inflammation plus faibles (424,425). Plusieurs études expérimentales ont suggéré qu'une adhésion au RM élevée était associée à une réduction de

divers facteurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive et l'interleukine-6 (426), et que le RM pouvait avoir des effets anti-inflammatoires (427).

Bien que nous ayons constaté un risque faible de mélanome et de CBC associé au score d'adhésion au RM, nous n'avons observé aucune association statistiquement significative avec le CSC. Toutefois, étant donné l'absence d'hétérogénéité entre les types de cancers cutanés, l'absence d'association avec le CSC pourrait s'expliquer par le nombre limité de cas de CSC dans notre population. Il est également possible que le RM ait une influence différente sur le risque de CSC. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre Introduction (Chapitre I, partie 3, pages 72-74), le mélanome et le CBC ont tendance à avoir des facteurs de risque similaires, tandis que le CSC semble avoir un profil de facteurs de risque différent de ces deux derniers. A titre d'exemple, il est bien établi que le mélanome et le CBC sont associés à l'exposition solaire dans l'enfance et à l'exposition solaire intermittente (135), alors que le CSC est associé à une exposition solaire chronique (134,428) ; le nombre de nævus est associé au risque de mélanome et de CBC mais pas au risque de CSC (429). Alors que le tabagisme est inversement associé au risque de mélanome et de CBC, il est positivement associé au risque de CSC (430). Ainsi, il est possible que le RM puisse diminuer le risque de mélanome et de CBC mais pas de CSC. Des études supplémentaires sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

De même, nous n'avons observé aucune association entre les différents groupes d'aliments composant le RM et le risque de cancers cutanés, à l'exception du risque faible de cancers cutanés associé à la consommation de légumes, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les groupes d'aliments peuvent avoir des effets individuels visibles uniquement dans le cadre d'un régime alimentaire global où lorsque les effets cumulatifs et synergiques de plusieurs aliments sont pris en compte. En effet, il a été suggéré que les interactions biologiques entre les différents groupes d'aliments pouvaient difficilement être détectées lors de l'évaluation de l'effet d'un aliment isolé (395). Lorsque nous avons exclu l'alcool dans la création du score ou lorsque la consommation d'alcool a été remplacée par la consommation de vin dans le score, la relation entre le nouveau score et le risque de mélanome n'était plus statistiquement significative. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la consommation d'alcool était inversement associée au risque de mélanome dans notre étude (431) car les participantes de la cohorte E3N ont une consommation d'alcool modérée (médiane de consommation de 7,9 g/jour). De plus, elles consomment majoritairement du vin ; pourtant, ces deux caractéristiques, considérées comme étant un comportement sain, sont associées au score d'adhésion au RM.

4.3 Forces et limites

4.3.1 Forces

Les points forts de la présente étude incluent le caractère prospectif, la validation du questionnaire alimentaire, la grande taille de l'échantillon avec une puissance élevée, la longue période de suivi, la prise en compte de nombreux facteurs de risque de cancers cutanés et la disponibilité d'un large éventail de caractéristiques (socio-économiques et mode de vie) potentiellement associées aux habitudes alimentaires et aux cancers cutanés. Par ailleurs, la quantité d'informations disponibles dans la cohorte E3N nous a permis d'explorer les différents types et sites de tumeurs, ainsi que le rôle de plusieurs facteurs, en tant que facteur de confusion ou de modificateur d'effet, dans la relation entre le RM et le risque de cancers cutanés. De plus, nous avons pu prendre en compte certains comportements liés à l'exposition solaire dans la sous-population E3N-SunExp et étudier le profil de participants ayant un score d'adhésion au RM élevé, ce qui n'avait jamais été fait auparavant.

Un autre point fort de cette étude réside dans la validation de la vaste majorité des cas de cancers cutanés déclarés dans E3N. Le processus de validation a permis d'extraire, à partir des documents médicaux recueillis, un ensemble d'informations sur les caractéristiques de la maladie.

A notre connaissance, cette étude est la première à explorer simultanément la relation entre le score d'adhésion au RM et le risque de tous cancers cutanés, et par type de cancers cutanés. Elle est également la première à comparer plusieurs types de score du RM.

4.3.2 Limites

Plusieurs limites liées à ce travail doivent être mentionnées dans l'interprétation de nos résultats. Premièrement, les participantes de la cohorte E3N ont un niveau socio-économique plus élevé, avec une grande proportion d'enseignantes et sont globalement plus soucieuses de leur santé que la population des femmes françaises. Or, il a été démontré, chez les femmes, que le statut socio-économique était un déterminant des profils alimentaires (432). Il faut donc être prudent dans l'interprétation et l'extrapolation de ces résultats. Globalement, il semble important de mentionner que les études de cohorte prospective peuvent difficilement être représentatives de la population générale, en raison de la participation sélective.

Par ailleurs, le recueil de données alimentaire était auto-déclaré, ce qui pourrait s'accompagner 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. Nous ne pouvons donc pas exclure un biais de classement de l'exposition. Cependant, ce biais serait non-différentiel puisque les données alimentaires ont été recueillies avant le diagnostic de cancers cutanés ; il ne ferait donc que diluer les associations observées.

De plus, nous avons estimé le score d'adhésion au RM à l'aide de données alimentaires collectées une seule fois au cours du suivi, et nous n'avons pas pu prendre en compte les données collectées en 2008 dans nos analyses. Or, les habitudes alimentaires pourraient avoir changé au cours du temps.

En ce qui concerne l'exposition aux UV, nous disposions uniquement de données sur l'exposition aux UV dans le département de résidence et de naissance et non sur l'exposition récréationnelle aux UV, ce qui constitue une évaluation incomplète de l'exposition totale à ces rayonnements. Nous ne pouvons donc pas exclure que l'association inverse observée entre RM et risque de cancers cutanés reflète une relation sous-jacente entre le score d'adhésion au RM et certains comportements liés à l'exposition aux UV. Grâce aux données de l'étude E3N-SunExp, nous avons exploré la relation entre certains comportements d'exposition aux UV et le score d'adhésion au RM. Dans E3N-SunExp, les femmes ayant un score d'adhésion élevé au RM étaient plus susceptibles d'utiliser de la crème solaire avec un indice de protection solaire élevé. Il est important de noter que l'utilisation de crème de solaire a été associée à un risque plus élevé de cancers cutanés dans notre population (433). Cette association surprenante a également été observée dans d'autres populations dans le monde ; elle pourrait s'expliquer par l'hypothèse du « *sunscreen abuse* » ─ la crème solaire pourrait entrainer un faux sentiment de sécurité qui aboutit à un temps d'exposition prolongé au soleil, dans l'intention de bronzer (434). Par conséquent, nos résultats ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle la diminution du risque de cancers cutanés associée à l'adhésion au RM s'explique par des comportements d'exposition solaire plus sains chez les participants ayant un score plus élevé. Idéalement, d'autres études devraient étudier l'influence de l'exposition aux UV sur ces associations en utilisant des données recueillies de manière prospective afin d'approfondir notre compréhension de ces résultats.

En outre, les participants ayant un score d'adhésion élevé pourraient se faire dépister plus fréquemment ou utiliser le système de santé plus fréquemment, et donc être plus susceptibles d'être conscients de leur santé et de se faire enlever leurs lésions pigmentées par rapport à ceux ayant un score d'adhésion faible. Cependant, nos résultats étaient similaires après ajustement supplémentaire sur les antécédents d'examens de dépistage gynécologique (frottis et mammographies), utilisés comme proxys d'accès aux soins, ce qui suggère que nos résultats ne sont pas expliqués par un meilleur accès aux soins chez les femmes ayant un score élevé. Il serait intéressant d'examiner plus spécifiquement l'influence de l'examen dermatologique sur les résultats obtenus. En effet, les participantes ayant une adhésion élevée au RM étaient plus susceptibles d'être instruites, physiquement actives et moins susceptibles d'être en surpoids ou obèses ou de fumer que celles ayant une adhésion faible au RM, ce qui pourrait suggérer un biais lié aux facteurs socio-économiques. Toutefois, il convient de noter que nous n'avons constaté aucune modification de l'effet du niveau d'éducation, du statut tabagique ou de l'activité physique sur la relation entre le score d'adhésion au RM et le risque de cancer de la peau.

Enfin, nous ne pouvons pas exclure la présence de facteurs de confusion résiduels, car les données sur les facteurs de confusion tels que la couleur des yeux, l'exposition solaire récréationnelle et l'utilisation de lampes UV n'étaient pas disponibles dans la cohorte entière.

5. Conclusion

Les résultats de cette étude suggèrent que l'adhésion au RM est associée à un risque plus faible de cancers cutanés chez les femmes, plus particulièrement de mélanome et de CBC. S'ils sont confirmés, ces résultats pourraient avoir un impact sur les stratégies de prévention de ces cancers. Bien que les résultats de cette étude ne puissent pas être extrapolés à la population générale, ils suggèrent qu'une forte adhésion au RM pourrait conférer un risque plus faible de cancer de la peau chez les femmes.

Afin d'approfondir ces résultats, les futurs travaux sur ce sujet devraient examiner ces associations dans une grande étude de cohorte prospective, en utilisant des données alimentaires collectées plusieurs fois au cours du suivi afin de prendre en compte le changement d'habitudes alimentaires des participants, ainsi que des données sur l'exposition solaire résidentielle et récréationnelle afin d'évaluer de façon plus complète l'effet de l'exposition solaire en tant que facteur de confusion et modificateur d'effet potentiels.

Sous-objectif 2 : Influence de la prise de compléments alimentaires en antioxydants et risque de carcinomes cutanés dans la cohorte E3N

1. CONTEXTE

Ces dernières années, les compléments alimentaires ont été recommandés pour prévenir les coups de soleil en raison de leurs propriétés photo-protectrices supposées (177,178,435), et leur consommation ne cesse d'augmenter, bien que les études expérimentales aient montré des résultats contradictoires et malgré les publications alarmantes sur les effets délétères de la prise de compléments en bêta-carotène chez les sujets à haut risque de cancer du poumon (436,437).

Plusieurs études expérimentales ont suggéré que les antioxydants pouvaient réduire le risque de plusieurs cancers, y compris de cancers cutanés. En particulier, il a été suggéré que les caroténoïdes et les vitamines A, C et E pouvaient réduire la prolifération cellulaire et prévenir les dommages oxydatifs à l'ADN en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses in vitro (438–440). Néanmoins, la majorité des études épidémiologiques n'ont pas montré d'association entre la prise de compléments alimentaires en antioxydants et le risque de cancers cutanés (208,215,441–443). En effet, une méta-analyse portant sur 22 études randomisées n'a montré aucune association entre la prise de compléments en antioxydants et le risque de tous cancers (RR=0,99, IC à 95%=0,96-1,05) ou de cancers cutanés (RR=0,98, IC à 95%=0,91–1,05) (237). Une autre méta-analyse, portant sur 10 essais randomisés, n'a également pas montré d'association, que ce soit pour le risque de tous cancers cutanés (RR=0,98, IC à 95 %=0,94–1,03), de carcinomes cutanés (RR=0,99, IC à 95%=0,94–1,05) ou de mélanome (RR=0,87, IC à 95%=0,64–1,14) (236). Depuis, une autre étude randomisée menée dans la *Physicians' Health Study II* aux États-Unis a montré que la prise de compléments en antioxydants était associée à une diminution du risque de tous cancers (HR=0,92, IC à 95%=0,86-1,00), mais pas de mélanome (HR=1,12, IC 95%=0,85-1,47) (444). Ainsi, les preuves concernant un potentiel effet bénéfique de la prise de compléments alimentaires en antioxydants sur le risque de cancers cutanés sont limitées.

En France, l'étude SU.VI.MAX a montré au contraire que la prise de compléments alimentaires en bêta-carotène, vitamine C et E, gluconate de zinc et sélénium pendant huit ans augmentait le risque de cancers cutanés (HR=1,68, IC à 95%=1,06-2,65), particulièrement de mélanome (HR=4,31, IC à 95%=1,23-15,13) chez les femmes (241). Plusieurs publications ont par ailleurs décrit une augmentation inattendue du risque de plusieurs pathologies (y compris de cancers cutanés) chez des consommateurs de compléments alimentaires (203,436,437). Il existe donc une inquiétude croissante quant aux potentiels effets délétères des compléments alimentaires, et bien que de nombreuses études aient exploré les associations entre la prise de compléments en antioxydants et le risque de cancers cutanés, le niveau de preuve est actuellement insuffisant pour conclure quant à l'influence de ces compléments sur la survenue de cancers cutanés. Il est donc essentiel de mieux comprendre l'effet de

la prise de compléments alimentaires en micronutriments antioxydants sur le risque de cancers cutanés.

Jusqu'à présent, ces associations ont majoritairement été étudiées par le biais d'études cas-témoin et il existe peu d'études prospectives sur ce sujet. De plus, peu d'études longitudinales ont inclus des données sur l'exposition solaire ; or, ce facteur de risque est essentiel étant donné son rôle potentiel de facteur confondant ou de modificateur d'effet dans l'étude des relations entre compléments alimentaires et risque de cancers cutanés. Il est donc important d'étudier ces associations dans une grande étude de cohorte prospective contenant des données sur l'exposition solaire.

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude était d'explorer les associations entre la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène et en vitamines A, C et E et le risque de carcinomes cutanés dans la cohorte E3N. Ses objectifs secondaires etaient d'explorer les interactions potentielles de la prise de compléments avec le niveau d'exposition solaire, la zone d'habitation, le statut tabagique et l'apport alimentaire en antioxydants sur le risque de cancers cutanés dans la même population d'étude.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1 Populations d'analyse

Cette étude a utilisé les données d'exposition provenant de deux questionnaires de la cohorte E3N : le questionnaire Q4, envoyé en 1995, sur la prise de compléments alimentaires, et le questionnaire Q3, envoyé en 1993, sur la consommation de micronutriments dans l'alimentation. Le début du suivi de cette analyse correspondait à la date d'envoi du questionnaire Q4. La fin du suivi correspondait à la date de diagnostic d'un carcinome cutané (CBC ou CSC), la date de décès, la date à laquelle le dernier questionnaire rempli a été retourné, ou à la date de point, qui correspondait à la date d'envoi du questionnaire Q11 (2014). Les associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de mélanome n'ont pas été étudiées dans le cadre de ce projet, le nombre de cas de mélanome étant limité dans cette population d'étude ; cependant, cette analyse sera réalisée séparément en dehors de ce projet de thèse après la mise à jour de la table du questionnaire Q12.

Parmi les 98 995 femmes de la cohorte E3N, nous avons exclu celles atteintes d'un cancer prévalent au début de l'étude (n = 5870) dans le but d'avoir un suivi prospectif, ainsi que les femmes qui n'ont pas répondu au questionnaire sur les compléments alimentaires (n=29 848), et celles n'ayant pas rempli la case correspondant à la prise de compléments alimentaires (valeurs manquantes, n=214). A l'issue de ces exclusions, les données de 63 063 femmes suivies de 1995 à 2014 étaient disponibles pour l'étude.

Pour les variables incluant les antioxydants alimentaires, provenant du questionnaire Q3, les femmes ayant des valeurs nutritionnelles extrêmes (percentiles 1 % inférieur et 1 % supérieur), c'est-à-dire des valeurs de l'apport énergétique aberrantes (n = 1170), ont été exclues des analyses.

La population d'étude pour les analyses portant à la fois sur l'apport alimentaire et l'apport complémentaire en nutriments antioxydants était donc de 61 893 femmes.

2.2 Mesures d'exposition

Compléments alimentaires

Comme décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 1.3.2, page 102), les femmes de la cohorte E3N ont été invitées à déclarer leur consommation de compléments alimentaires (pris au moins trois fois par semaine) de bêta-carotène, de calcium, de vitamines A, C et E, et de vitamines du groupe B ou d'autres vitamines et minéraux en 1995 (Q4). Ces mêmes questions ont été posées une nouvelle fois en 2000 (Q6) et 2002 (Q7) à toutes les femmes de la cohorte.

Nutriments alimentaires

A partir du questionnaire Q3, les quantités journalières consommées en micronutriments antioxydants, en particulier en bêta-carotène, rétinol et autres vitamines (C et E), ont été estimées grâce à une table de composition alimentaire mise à jour (445) dérivée de la table nationale française du CIQUAL (446). Le questionnaire a été validé avec l'utilisation de 12 rappels de 24 heures et la reproductibilité du questionnaire a été testée (447).

Grâce à ces données, nous avons estimé la consommation totale en nutriments, en tercilisant l'apport alimentaire en différents nutriments (bêta-carotène et vitamines A, C et E) et en ajoutant une 4ème catégorie, correspondant à la consommation de complément alimentaire du même nutriment.

2.3 Analyses statistiques

Analyses descriptives

Après avoir décrit la proportion de consommatrices de différents compléments alimentaires à chaque questionnaire (Q4, Q6, et Q7), nous avons décrit les caractéristiques des participantes en fonction de la consommation de différents compléments alimentaires à l'inclusion (Q4), y compris selon le statut cas/non-cas de carcinomes cutanés.

Pour l'ensemble des variables qualitatives, nous avons calculé les fréquences de distribution selon les modalités des variables. Pour les variables quantitatives, nous avons décrit leurs moyennes et écarts-types.

Modèles de Cox

Les Hazard Ratio (HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% de l'association entre **la consommation de compléments alimentaires (bêta-carotène, vitamines A, C et E) en 1995 (Q4)** et le risque de cancer cutané ont été estimés grâce à des modèles à risques proportionnels de Cox avec l'âge comme échelle de temps. Nous avons réalisé trois modèles : le Modèle 1 était ajusté uniquement sur l'âge ; le Modèle 2 était ajusté en plus sur les facteurs pigmentaires (sensibilité de la peau à

l'exposition au soleil, le nombre de taches de rousseur, le nombre de nævi, la couleur de la peau et la couleur des cheveux), les antécédents familiaux de cancers cutanés et le niveau d'UV du département de naissance et de résidence à l'inclusion ; et le Modèle 3 était ajusté en plus sur l'IMC, l'activité physique, le statut tabagique et le niveau d'études.

Ces associations ont également été estimées indépendamment pour les variables de consommation de compléments alimentaires récoltées en 2000 (Q6) et en 2002 (Q7). Cependant, le suivi étant plus court et la puissance insuffisante pour ces analyses, ces résultats ne seront pas présentés dans ce travail.

Dans une analyse de sensibilité, ces associations ont également été évaluées prospectivement en prenant en compte la prise de compléments alimentaires comme variable dépendante du temps, à partir des données des questionnaires de 1995 (Q4), 2000 (Q6) et 2002 (Q7). Une première méthode a consisté à considérer une femme comme « exposée » uniquement pendant la durée du suivi où elle a déclaré prendre ce type de complément. Par exemple, si une femme déclarait la prise d'un complément alimentaire au questionnaire Q4 mais pas au questionnaire Q6, elle était considérée comme « exposée » entre les dates de réponse aux questionnaires Q4 et Q6, puis comme « non-exposée » entre les dates de réponse aux questionnaires Q6 et Q7, et ainsi de suite. Une deuxième méthode consistait à considérer **les « non consommatrices » et les « consommatrices passées et actuelles »**. Dans cette approche, lorsque la femme déclarait prendre un complément au questionnaire Q4, elle était considérée comme « exposée » et ce jusqu'à la fin du suivi. Etant donné la similarité des résultats obtenus, nous avons retenu les résultats issus de cette deuxième méthode (resultats presentés en annexe).

Dans un deuxième temps, nous avons estimé les associations entre **la consommation totale en nutriments** et le risque de carcinome cutané. Ces analyses sur la consommation totale ont été menées en considérant à la fois la **consommation alimentaire** de chaque nutriment étudié à partir du questionnaire Q3, et les données sur la prise de **compléments alimentaires** récoltées en Q4 (analyse principale). Dans cette approche, nous avons présenté les résultats de ces associations en considérant la consommation alimentaire en terciles, avec une catégorie supplémentaire correspondant à la prise de compléments alimentaires. Nous avons en effet fait l'hypothèse que la consommation totale des utilisatrices de compléments était supérieure à la consommation alimentaire seule des femmes, quel que soit le tercile de consommation alimentaire considéré. Pour cette analyse sur la consommation totale de nutriments, nous avons testé la tendance linéaire en utilisant chaque catégorie de consommation comme variable continue dans nos modèles.

Ensuite, grâce à des tests d'interaction (tests de Wald), nous avons testé les interactions potentielles entre l'utilisation de compléments alimentaires et le niveau d'UV du département de naissance et de résidence à l'inclusion, la zone d'habitation (Nord, Centre ou Sud) et le statut tabagique sur le risque de carcinomes cutanés. Nous avons également testé l'interaction entre la consommation de

compléments alimentaires et l'apport alimentaire du même nutriment sur la survenue de carcinomes cutanés.

Enfin, afin de tester l'hypothèse d'un biais de causalité inverse, des analyses de sensibilité ont été effectuées en excluant les cas de carcinomes cutanés survenus dans les 5 années suivant le début du suivi. Les résultats obtenus étaient similaires à ceux obtenus dans les analyses principales et ne seront donc pas présentés dans cette thèse.

Données manquantes

Pour les variables d'exposition principale (compléments alimentaires), nous avons considéré que l'information était manquante lorsque la participante n'a répondu à aucune question du questionnaire. Dans notre étude, toutes les variables d'ajustement avaient moins de 5 % de valeurs manquantes. Celles-ci ont été imputées à la valeur médiane dans la population étudiée, pour les variables quantitatives, ou à la valeur modale, pour les variables qualitatives.

3. RESULTATS

3.1 Description de la population d'étude

Parmi les 63 063 femmes incluses dans l'étude, 2 425 cas de CBC et 451 cas de CSC ont été déclarés sur la durée du suivi (de 1995 à 2014). La durée moyenne de suivi était de 16,5 ans (écart-type : 5,2 ans). Dans notre population d'étude, les apports journaliers moyens en différents nutriments provenant de l'alimentation étaient de (moyenne (± écart type)) : 1,3 (±1,2) mg /j pour le rétinol, 4,3 mg /j (±1,8) pour le bêta-carotène, 144,5 (± 62,0) mg/j pour la vitamine C et 13,1 (± 4,9) mg/j pour la vitamine E.

Les caractéristiques des participantes selon la consommation de compléments alimentaires en différents nutriments sont présentées dans le **Tableau 20.** Par rapport aux non-consommatrices, les consommatrices de compléments étaient légèrement plus jeunes, avaient plus tendance à avoir une sensibilité de la peau au soleil élevée, un nombre plus élevé de grains de beauté, une peau plus claire, un niveau d'éducation plus élevé, à avoir un IMC plus faible, à être physiquement actives et à fumer. Les autres caractéristiques des participantes ne différaient pas selon la consommation de compléments alimentaires.

Les fréquences de consommation des différents compléments alimentaires à chaque questionnaire de suivi (Q4, Q6 et Q7) sont présentées dans l'**Annexe 6**. Au début de l'étude en 1995 (Q4), 2,2 % des femmes déclaraient avoir pris des compléments en bêta-carotène, 3,4 % en vitamine A, 5,8 % en vitamine C, et 5,3 % en vitamine E. La fréquence de consommation augmentait au cours des différents questionnaires, quel que soit le type de compléments.

Le **Tableau 21** présente les fréquences de consommation des différents types de compléments alimentaires étudiés selon le statut cas/non cas de carcinome cutané. Les cas de carcinome cutané avaient plus tendance à consommer des compléments en bêta-carotène, et en vitamine A et E comparés aux non-cas. Tandis que les cas de CBC avaient plus tendance à consommer des compléments en vitamine C, les cas de CSC avaient moins tendance à consommer des compléments en vitamine C, comparés aux non-cas.

Tableau 20 : Caractéristiques des participantes selon la consommation de compléments alimentaires en différents nutriments, cohorte E3N (N=63 063)

	Non-utilisatrice	Bêta-carotène	Vitamine A	Vitamine C	Vitamine E
N (%)	57624 (91,4)	1401 (2,2)	1532 (2,4)	1710 (2,7)	796 (1,3)
Âge moyen à l'inclusion (années)	71,9 ± 7,6	70,6 ± 7,5	70,9 ± 7,7	70,1 ± 7,4	71,1 ± 7,7
Sensibilité de la peau au soleil					
Élevée	27,7	28,3	28,4	28,2	28,4
Modérée	49,4	49,9	52,7	50,7	51,4
Faible	22,9	21,8	18,9	21,1	20,2
Couleur de la peau					
Albinos/Laiteuse/Claire	58,4	61,0	60,3	61,5	59,2
Mate/Brune/Noire	41,6	39,0	39,7	38,5	40,8
Couleur des cheveux					
Roux	9,5	13,6	11,6	10,8	9,7
Blond/Albinos	1,1	2,0	1,5	1,9	1,4
Châtain	60,8	58,2	59,4	60,9	60,5
Brun/Noir	28,6	26,2	27,5	26,4	28,4
Nombre de nævi					
Beaucoup	10,54	12,78	11,81	11,52	12,31
Quelques-uns	43,12	44,04	42,95	46,43	43,47
Peu/Aucun	46,34	43,18	45,23	42,05	44,22
Nombre de taches de rousseur					
Beaucoup	4,9	6,5	4,8	5,2	4,5
Quelques-unes	28,6	31,7	31,6	31,5	28,5
Peu	24,1	25,7	23,8	25,4	23,6
Aucune	42,4	36,1	39,8	37,9	43,4
Antécédents familiaux de cancers cutanés					
Non	98,89	98,22	99,41	98,25	98,87
Oui	1,11	1,78	0,59	1,75	1,13
Dose UV journalière moyenne dans le département de naissance (kJ/m²)	2,53 ± 0,23	2,52 ± 0,23	2,54 ± 0,24	2,53 ± 0,24	2,55 ± 0,24
Dose UV journalière moyenne dans le département de résidence à l'inclusion (kJ/m²)	2,56 ± 0,25	2,57 ± 0,26	2,59 ± 0,26	2,56 ± 0,26	2,60 ± 0,26
Niveau d'études (années)					
<Bac	14,9	9,7	11,4	10,5	12,2
Bac- Bac+2	51,3	50,0	45,8	45,8	52,3
> Bac	33,8	40,3	42,8	43,7	35,5
IMC (kg/m²)					
<18,5	4,7	5,8	5,9	4,8	4,9

18,5 - 24,9	71,2	79,4	77,5	77,1	80,5
25-29,9	19,5	12,9	14,4	15,6	12,1
≥30	4,6	1,9	2,2	2,5	2,5
Statut tabagique					
Non-fumeuse	54,2	49,2	49,0	48,3	52,6
Ex-fumeuse	34,6	38,7	38,9	36,7	36,1
Fumeuse	11,1	12,1	12,1	15,0	11,3
Activité physique (METs.h/semaine)					
Tercile 1 (≤27,3)	31,6	26,0	28,2	28,5	28,1
Tercile 2 (>28,3-50,8)	31,3	32,6	33,7	34,2	35,0
Tercile 3 (>50,8)	32,2	37,7	33,6	33,5	33,2
Manquant	4,9	3,7	4,5	3,9	3,6

Tableau 21 : Description de la consommation de compléments alimentaires en différents nutriments (en 1995) et de la consommation alimentaire de ces nutriments selon le type de cancer cutané, cohorte E3N (N=63 063)

	CBC		**CSC**	
	Cas (%)	**Non cas (%)**	**Cas (%)**	**Non cas (%)**
Prise de compléments alimentaires				
Bêta-carotène				
Non	97,2	97,8	96,0	97,8
Oui	2,8	2,2	4,0	2,2
Vitamine A				
Non	95,0	96,7	94,7	96,6
Oui	5,0	3,3	5,3	3,4
Vitamine C				
Non	93,4	94,2	94,9	94,2
Oui	6,6	5,8	5,1	5,8
Vitamine E				
Non	92,8	94,7	91,4	94,7
Oui	7,2	5,3	8,6	5,3
Nutriments (mg/jour)				
Bêta-carotène	4,3 ± 1,8	4,3 ± 1,	4,3 ± 1,7	4,3 ± 1,8
Rétinol	1,2 ± 1,0	1,2 ± 1,2	1,2 ± 1,2	1,2 ± 1,2
Vitamine C	146,5 ± 60,3	144,5 ± 62,1	147,5 ± 62,8	144,5 ± 61,9
Vitamine E	13,1 ± 4,7	13,1 ± 4,9	12,9 ± 4,8	13,1 ± 4,9

3.2 Compléments alimentaires en antioxydants et risque de cancers cutanés

3.2.1 Compléments alimentaires

Les résultats des associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de carcinomes cutanés issus des modèles de Cox sont présentés dans le **Tableau 22**.

La consommation de **compléments en bêta-carotène** était associée à une augmentation du risque de carcinomes cutanés dans le modèle ajusté sur l'âge (Modèle 1 : HR=1,27 ; IC à 95%=1,02-1,59 pour les consommatrices comparées aux non-consommatrices), mais cette association n'était plus significative après ajustement sur les principaux facteurs de risque de cancers cutanés (Modèle 2 : HR=1,22 ; IC à 95%=0,97-1,53 pour les consommatrices comparées aux non-consommatrices) et sur les autres facteurs (Modèle 3 : HR=1,15 ; IC à 95%=0,92-1,45 pour les consommatrices comparées aux non-consommatrices). Nos résultats par type de carcinome cutané suggèrent que la consommation de compléments en bêta-carotène était associée à un risque accru de CSC (Modele 3 : HR=1,59 ; IC à 95%=1,00-2,54); néanmoins, nous n'avons observé aucune association statistiquement significative avec le risque de CBC (HR=1,13 ; IC à 95%=0,88-1,44), bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été observée selon le type de carcinome cutané (P-hétérogénéité = 0,21).

Dans le modèle multi-ajusté, nous avons trouvé une association positive entre la consommation de **compléments en vitamine A** et le risque de carcinomes cutanés (Modèle 3 : HR=1,37 ; IC à 95%=1,15-1,62), en particulier avec le risque de CBC (HR=1,40 ; IC à 95%=1,17-1,69). En revanche, bien qu'il y avait une association positive avec le risque de CSC dans le modèle ajusté sur l'âge (Modèle 1 : HR=1,60 ; IC à 95%=1,06-2,42) ainsi que dans le modèle ajusté sur les principaux facteurs de risque de cancers (Modèle 2 : HR=1,52 ; IC à 95 %=1,01-2,30), les associations n'étaient plus significatives dans le modèle multi-ajusté (Modèle 3 : HR=1,38 ; IC à 95 %=0,92-2,09), bien qu'aucune hétérogénéité entre les carcinomes cutanés n'ait été détectée (P-hétérogénéité = 0,95).

En outre, nous n'avons observé aucune association statistiquement significative entre la consommation de **compléments en vitamine C** et le risque des deux types de carcinomes cutanés (carcinomes cutanés : HR=1,03 ; IC à 95%=0,89-1,21 ; CBC : HR=1,10 ; IC à 95%=0,93-1,29 et CSC : HR=0,80 ; IC à 95%=0,53-1,22) (Modèle 3). En revanche, la consommation de compléments en vitamine E était associée à une augmentation du risque de carcinomes cutanés (HR=1,28 ; IC à 95%=1,11-1,47). Les analyses par type de carcinome cutané ont mis en évidence des associations statistiquement significatives pour les deux types de carcinome cutané (CBC : HR=1,21 ; IC à 95%=1,03-1,52 et CSC : HR=1,43 ; IC à 95 =1,03-1,99).

Lorsque nous avons considéré la consommation de compléments alimentaires en **dépendant du temps** (« non consommatrices » vs. « consommatrices passées ou actuelles »), nous avons observé des associations positives entre la prise de compléments alimentaires en bêta-carotène et vitamines A et E et le risque de carcinomes cutanés, en particulier avec le CBC (bêta-carotène : HR=1,24 ; IC à

95%=1,06-1,45 ; vitamine A : HR=1,23 ; IC à 95%=1,07-1,41 et vitamine E : HR=1,19 ; IC à 95%=1,09-1,34) (**Annexe 7**). En revanche, il n'y avait pas d'association avec la prise de compléments alimentaires en vitamine C.

Tableau 22 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de compléments alimentaires en nutriments antioxydants et risque de carcinomes cutanés, cohorte E3N (N=63 063)

	Carcinomes cutanés (CBC et CSC)			CBC			CSC			
	HR (IC à 95%)[1]	HR (IC à 95%)[2]	HR (IC à 95%)[3]	HR (IC à 95%)[1]	HR (IC à 95%)[2]	HR (IC à 95%)[3]	HR (IC à 95%)[1]	HR (IC à 95%)[2]	HR (IC à 95%)[3]	$P_{hétérogénéité}$
Bêta-carotène										
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,27 (1,02-1,59)	1,22 (0,97-1,53)	1,15 (0,92-1,45)	1,23 (0,96-1,57)	1,18 (0,93-1,51)	1,13 (0,88-1,44)	1,86 (1,16-2,98)	1,75 (1,09-2,80)	1,59 (1,00-2,54)	0,21
Vitamine A										
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,49 (1,25-1,77)	1,43 (1,21-1,71)	1,37 (1,15-1,62)	1,52 (1,26-1,82)	1,47 (1,23-1,77)	1,40 (1,17-1,69)	1,60 (1,06-2,42)	1,52 (1,01-2,30)	1,38 (0,92-2,09)	0,95
Vitamine C										
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,11 (0,96-1,30)	1,08 (0,92-1,26)	1,03 (0,89-1,21)	1,18 (1,00-1,38)	1,14 (0,97-1,34)	1,10 (0,93-1,29)	0,90 (0,59-1,37)	0,87 (0,57-1,32)	0,80 (0,53-1,22)	0,17
Vitamine E										
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,39 (1,21-1,60)	1,34 (1,16-1,55)	1,28 (1,11-1,47)	1,31 (1,12-1,52)	1,26 (1,08-1,47)	1,21 (1,03-1,41)	1,62 (1,17-2,25)	1,56 (1,12-2,17)	1,43 (1,03-1,99)	0,35

[1]Modèle 1 : Stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge
[2]Modèle 2: Stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de taches de rousseur, le nombre de nævi, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés et la dose UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion
[3]Modèle 3: Ajusté sur les facteurs du Modèle 2 et sur le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique

3.2.2 Consommation totale en nutriments

Lorsque nous avons considéré la consommation totale en nutriments (en regroupant les apports alimentaire et complémentaire), comparées aux femmes dans le 1er tercile d'apport alimentaire en **bêta-carotène**, les utilisatrices de compléments en bêta-carotène avaient un risque plus élevé de carcinomes cutanés dans le modèle ajusté sur l'âge (Modèle 1 : HR=1,32 ; IC à 95%=1,04-1,66, P-tendance= 0,08), mais la relation était légèrement réduite dans le modèle ajusté sur tous les facteurs de risque (Modèle 3 : HR=1,20 ; IC à 95%=0,95-1,51, P-tendance=0,11) (**Tableau 23**). Les associations positives semblaient être plus fortes avec le CSC, bien que nous n'ayons détecté aucune hétérogénéité entre les deux types de carcinome cutané (P-hétérogénéité=0,64).

En outre, une augmentation du risque de carcinomes cutanés chez les utilisatrices de compléments en **vitamine A**, comparées à celles dans le 1er tercile d'apport alimentaire en rétinol, a également été observée (HR=1,38 ; IC à 95%=1,15-1,65, P-tendance=0,29). Les associations étaient statistiquement significatives avec le CBC (HR=1,43 ; IC à 95%=1,18-1,73, P-tendance=0,30), mais pas avec le CSC (HR=1,42 ; IC à 95%=0,96-2,19, P-tendance=0,55), bien qu'il n'y avait aucune hétérogénéité entre les deux types de cancer (P-hétérogénéité=0,90).

La consommation de compléments en **vitamine C** n'était pas associée au risque de carcinomes cutanés (HR=1,09 ; IC à 95%=0,90-1,24, P-tendance=0,30), ni avec le CBC (HR=1,12 ; IC à 95%=0,94-1,33, P-tendance = 0,23) ni avec le CSC (HR=0,78, IC à 95%=0,50-1,21, P-tendance = 0,72). En revanche, les utilisatrices de compléments en **vitamine E** avaient un risque accru de carcinomes cutanés (HR=1,31 ; IC à 95%=1,13-1,54, P-tendance=0,06) comparées à celles classées dans le 1er tercile d'apport alimentaire du même nutriment. Les HR et IC à 95% de l'association entre la consommation de compléments en vitamine E et le risque de CBC et de CSC étaient, respectivement, de 1,25 (1,06-1,47), P-tendance = 0,10 et de 1,46 (1,02-2,10), P-tendance=0,63.

Tableau 23 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation totale en antioxydants et risque de carcinomes cutanés, cohorte E3N (N= 59 307)*

	Carcinomes cutanés			CBC			CSC			
	HR (IC 95%)[1]	HR (IC 95%)[2]	HR (IC 95%)[3]	HR (IC 95%)[1]	HR (IC 95%)[2]	HR (IC 95%)[3]	HR (IC 95%)[1]	HR (IC 95%)[2]	HR (IC 95%)[3]	$P_{hétérogénéité}$
Bêta-carotène total										
Tercile 1	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Tercile 2	1,07 (0,98-1,18)	1,07 (0,97-1,17)	1,06 (0,96-1,17)	1,08 (0,98-1,20)	1,08 (0,97-1,20)	1,07 (0,97-1,19)	1,00 (0,79-1,27)	0,99 (0,78-1,26)	0,98 (0,77-1,24)	
Tectile 3	1,06 (0,96-1,16)	1,05 (0,95-1,16)	1,06 (0,97-1,17)	1,06 (0,95-1,17)	1,05 (0,95-1,17)	1,07 (0,96-1,19)	0,93 (0,74-1,19)	0,93 (0,73-1,18)	0,93 (0,73-1,18)	
Complément	1,32 (1,04-1,66)	1,25 (0,99-1,58)	1,20 (0,95-1,51)	1,28 (0,99-1,65)	1,22 (0,95-1,57)	1,18 (0,92-1,52)	1,79 (1,10-2,94)	1,66 (1,01-2,72)	1,53 (0,93-2,51)	
$P_{tendance}$	0,08	0,14	0,11	0,13	0,19	0,13	0,73	0,80	0,88	0,64
Vitamine A totale										
Tercile 1	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Tercile 2	1,04 (0,94-1,14)	1,04 (0,94-1,14)	1,06 (0,96-1,16)	1,07 (0,97-1,19)	1,07 (0,96-1,18)	1,10 (0,99-1,21)	1,07 (0,84-1,36)	1,07 (0,84-1,35)	1,10 (0,87-1,39)	
Tectile 3	0,94 (0,85-1,04)	0,94 (0,85-1,02)	0,97 (0,88-1,07)	0,94 (0,85-1,04)	0,93 (0,84-1,03)	0,97 (0,87-1,08)	0,95 (0,75-1,21)	0,94 (0,74-1,20)	0,99 (0,77-1,25)	
Complément	1,46 (1,22-1,75)	1,40 (1,17-1,68)	1,38 (1,15-1,65)	1,51 (1,24-1,83)	1,45 (1,20-1,76)	1,43 (1,18-1,73)	1,59 (1,03-2,45)	1,48 (0,96-2,28)	1,42 (0,96-2,19)	
$P_{tendance}$	0,47	0,65	0,29	0,45	0,63	0,30	0,55	0,70	0,55	0,90
Vitamine C totale										
Tercile 1	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Tercile 2	1,03 (0,94-1,14)	1,03 (0,93-1,13)	1,02 (0,92-1,12)	1,03 (0,93-1,14)	1,03 (0,93-1,14)	1,03 (0,93-1,14)	0,90 (0,70-1,15)	0,90 (0,70-1,15)	0,88 (0,69-1,12)	
Tectile 3	1,05 (0,95-1,16)	1,05 (0,95-1,15)	1,05 (0,95-1,16)	1,02 (0,91-1,13)	1,02 (0,92-1,13)	1,04 (0,94-1,16)	1,03 (0,81-1,30)	1,04 (0,82-1,31)	1,02 (0,81-1,29)	
Complément	1,14 (0,96-1,34)	1,09 (0,93-1,29)	1,09 (0,90-1,24)	1,18 (1,00-1,41)	1,15 (0,97-1,37)	1,12 (0,94-1,33)	0,87 (0,56-1,36)	0,83 (0,54-1,30)	0,78 (0,50-1,21)	
$P_{tendance}$	0,13	0,23	0,30	0,21	0,27	0,23	0,96	0,92	0,72	0,42
Vitamine E totale										
Tercile 1	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Tercile 2	1,08 (0,98-1,19)	1,08 (0,98-1,19)	1,09 (0,99-1,20)	1,06 (0,96-1,18)	1,06 (0,96-1,18)	1,08 (0,97-1,20)	1,15 (0,91-1,46)	1,13 (0,90-1,44)	1,15 (0,91-1,46)	
Tectile 3	0,97 (0,88-1,08)	0,97 (0,88-1,07)	1,01 (0,91-1,11)	0,98 (0,88-1,09)	0,98 (0,88-1,09)	1,03 (0,92-1,14)	0,87 (0,67-1,12)	0,86 (0,67-1,10)	0,89 (0,69-1,15)	
Complément	1,40 (1,20-1,64)	1,35 (1,16-1,58)	1,31 (1,13-1,54)	1,31 (1,11-1,55)	1,27 (1,07-1,50)	1,25 (1,06-1,47)	1,61 (1,13-2,30)	1,52 (1,06-2,17)	1,46 (1,02-2,10)	
$P_{tendance}$	0,08	0,13	0,06	0,17	0,25	0,10	0,59	0,73	0,63	0,82

[1]Modèle 1 : Stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge

[2]Modèle 2: Stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de taches de rousseur, le nombre de nævi, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés et la dose UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion

[3]Modèle 3: Ajusté sur les facteurs du Modèle 2 et sur le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique

* 3 756 femmes qui n'ont pas répondu au questionnaire alimentaire envoyé en 1993 ont été exclus de cette analyse

3.2.3 Analyses selon le site anatomique de la tumeur

Dans les analyses selon la localisation de la tumeur, les associations positives entre la consommation de compléments en vitamine A ou en vitamine C et le risque de CBC étaient restreintes aux tumeurs localisées sur les membres inférieurs (HR=2,94 ; IC à 95%=1,57-5,50 pour la vitamine A et HR=1,84 ; IC à 95%=1,01-3,35 pour la vitamine C), avec une hétérogénéité détectée entre les sites de tumeurs (P-hétérogénéité=0,05 et P-hétérogénéité=0,02, pour la vitamine A et C, respectivement) (**Tableau 24**). De plus, la relation positive entre la consommation de compléments en vitamine A et le risque de CSC semblait être plus forte pour les tumeurs localisées sur la tête et le cou (HR=1,90 ; IC à 95%=1,10-3,29) bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été observée (P-hétérogénéité=0,50) ; en revanche, la consommation de compléments en vitamine E semblait être plus fortement associée au risque de CSC localisé sur le tronc (HR=3,97 ; IC à 95%=1,48-10,69) ou les membres supérieurs (HR=2,12 ; 95% IC=1,09-4,12), là encore, sans hétérogénéité statistiquement significative observée entre les sites de tumeurs (P-hétérogénéité=0,08).

Tableau 24 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de compléments alimentaires et risque de carcinomes cutanés, selon la localisation des tumeurs, cohorte E3N (N=63 060)[1]

	CBC					$P_{hétérogénéité}$	
	Tête et cou	Tronc	Membres supérieurs	Membres inférieurs	Site non identifié	P^a	P^b
Nombre de cas	1182	295	129	115	700		
Bêta-carotène							
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]		
Oui	1,06 (0,74-1,53)	0,99 (0,47-2,09)	0,60 (0,15-2,44)	0,36 (0,05-2,58)	1,52 (1,03-2,25)	0,35	0,64
Vitamine A							
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]		
Oui	1,06 (0,79-1,43)	1,12 (0,63-2,00)	1,73 (0,84-3,55)	2,94 (1,57-5,50)	1,76 (1,29-2,40)	0,02	0,03
Vitamine C							
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]		
Oui	0,88 (0,68-1,14)	0,99 (0,62-1,60)	0,85 (0,40-1,82)	1,84 (1,01-3,35)	1,41 (1,08-1,84)	0,05	0,17
Vitamine E							
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]		
Oui	1,07 (0,84-1,36)	1,00 (0,61-1,63)	1,36 (0,71-2,60)	1,62 (0,85-3,11)	1,63 (1,26-2,10)	0,13	0,58
	CSC						
	Tête et cou	Tronc	Membres supérieurs	Membres inférieurs	Site non identifié	P^a	P^b
Nombre de cas	193	25	52	86	92		
Bêta-carotène							
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]		
Oui	1,64 (0,81-3,31)	1,71 (0,23-12,72)	1,53 (0,37-6,31)	1,97 (0,72-5,39)	0,80 (0,20-3,27)	0,89	0,99
Vitamine A							
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]		
Oui	1,90 (1,10-3,29)	2,15 (0,50-9,18)	0,48 (0,08-3,51)	1,25 (0,46-3,42)	0,82 (0,26-2,61)	0,50	0,53
Vitamine C							
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]		
Oui	0,91 (0,49-1,67)	2,00 (0,59-6,72)	0,29 (0,04-2,11)	1,14 (0,50-2,62)	0,32 (0,08-1,28)	0,25	0,40
Vitamine E							
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]		
Oui	1,53 (0,94-2,49)	3,97 (1,48-10,69)	0,95 (0,29-3,05)	2,12 (1,09-4,12)	0,49 (0,16-1,55)	0,08	0,23

[1]Stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de taches de rousseur, le nombre de nævi, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés et la dose UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique. Les cas dont la localisation était manquante (n = 3) ont été exclus de cette analyse.
[a] $P_{hétérogénéité}$ calculé après exclusion de la catégorie « site non identifié »
[b] $P_{hétérogénéité}$ calculé en incluant la catégorie « site non identifié »

3.2.4 Analyses d'interaction

Dans le cadre de cette étude, nous avons testé diverses interactions potentielles. Nous n'avons pas trouvé de modification de la relation entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de carcinomes cutanés selon le phénotype pigmentaire, la zone d'habitation, le statut tabagique, l'IMC ou le niveau d'éducation (P-interaction >0,50) (résultats non présentés). Néanmoins, lorsque les résultats étaient stratifiés selon les terciles de l'apport alimentaire en nutriments, nous avons observé une association positive entre la consommation de compléments en vitamine A et le risque de carcinomes cutanés dans le 3ème tercile des apports alimentaires en vitamine A (HR=1,83 ; IC à 95%=1,38-2,43), avec une association réduite et non statistiquement significative dans les 1er et 2ème terciles des apports (HR=1,25 ; IC à 95=0,92-1,69 et HR=1,19 ; IC à 95%=0,86-1,66, respectivement), bien que le test d'interaction ne soit pas statistiquement significatif (P-interaction=0,10) (**Tableau 25**).

Tableau 25 : Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de compléments alimentaires et risque de carcinomes cutanés selon les apports alimentaires en nutriments, cohorte E3N (N= 59 307)[1]

	Carcinomes cutanés			
	HR (IC 95%)[2]	**HR (IC 95%)**[2]	**HR (IC 95%)**[2]	$P_{interaction}$
	Tercile 1	Tercile 2	Tercile 2	
	Apport en bêta-carotène alimentaire (mg/jour)			
Compléments en bêta-carotène				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,36 (0,90-2,04)	1,20 (0,80-1,80)	1,00 (0,68-1,47)	0,73
	Apport en rétinol alimentaire (mg/jour)			
Compléments en vitamine A				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,25 (0,92-1,69)	1,19 (0,86-1,66)	1,83 (1,38-2,43)	0,10
	Apport en vitamine C alimentaire (mg/jour)			
Compléments en vitamine C				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,24 (0,95-1,62)	0,91 (0,67-1,23)	1,01 (0,79-1,29)	0,39
	Apport en vitamine E alimentaire (mg/jour)			
Compléments en vitamine E				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,26 (0,98-1,64)	1,34 (1,06-1,71)	1,31 (1,01-1,70)	0,43

[1]3 756 femmes qui n'ont pas répondu au questionnaire alimentaire envoyé en 1993 ont été exclues de cette analyse

[2]Stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de taches de rousseur, le nombre de nævi, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés et la dose UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique.

Cependant, il y avait une interaction significative entre la consommation de compléments en vitamine A et le **niveau d'exposition aux UV dans le département de naissance** sur la survenue de carcinomes cutanés. Nos analyses stratifiées selon les terciles du niveau d'exposition aux UV suggèrent que la consommation de compléments en vitamine A était associée à un risque accru de carcinomes cutanés chez les participantes se trouvant dans les 2ème et 3ème terciles du niveau d'exposition aux UV du département de naissance (HR=1,50 ; IC à 95%=1,13-2,00 et HR=1,75 ; IC à 95%=1,34-2,29, respectivement), mais pas dans le 1er tercile (HR=0,85 ; IC à 95%=0,59-1,24) (P-interaction=0,01) (**Annexe 8**). En ce qui concerne la consommation de compléments en vitamine E, les résultats stratifiés suggéraient une association restreinte aux femmes classées dans les 2ème et 3ème terciles de niveau d'exposition aux UV du département de naissance (HR=1,33 ; IC à 95%=1,04-1,69 et HR 1,56 ; IC à 95%=1,25-1,94, respectivement) que dans le 1er tercile (HR=0,93 ; IC à 95%=0,69-1,25), avec un test d'interaction proche du seuil de significativité (P-interaction=0,05).

Par ailleurs, bien que le test d'interaction et les associations n'étaient pas statistiquement significatifs, la consommation de compléments en vitamine C était positivement associée au risque de carcinomes cutanés dans le 3ème tercile du niveau d'exposition aux UV du département de naissance (HR=1,23 ; IC

à 95% = 0,96-1,58), alors qu'une association inverse était observée dans le 1er tercile (HR=0,76 ; IC à 95% = 0,56-1,03) (P-interaction=0,08).

4. DISCUSSION

Dans cette étude de cohorte prospective auprès de femmes françaises, nous avons observé des associations positives entre la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène, vitamines A et E et le risque de carcinomes cutanés. Celles-ci semblaient plus fortes avec le risque de CBC pour les compléments en vitamine A, et avec le risque de CSC pour les compléments en bêta-carotène, bien qu'aucune hétérogénéité n'ait pu être détectée entre les deux types de cancer. En revanche, nous n'avons pas trouvé d'association entre la consommation de compléments en vitamine C et le risque de carcinomes cutanés. Cependant, les associations positives entre la consommation de compléments en vitamine A ou en vitamine E et le risque de cancers cutanés étaient restreintes aux participantes ayant des niveaux plus élevés d'exposition résidentielle aux UV dans le département de naissance.

4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature

4.1.1 Bêta-carotène

À l'heure actuelle, les études disponibles ne fournissent aucune preuve évidente d'un effet bénéfique des caroténoïdes, en particulier du bêta-carotène, sur la survenue de carcinomes cutanés. En effet, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas observé d'association entre la consommation de compléments en bêta-carotène (231–234,441,448), les apports alimentaires en bêta-carotène (197,203,443,449) ou les taux sanguins circulants de bêta-carotène (448,450–452) et le risque de cancers cutanés. Des essais cliniques n'ont également pas rapporté d'association entre plusieurs doses de rétinoïdes et de bêta-carotène et le risque de carcinomes cutanés (453,454). Par ailleurs, une méta-analyse portant sur 9 essais randomisés n'a montré aucune association entre la prise de compléments en bêta-carotène et le risque de carcinomes cutanés (RR=0,99 ; IC à 95%=0,93–1,05) ou de tous types de cancer (RR=1,01 ; IC 95%=0,98-1,04) (238), ce qui concorde globalement avec l'absence d'association entre la consommation de compléments en bêta-carotène et le risque de tous carcinomes cutanés dans notre étude. En revanche, nos analyses par type de carcinomes cutanés suggèrent une augmentation du risque de CSC associée à la prise de compléments en bêta-carotène, sans association avec le risque de CBC, bien que le test d'hétérogénéité entre les deux types de cancer ne soit pas significatif. Les associations étaient similaires lorsqu'une consommation totale élevée en bêta-carotène (utilisateurs de compléments) était comparée à des apports alimentaires en bêta-carotène plus faibles. Cependant, nous avons observé une association positive entre la consommation de compléments en bêta-carotène et le risque des carcinomes cutanés lorsque nous avons considéré la consommation du complément en dépendant du temps.

Il a été rapporté dans plusieurs études que chez les sujets exposés à des cancérogènes tels que le tabagisme, la consommation de compléments en bêta-carotène était associée à un risque augmenté de cancer du poumon (436,437). Les auteurs suggèrent que le bêta-carotène pourrait avoir un effet pro-oxydant dans certaines conditions, ce qui explique l'augmentation du risque de cancer du poumon en présence d'exposition au tabac. Ces observations nous ont conduit à émettre l'hypothèse d'une interaction similaire entre l'exposition solaire et la consommation de compléments alimentaires sur le risque de cancers cutanés dans notre étude, ce qui n'a jamais été exploré à ce jour. Notre hypothèse était que les compléments riches en antioxydants pourraient devenir pro-oxydants dans le cas d'expositions solaires intenses, avec pour conséquence une augmentation du risque de cancers cutanés. Comme attendu, nos résultats suggéraient une association positive mais non statistiquement significative entre la consommation de compléments en bêta-carotène et le risque de carcinomes cutanés dans le tercile le plus élevé de niveau d'UV dans le département de naissance et de residence à l'inclusion, alors qu'une association inverse était trouvée dans le tercile le plus faible, bien que le test d'interaction ne soit pas significatif. Bien que ces associations ne soient pas statistiquement significatives dans notre étude, il est possible que l'exposition solaire, facteur de risque majeur de cancer cutané, puisse amplifier l'effet potentiel de ces compléments. Cette hypothèse reste donc à tester dans des études prospectives ayant des données sur l'exposition solaire récréationnelle.

4.1.2 Vitamine A

Globalement, les données de la littérature ne suggèrent pas d'effet bénéfique de la vitamine A sur le risque de cancers cutanés (215,240). En effet, une méta-analyse sur la consommation de compléments en vitamine A et le risque de cancers cutanés n'a pas pu mettre en évidence d'association statistiquement significative, bien que la relation soit inverse (RR = 0,56, IC à 95% = 0,26-1,20)(236). Néanmoins, certaines études prospectives ont mis en évidence une association inverse entre l'utilisation de compléments en vitamine A et le risque de carcinomes cutanés (455), alors que de nombreuses études n'ont pas rapporté de relation entre taux circulants de rétinol ou apport alimentaire en rétinol et risque de carcinomes cutanés (218,240,450,452,456–458). Malheureusement, ces etudes étant limitées par le faible taux de participants, un biais de sélection n'est donc pas à exclure. En revanche, une étude prospective, menée auprès de 43 000 hommes avec un suivi de 8 ans, a mis en évidence un risque accru de carcinomes cutanés chez les utilisateurs de compléments alimentaires en rétinol (459). Les résultats issus d'une étude prospective, réalisée auprès d'infirmières américaines, ont également suggéré que la prise d'un complément en vitamine A était associée à un risque accru de carcinomes cutanés (460), ce qui concorde avec nos résultats. Il est à noter que lorsque nous avons considéré la consommation de compléments en dépendant du temps, nous avons observé une association positive entre la consommation de compléments en vitamine A et le risque de carcinomes cutanés. Bien que le risque de CSC semblait moins fortement associé à la prise de compléments en vitamine A dans notre étude (240,458), nous avons observé une augmentation du risque de CBC

associée à la prise de ces compléments, par rapport aux femmes classées dans le 1er tercile d'apport alimentaire en rétinol. Enfin, nos résultats d'une faible augmentation du risque de CBC avec l'utilisation de compléments en vitamine A concordent avec les résultats d'une étude américaine (OR = 1,16, IC à 95% = 1,06-1,26) (460), bien qu'une étude européenne n'ait observé aucune association (218).

Dans notre analyse d'interaction, nous avons observé que l'association positive entre la consommation de compléments en vitamine A et le risque de carcinomes cutanés était restreinte aux femmes classées dans les deux terciles les plus élevés de niveau d'UV dans le département de naissance, ce qui n'a jamais été étudié, à notre connaissance, dans les précédentes études. Ces résultats suggèrent que la prise de compléments en vitamine A a un effet délétère sur le risque de carcinomes cutanés uniquement chez les femmes ayant un niveau élevé d'exposition solaire résidentielle dans l'enfance. Cette observation intéressante est cohérente avec notre hypothèse d'un comportement potentiellement pro-oxydant de certains anti-oxydants en présence d'exposition aux UV. Cependant, nous ne disposions pas de données complètes sur l'exposition aux UV puisque la cohorte E3N n'a pas collecté d'informations sur l'exposition solaire récréationnelle. Cette modification d'effet potentielle de l'exposition aux UV doit donc être approfondie dans d'autres études prospectives disposant de données sur l'exposition solaire récréationnelle afin de mieux comprendre l'interaction exposition solaire-compléments alimentaires sur le risque de carcinomes cutanés.

Par ailleurs, l'association entre prise de compléments en vitamine A et risque de carcinomes cutanés semblait plus forte chez les participantes ayant une consommation alimentaire élevée en rétinol. Bien que le test d'interaction n'était pas statistiquement significatif au seuil de 5%, cette interaction pourrait suggérer un potentiel effet-seuil du rétinol sur le risque de carcinomes cutanés, de fortes doses de rétinol ayant été associées à une evolution de cancer cutanée in vitro (461). Cette hypothèse semble donc intéressante à approfondir dans de futures études ayant des données sur la dose et la durée d'utilisation des compléments.

4.1.3 Vitamine C

Les études ayant exploré les associations entre la consommation de vitamine C et le risque de carcinomes cutanés ont produit des résultats divergents (459,462,463). En effet, si une étude de la *Nurses' Health Study* a suggéré une association positive entre la consommation alimentaire de vitamine C et le risque de carcinomes cutanés (460), deux études n'ont montré aucune association (462,463), et deux autres ont au contraire suggéré une légère diminution du risque de ces cancers (455,456). De plus, certaines études n'ont pas montré d'association avec la consommation totale (alimentaire et complémentaire) de vitamine C (203,209). Dans notre étude, il n'y avait globalement

pas d'association entre la prise de compléments en vitamine C et le risque de carcinomes cutanés, ce qui est concordant avec les précédentes études menées sur le CSC (462,463). En revanche, plusieurs études ont montré une association positive avec le risque de CBC (460,462), ce qui contraste avec nos résultats principaux mais concorde avec ceux considérant la consommation de compléments en vitamine C en dépendant du temps. L'ensemble des résultats disponibles ne permet donc pas de confirmer au niveau épidémiologique le rôle de chimio-prévention des cancers cutanés qui a été suggéré dans des études expérimentales pour les aliments riches en vitamine C (207–212,226), cette dernière ayant la capacité d'inhiber la croissance et le potentiel métastatique des cancers cutanés chez la souris (464).

4.1.4 Vitamine E

Nos résultats suggèrent des associations positives entre la prise de compléments en vitamine E et le risque de CBC et de CSC. Ces résultats confirment ceux de deux précédentes études sur le CBC ; une étude de cohorte prospective américaine, la *Nurses' Health Study,* menée auprès d'environ 100 000 infirmières américaines (465), et une étude australienne, *The Nambour Skin Cancer trial* (449), ont en effet montré une association positive entre la consommation totale (alimentaire et complémentaire) de vitamine E et le risque de CBC (RR=1,15 ; IC à 95%=1,06-1,26 et RR=2,6 ; IC à 95%=1,1-6,3, respectivement), bien que d'autres études n'aient pas montré d'association (451,466). En revanche, contrairement à notre étude, plusieurs études ne suggèrent aucune association entre la prise de compléments en vitamine E et le risque de CSC (462,463). Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude expérimentale ayant montré que les antioxydants, notamment la vitamine E, pouvaient augmenter le risque de métastase chez les souris atteintes de cancers cutanés et également sur les cellules humaines de la peau (467). Cependant, certaines études expérimentales ont au contraire suggéré un effet préventif de la vitamine E sur le risque de cancers cutanés (468) et décrit des propriétés anti-cancérigènes et photoprotectrices vis-à-vis de la peau (469–471) (472).

Comme pour la vitamine A, nous avons observé que l'association entre la prise de compléments en vitamine E et le risque de cancers cutanés était restreinte aux femmes ayant des niveaux élevés d'exposition solaire résidentielle pendant l'enfance, bien que la p-valeur du test d'interaction était de 0,05. De même que pour les compléments en vitamine A, nos résultats suggèrent que la vitamine E à haute dose pourrait avoir un comportement pro-oxydant dans le contexte d'un niveau élevé d'exposition solaire, et cette hypothèse demande à être testée dans une étude prospective ayant des données sur l'exposition solaire totale collectées au cours du suivi.

4.2 Comment les antioxidants pourraient accélérer l'apparition de cancers ?

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer l'augmentation du risque de carcinomes cutanés associée à l'utilisation de compléments alimentaires en antioxydants. Il a été suggéré que les radicaux libres, également appelés dérivés réactifs de l'oxygène (DRO, en anglais *reactive oxygen species*, ROS), pouvaient à la fois accélérer et retarder l'initiation et la progression du cancer (473). Ces actions contradictoires s'expliquent par les multiples rôles que jouent les DRO dans l'évolution des cellules cancéreuses.

Les agents oxydants sont générés en petite quantité par la chaîne de transport des électrons au niveau de la mitochondrie et par les NADPH oxydases localisées sur la membrane plasmique (**Figure 36**). Les DRO générés à ces endroits spécifiques activent une variété de mécanismes stimulant l'apparition de cancer (augmentation de la prolifération cellulaire, protection contre l'apoptose, augmentation de l'adaptation métabolique) et sont appelés « *tumor-promoting ROS* » (474). À distance de leur site de production, les DRO endommagent des macromolécules, comme l'ADN, l'ARN, les lipides et protéines, et sont toxiques pour la cellule, qu'elle soit normale ou cancéreuse. Comparées aux cellules normales, les cellules cancéreuses génèrent plus de DRO, et nécessitent donc une plus grande capacité antioxydante pour réduire les dommages causés par les DRO distants, permettant ainsi simultanément aux « *tumor-promoting ROS* » de promouvoir la prolifération de la cellule et sa survie (475). Les antioxydants alimentaires contribuent à augmenter les niveaux de glutathion et de thioredoxine, et réduisent ainsi la toxicité des DRO distants, mais n'ont aucun impact sur les DRO générés localement et tumorigènes. Ainsi, Chandel & Tuveson suggèrent que l'apport en antioxydants via l'alimentation ou sous forme de compléments n'aura aucun effet contre le cancer car ceux-ci n'agissent pas à l'endroit même de la cellule où les DRO sont produits (mitochondries) (473). En revanche, les antioxydants s'accumulent à des endroits dispersés de la cellule, fournissant une défense naturelle qui permettra à la cellule cancéreuse de maintenir un niveau élevé d'agents oxydants et de poursuivre sa croissance. D'après Chandel & Tuveson, les thérapies qui augmentent le niveau d'agents oxydants dans les cellules cancéreuses seraient bénéfiques, bien qu'elles soient toxiques autant pour les cellules normales que cancéreuses (473). Par exemple, les radiothérapies et chimiothérapies tuent les cellules cancéreuses en augmentant considérablement les niveaux d'agents oxydants. Au contraire, les thérapies dont l'action est antioxydante stimuleraient davantage les cellules cancéreuses. Ainsi, ces mécanismes pourraient potentiellement expliquer nos résultats d'un effet potentiellement délétère de la consommation de certains micronutriments antioxydants sur le risque de carcinomes cutanés, y compris dans le contexte de niveaux élevés d'exposition solaire, ce facteur environnemental pouvant potentiellement stimuler ces mécanismes délétères.

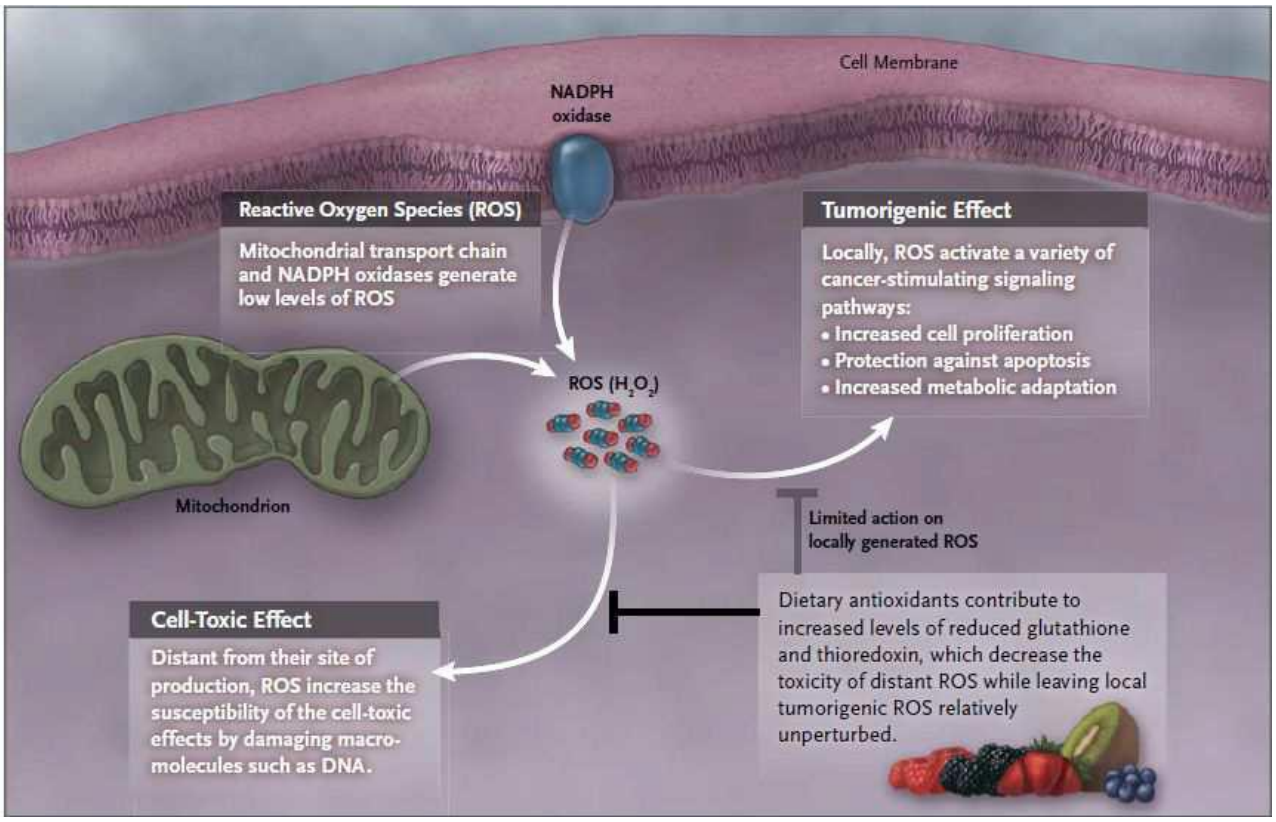


Figure 36 : Effet des antioxydants alimentaires sur les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO)

Source : Chandel & Tuveson 2014 (324)

4.3 Forces et limites de l'étude

4.3.1 Forces

Comme évoqué précédemment dans le chapitre IV (partie 4.3.1, page 154), le design prospectif de la cohorte E3N, qui a permis de récolter des informations sur la consommation de compléments alimentaires avant le diagnostic du cancer, ainsi que la confirmation des cas par compte rendu anatomopathologique (95 % des cas) sont des points forts de notre étude. Nous disposions également de données répétées sur la prise de compléments alimentaires, prises en compte dans nos analyses en dépendant du temps, ainsi que de nombreuses données sur les facteurs de risque de cancers cutanés (facteurs pigmentaires et exposition solaire résidentielle) et d'autres facteurs de confusion potentiels, collectés une à plusieurs fois au cours du suivi. De plus, un questionnaire alimentaire validé nous a permis d'estimer les apports alimentaires des vitamines et d'étudier les associations entre les apports totaux de différents nutriments et le risque de carcinomes cutané. Enfin, la taille importante de l'échantillon d'analyse et la durée de suivi de l'étude nous ont permis de réaliser des analyses par sous-groupes.

4.3.2 Limites

Cependant, notre étude a plusieurs limites qui doivent être soulignées. Tout d'abord, nous n'avions pas d'information sur la durée de consommation des compléments alimentaires, ni sur leur composition précise. Ces éléments sont néanmoins importants à prendre en compte dans l'étude de ces relations. De plus, les consommations alimentaires et complémentaires ont été rapportées dans des questionnaires auto-déclarés, ce qui a pu entrainer des biais de mémoire et impacter nos résultats. En outre, la prise de compléments en multivitamines contenant des doses plus faibles d'une vitamine spécifique peut avoir été sous-déclarée. Par ailleurs, nous ne disposions pas de données sur l'exposition solaire récréationnelle des femmes, bien que nos analyses aient pu être ajustées sur l'exposition solaire résidentielle aux UV dans l'enfance et à l'inclusion. Nous ne pouvons donc pas exclure la présence de facteurs de confusion résiduels. En particulier, étant donné nos résultats suggérant une interaction potentielle entre la prise de certains compléments (vitamines A et E) et l'exposition résidentielle aux UV à un âge jeune sur le risque de carcinomes cutanés, une confirmation de cette interaction avec l'exposition récréationnelle aux UV est nécessaire afin d'approfondir notre compréhension de ces relations. Enfin, comme décrit précédemment (Chapitre IV, partie 4.3.2, page 154), les participantes de la cohorte E3N ont un niveau socio-économique plus élevé et sont globalement plus soucieuses de leur santé que la population des femmes françaises. Une certaine précaution est donc nécessaire à l'interprétation et l'extrapolation de ces résultats.

5. Conclusion

Nous avons observé une augmentation du risque de carcinomes cutanés, en particulier de CBC, associée à la consommation de compléments en vitamine A, ainsi qu'une augmentation des risques de CBC et CSC associée à la consommation de compléments en vitamine E. En revanche, bien qu'il n'y avait pas d'association entre la consommation de compléments en bêta-carotène et le risque de CBC, nous avons observé une augmentation du risque de CSC associée à la consommation de compléments en bêta-carotène. Aucune association n'a été observée entre la consommation de compléments en vitamine C et le risque de carcinomes cutanés. Néanmoins, nous avons observé une association positive entre les compléments alimentaires en bêta-carotène et vitamines A et E et le risque de carcinomes cutanés lorsque nous avons considéré la consommation des compléments en dépendant du temps.

Globalement, nos résultats suggèrent donc un effet potentiellement délétère de la prise de compléments alimentaires en antioxydants sur le risque de carcinomes cutanés. Ils montrent également que les associations avec les compléments en vitamines A et E étaient restreintes aux femmes ayant des niveaux d'exposition résidentielle aux UV élevés dans l'enfance. Ces dernières observations, que cette étude est la première à rapporter, sont à confirmer dans des études prospectives de grande taille

disposant de données sur l'exposition solaire récréationnelle, afin de prendre en compte l'exposition solaire totale.

Par ailleurs, dans le but de mieux comprendre les associations complexes entre la consommation de compléments alimentaires riches en antioxydants et le risque de cancers cutanés, les études futures sur ce sujet devraient prendre en compte la durée de consommation ainsi que les doses contenues dans les différents compléments afin d'approfondir ces liens et étudier une potentielle relation dose-effet de ces compléments avec le risque de cancers cutanés.

CHAPITRE V : CONSOMMATION D'AGRUMES ET RISQUE DE CANCERS CUTANES DANS LA COHORTE EPIC

1. CONTEXTE

Les fruits et légumes sont les aliments les plus consommés et reconnus pour leurs propriétés indispensables à la santé de nos organismes. Depuis toujours, les régimes riches en fruits et légumes ont tenu une place importante dans les recommandations nutritionnelles, grâce à leurs concentrations en vitamines, en minéraux, mais aussi plus récemment grâce aux biomolécules des végétaux de plus en plus étudiés comme les antioxydants. Les fruits et légumes sont également riches en fibres alimentaires, essentielles au bon transit intestinal. Parmi les fruits, les agrumes, appartenant aux genres *Citrus* et à la famille des Rutacées (476), sont les plus consommés au monde et les plus étudiés (477). Les agrumes sont réputés pour leurs propriétés bénéfiques sur la santé (478). En effet, ils contiennent des vitamines, en particulier de la vitamine C, des flavonoïdes permettant de réduire les risques de problèmes cardiovasculaires (479) et ayant des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (480). Il est bien établi qu'une alimentation riche en agrumes, contenant notamment des oranges, des mandarines, des clémentines, des pamplemousses, des citrons, réduit le risque de maladies cardiovasculaires (479), de diabète (481) et de plusieurs types de cancers (479). En effet, plusieurs méta-analyses ont suggéré un rôle protecteur de la consommation d'agrumes sur la survenue de cancers (479,482–484).

Toutefois, un nombre très limité d'études épidémiologiques a examiné la relation entre la consommation d'agrumes et le risque de cancers cutanés. En 2003, Feskanich et ses collègues ont mis en évidence un risque accru de mélanome chez les femmes qui avaient un apport élevé en vitamine C alimentaire dans les cohortes américaines NHS (1984–1998) et NHS II (1991–1999)(198). Plus particulièrement, les auteurs ont rapporté que les femmes qui consommaient une portion de jus d'orange par jour avaient 1,61 fois plus de risque de développer un mélanome que celles qui n'en consommaient pas. En revanche, aucune association n'a été trouvée avec la prise de compléments en vitamine C. Comme indiqué précédemment dans l'Introduction (Chapitre I, partie 4.1.2, page 79), depuis lors, les cohortes américaines NHS et HPFS ont rapporté une augmentation du risque de mélanome (485) et de carcinomes cutanés (486) associée à la consommation d'agrumes, chez les femmes (infirmières) et chez les hommes (professionnels de santé). En outre, l'étude de la WHI a récemment mis en évidence un risque de mélanome associé à la consommation de jus d'agrumes chez les femmes ménopausées (250).

Ces associations sont plausibles biologiquement, étant donné le caractère phototoxique et photocarcinogène des furocoumarines, contenus en grande quantité dans les agrumes. Les furocoumarines ont la capacité de se fixer sur l'ADN en présence d'un rayonnement UV (487), modifiant alors sa structure, ce qui empêche sa réplication et donc la prolifération des cellules (488). Ce phénomène a été utilisé dans le but de traiter certaines maladies de peau comme le psoriasis et le

vitiligo (489,490), qui se caractérisent respectivement par des lésions rouges desquamantes et une dépigmentation de la peau. La PUVAthérapie a été utilisée depuis des décennies pour traiter le psoriasis, de même que certains cancers, comme par exemple les lymphomes cutanés (491). En revanche, si la PUVAthérapie est utilisée pour traiter les maladies de peau, elle se révèle aussi problématique chez des personnes saines exposées à des furocoumarines et aux UV. En effet, une telle exposition peut entraîner dans les 24 heures suivant le traitement des dermatites, parfois graves, telles que des brûlures, des gonflements ou une hyperpigmentation de la peau (492). Ces phénomènes de phototoxicité peuvent aussi bien se produire suite à un contact cutané (493) que suite à l'ingestion de furocoumarines présentes dans certaines plantes (494). Il a également été démontré que les psoralènes et les furocoumarines pouvaient interagir avec les rayonnements UV pour stimuler la prolifération de cellules de mélanome (495), et que la PUVAthérapie augmentait le risque de mélanome et de carcinomes cutanés à long terme (262,496,497). En outre, plusieurs études de cas (498,499) ainsi qu'une étude de cohorte prospective (500) ont établi un lien entre la PUVAthérapie et un risque accru de cancers cutanés.

Étant donné le potentiel photo-sensibilisant et cancérigène des furocoumarines et leurs effets connus sur la peau, et compte tenu des associations intrigantes décrites récemment entre la consommation d'agrumes et le risque de cancer de la peau dans les cohortes américaines, il est crucial de mieux comprendre les relations entre la consommation des aliments riches en furocoumarine et le risque de cancers cutanés.

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude était d'évaluer les associations entre la consommation d'agrumes et le risque de cancer cutanés dans la cohorte prospective EPIC. Nous avons également cherché à explorer ces associations selon le niveau d'expositon solaire et les éventuelles divergences selon les caractéristiques des tumeurs.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Populations d'analyse

Les données de la cohorte EPIC ont été utilisées pour cette étude. Comme présenté dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 2.1, page 111), cette étude regroupe ~520 000 volontaires issus de 10 pays européens et inclus entre 1990 et 2008. Au total, la cohorte EPIC était constituée de 14 580 cas de cancers cutanés incidents, dont 2545 cas de mélanome, 9035 cas de CBC, 2027 cas de CSC, et 973 cas non-spécifiés. Dans la cohorte EPIC, les cas de cancer cutanés ont été principalement identifiés par les registres de cancers nationaux ou hospitaliers pour 62 % des cas (mélanome : 46 % ; CBC : 69 % ; CSC : 51 %) et par les données des registres d'anatomopathologie pour 34 % des cas (mélanome : 46 % ; CBC : 27 % ; CSC : 48 %), et une petite proportion de cas (4 %) a été identifiée à partir des registres d'admission et de sortie des hôpitaux ou des registres de mortalité nationaux/régionaux.

Toutefois, même si les cas de mélanome sont généralement collectés avec précision, les carcinomes cutanés ne sont souvent pas inclus dans les registres du cancer, ou les dossiers concernant ces cancers sont souvent incomplets dans de nombreux pays car la plupart des cas de carcinomes sont traités avec succès par chirurgie ou ablation. Ainsi, l'incidence des carcinomes cutanés est probablement sous-estimée dans la cohorte EPIC.

Parmi les 521 448 participants de la cohorte EPIC, nous avons d'abord exclu les participants avec un cancer prévalent, y compris ceux avec un carcinome cutané, et ceux avec des données manquantes sur la date du diagnostic et les informations de suivi (n=29 456), ceux avec des informations manquantes sur les facteurs liés au mode de vie (n=6 259) et ceux ayant des valeurs extrêmes de l'apport énergétique (<1 et >99 percentiles de la distribution) (n=9 573). La consommation totale d'agrumes étant la variable d'exposition principale pour cette étude, et afin de mener des analyses séparées pour les agrumes fruits frais et jus et d'ajuster mutuellement nos modèles, nous avons en outre exclu les participants des centres ne disposant pas à la fois des données sur la consommation d'agrumes fruits frais et jus (n=206 048, incluant la France (n=67 403), le Royaume-Uni (n=75 416), la Norvège (n=33 975), Naples (n=4 953) et Umea (n=24 301)). Au final, un total de 270 112 participants a été retenu pour cette étude.

2.2 Consommation d'agrumes

Comme décrit plus haut dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 2.3, page 116), les données alimentaires ont été recueillies à l'inclusion à l'aide de questionnaires validés propres à chaque pays pour refléter les habitudes alimentaires locales. Ces questionnaires alimentaires ont évalué les apports de plus de 200 types d'aliments et catégories d'aliments sur les 12 derniers mois. Dans le cadre de l'objectif de cette étude, les groupes d'aliments analysés étaient les agrumes (fruits frais et jus) ; ces groupes ont été analysés globalement, car nous ne disposons pas d'informations sur le type d'agrumes dans la cohorte. Nous avons calculé la consommation totale d'agrumes en additionnant la consommation d'agrumes fruit frais et jus d'agrumes. La consommation d'agrumes était estimée en grammes et a été catégorisée par les quartiles de consommation.

2.3 Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion ont été décrites selon le quartile de consommation d'agrumes et selon le pays.

Les associations entre la consommation d'agrumes et le risque de tous cancers cutanés, de mélanome, de CBC et de CSC ont été évaluées dans la cohorte EPIC en utilisant des modèles de régression à risques proportionnels de Cox avec l'âge en échelle de temps. Nous avons tout d'abord évalué la relation entre la consommation totale d'agrumes et le risque de cancers cutanés, puis nous avons évalué les associations séparément pour les agrumes fruits frais et jus d'agrumes.

Plusieurs modèles ont été construits en prenant en compte des facteurs de confusion potentiels tels que le mode de vie et les facteurs nutritionnels, qui ont été sélectionnés selon les travaux publiés précédemment (405,501,502). Comme décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 4.2.1, pages 123-124), les modèles étaient tout d'abord stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement (Modèle 1), puis ajustés sur un ensemble de facteurs disponibles dans chaque centre (Modèle 2) : l'IMC, le niveau d'éducation, le statut tabagique, la consommation d'alcool à l'inclusion, l'activité physique et l'énergie totale. Le troisième modèle était ajusté, en plus des facteurs inclus dans le Modèle 2, sur la consommation totale de légumes, la consommation de fruits et de jus autres que les agrumes et la consommation de café pour les analyses sur **la consommation totale d'agrumes** (Modèle 3). Ce dernier modèle incluait ensuite différents facteurs selon le type d'exposition aux agrumes : sur la base du Modèle 2, les analyses portant sur **la consommation d'agrumes fruits frais** étaient additionnellement ajustées sur la consommation totale de légumes, la consommation de fruits autres que les agrumes, la consommation de jus d'agrumes et la consommation de café. Toujours sur la base du Modèle 2, **les analyses portant sur les jus d'agrumes** étaient ajustées, en outre, sur la consommation totale de légumes, la consommation de fruits, la consommation de jus autres que les jus d'agrumes et la consommation de café.

Etant donné que la consommation d'agrumes diffère d'un pays européen à un autre, les analyses ont été reproduites séparément au sein de chaque pays en utilisant d'abord des terciles de consommation spécifiques à chaque pays, et en ensuite en utilisant des terciles de consommation dans l'ensemble de la population pour chaque exposition. Les résultats étaient similaires entre les deux approches. Etant donné que la consommation de jus d'agrumes était très faible chez les participants issus de la cohorte de Grèce comparée aux autres cohortes, les terciles de consommation spécifiques à chaque pays ont été utilisés dans nos analyses principales. Pour cette raison, les résultats provenant de la seconde approche sont présentés en Annexe. Des analyses de sensibilité ont été effectuées avec un Modèle 4 ajoutant au Modèle 3 le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été, utilisé comme approximation de l'exposition récréationnelle aux UV.

Par ailleurs, nous avons effectué des analyses stratifiées par sexe. Nous avons également testé les interactions potentielles entre la consommation d'agrumes et le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été en utilisant le test de Wald.

En outre, les associations entre la consommation d'agrumes et le risque de cancers cutané ont été analysées selon le type histologique, pour le mélanome, et la localisation de la tumeur avec des modèles à risques compétitifs. L'hétérogénéité des effets selon le type de cancers cutanés, le pays, le sexe, le type et le site de la tumeur a été évaluée par la statistique du Chi-2 afin de comparer les estimations par strate.

Enfin, des analyses de sensibilité ont été effectuées pour l'association entre les agrumes fruits frais et le risque de cancers cutanés en gardant tous les participants de l'étude dans les analyses, y compris ceux des centres ne disposant pas de données sur la consommation de jus d'agrumes.

Pour toutes les covariables catégorielles, en cas de valeurs manquantes chez les participants, une catégorie "manquante" a été introduite dans le modèle. Nous ne disposions pas d'informations manquantes sur les covariables en continu.

3. RESULTATS

3.1 Description de la population d'étude

Après 13,7 ans de suivi, 8 448 cas de cancers cutanés (mélanome : n=1 371 ; CBC : n=5 604 ; CSC : n=1165, type inconnu : n=306) ont été identifiés parmi les 270 112 participants inclus dans cette analyse. La consommation moyenne d'agrumes totaux (fruits frais et jus) dans la cohorte était de 90,9 g/jour dans cette étude. La consommation variait selon les centres, elle était la plus forte dans les pays d'Europe du Sud, avec respectivement 115,8 g/jour en Espagne, 110,9 g/jour en Italie et 99,7 g/jour en Grèce ; et la plus faible au Danemark, avec 64,5 g/jour. Les caractéristiques des participants étaient variables selon les pays (**Tableau 26**).

Par rapport aux participants ayant une faible consommation d'agrumes, les participants ayant une consommation élevée d'agrumes étaient généralement plus jeunes, plus éduqués, étaient plus souvent des femmes et déclaraient avoir pratiqué davantage d'activité physique (**Tableau 27**). Ils déclaraient avoir consommé davantage de légumes, de fruits autres que les agrumes, de jus autres que les jus d'agrumes ainsi qu'une plus grande quantité d'énergie totale que ceux ayant une faible consommation d'agrumes. En revanche, ils étaient moins susceptibles d'être fumeur et avaient une consommation plus faible d'alcool et de café.

Tableau 26 : Caractéristiques générales des participants par pays, cohorte EPIC (n=476 160)

						Consommation d'agrumes à l'inclusion		
	Taille de la cohorte	Âge moyen au recrutement (SD)	Période de recrutement	Durée moyenne de suivi en années (SD)	Femmes (%)	Agrumes (fruits frais et jus) (g/jour)	Agrumes fruits frais (g/jour)	Jus d'agrumes (g/jour)
Ensemble des cohortes disposant de données sur la consommation d'agrumes fruit frait et jus	270 112	52,3 (9,3)	1991-1999	13,7 (4,3)	60,3	90,9 (97,2)	56,3 (71,8)	34,6 (69,2)
Italie	39 592	50,5 (7,9)	1992-1998	13,9 (3,3)	64,5	110,9 (102,9)	84,7 (83,0)	26,1 (52,4)
Espagne	39 989	49,2 (8,0)	1992-1996	15,8 (3,2)	62,2	115,8 (113,3)	99,0 (104,4)	16,3 (47,4)
Pays-Bas	36 539	48,9 (11,9)	1994-1996	14,3 (3,3)	73,7	92,0 (76,5)	46,4 (40,4)	45,6 (59,4)
Allemagne	48 557	50,5 (8,5)	1994-1998	10,4 (3,2)	56,4	82,4 (106,5)	19,8 (19,3)	62,6 (102,6)
Danemark	55 014	56,6 (4,3)	1993-1997	14,4 (4,3)	52,2	64,5 (75,7)	35,0 (47,3)	29,6 (53,1)
Grèce	26 048	53,1 (12,6)	1993-1999	10,8 (3,6)	58,5	99,7 (88,6)	95,6 (88,3)	4,1 (1,8)
Suède	24 373	57,9 (7,5)	1991-1996	16,4 (5,6)	57,9	83,6 (100,9)	33,2 (35,3)	50,5 (92,4)
France	67 403	52,7 (6,6)	1993-1997	12,8 (3,5)	100	-	37,8 (40,5)	-
Royaume-Uni	75 416	51,6 (11,1)	1993-2001	14,7 (4,00)	69,7	-	43,2 (54,9)	-
Norvège	33 975	48,3 (4,3)	1998	13,3 (2,5)	100	-	26,1 (37,0)	-
Naples	4 953	50,5 (7,3)	1993-1997	15,0 (2,6)	100	-	87,8 (62,2)	-
Umea	24 301	47,7 (8,1)	1992-1996	16,5 (4,3)	50,5	-	51,3 (58,2)	-
Tous pays	476 160	52,0 (8,5)	1991-2001	13,8 (4,1)	70,1	-	49,5 (63,7)	-

Tableau 27 : Caractéristiques de la population d'étude selon les quartiles de consommation d'agrumes (fruits frais et jus), cohorte EPIC (n=270 112)

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
Participants (n)	67 527	67 603	67 454	67 528
Moyenne de consommation d'agrumes	10,83 (7,72)	44,20 (11,0)	90,90 (15,9)	217,5 (112,7)
Femmes (%)	50,3	59,9	65,0	65,9
Âge moyen au recrutement (années) (SD)	53,5 (8,8)	52,1 (9,4)	52,0 (9,6)	51,7 (9,3)
IMC (kg/m^2) (%)				
<18,5	1,0	0,8	0,6	0,6
18,5-24,9	39,8	41,6	40,0	38,8
25-29,9	41,8	40,7	40,8	41,8
≥30	17,4	16,9	18,6	18,8
Niveau d'éducation (%)				
Pas d'études/primaire	43,0	37,2	41,6	41,7
École technique /niveau secondaire	38,8	40,8	38,3	37,2
Niveau supérieur (incl. diplôme d'université)	17,9	21,8	19,8	20,8
Manquant	0,3	0,2	0,3	0,3
Statut tabagique (%)				
Non-fumeur	35,8	43,6	47,9	48,8
Ex-fumeur	28,8	28,7	26,8	26,4
Fumeur	35,0	27,0	24,4	24,0
Manquant	0,4	0,6	0,9	0,8
Consommation d'alcool, g/jour (%)				
Non-consommateurs	13,0	12,4	14,8	17,6
>0-2,09	14,2	16,3	18,1	17,8
2,10-7,14	16,5	18,5	18,6	18,6
7,15-17,30	22,4	23,6	22,5	21,4
>17,31	33,9	29,2	25,9	24,6

Tableau 27 : Caractéristiques de la population d'étude selon les quartiles de consommation d'agrumes (fruits frais et jus), cohorte EPIC (n=270 112)

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
Activité physique (%)				
Inactif	20,8	19,4	16,6	16,2
Modérément inactif	30,6	27,4	25,4	25,4
Modérément actif	38,2	41,0	45,0	45,9
Actif	8,87	10,0	11,0	10,9
Manquant	1,57	2,3	2,0	1,6
Consommation alimentaire				
Energie (kcal / jour)	2085,4 (632,2)	2097,71 (619,9)	2142,46 (623,3)	2259,5 (659,2)
Café (g/ jour)	535,25 (475,6)	428,30 (402,8)	358,47 (370,3)	320,0 (342,0)
Légumes (g/ jour)	159,24 (115,9)	181,14 (128,5)	215,99 (151,5)	225,5 (166,5)
Jus d'agrumes (g/ jour)	3,12 (4,4)	13,10 (15,0)	28,27 (32,9)	93,9 (113,1)
Agrumes fruit frais (g/ jour)	7,71 (6,6)	31,10 (16,4)	62,62 (33,0)	123,6 (108,0)
Fruits autre qu'agrumes (g/ jour)	113,42 (113,6)	153,50 (105,7)	201,02 (120,2)	248,3 (172,4)
Jus autre que jus d'agrumes (g/ jour)	18,71 (74,1)	28,99 (75,9)	32,17 (75,2)	45,6 (108,3)

3.2 Consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés

3.2.1 Principaux résultats

Les résultats des analyses de survie réalisées sur l'ensemble de la population d'étude sont présentés dans les **Tableaux 28-30**.

La consommation d'agrumes (fruits frais et jus) était linéairement et positivement associée au risque de cancers cutanés (HR=1,10, IC à 95%=1,03-1,18 pour le quartile 4 vs. 1, P-tendance=0,001), en particulier avec le CBC (HR=1,11, IC à 95%=1,02-1,20, P-tendance=0,007) et le CSC (HR=1,23, IC à 95%=1,04-1,47, P-tendance=0,01). En revanche, nous n'avons trouvé aucune association avec le mélanome (HR=0,98, IC à 95%=0,83-1,15, P-tendance=0,96), bien qu'il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les types de cancers cutanés (P-hétérogénéité=0,14) (**Tableau 28**).

Nos résultats séparés par type d'agrumes suggèrent que la consommation d'agrumes fruit frais était positivement associée au risque de cancers cutanés (HR=1,08, IC à 95%=1,01-1,16 pour le quartile 4 vs. 1, P-tendance =0,01), en particulier avec le mélanome (HR=1,23, IC à 95%=1,02-1,48, P-tendance =0,01) (**Tableau 29**). Toutefois, bien que nous ayons constaté des associations linéaires et positives entre la consommation d'agrumes fruit et le risque de CBC et de CSC dans le modèle ajusté sur l'âge (CBC : HR=1,33, IC à 95%=1,10-1,60, P-tendance =0,003 et CSC : HR=1,10, IC à 95%=1,01-1,19, P-tendance =0,01), les associations n'étaient plus statistiquement significatives dans le modèle ajusté sur tous les facteurs (CBC : P-tendance=0,37 et CSC : P-tendance=0,10) ; là encore, aucune hétérogénéité n'était détectée entre les types de cancers cutanés (P-hétérogénéité=0,21). En revanche, l'association était positive et statistiquement significative dans le quartile le plus élevé de consommation pour le risque de CSC (HR=1,26, IC à 95%=1,03-1,54 pour le quartile 4 vs. 1).

La consommation de jus d'agrumes était linéairement et positivement associée au risque de cancers cutanés (HR=1,08, IC à 95%=1,01-1,16 pour le quartile 4 vs. 1, P-tendance =0,004), en particulier pour le CBC (HR=1,10, IC à 95%=1,01-1,19, P-tendance =0,008) et le CSC (HR=1,23, IC à 95%=1,05-1,44, P-tendance=0,004), mais pas avec le mélanome (HR=0,92, IC à 95%= 0,78-1,08, P-tendance=0,31) (P-hétérogénéité=0,02)(**Tableau 30**).

L'ensemble de ces résultats restait similaire après ajustement sur le nombre d'heures d'activité physique en extérieur en été, utilisé comme proxy de l'exposition solaire (résultats non présentés).

Tableau 28 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes (fruits frais et jus) et risque de cancers cutanés, cohorte EPIC (n=270 112)

	Consommation totale d'agrumes				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-tendance
Nombre de participants	67 527	67 603	67 454	67 528	
Moyenne de consommation (g/jour)	10,8	44,2	90,9	217,5	
Cancers cutanés					
Nombre de cas	2,586	2 119	1 955	1 788	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,11 (1,05-1,18)	1,17 (1,10-1,25)	1,17 (1,10-1,24)	<,0001
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,08 (1,02-1,15)	1,13 (1,06-1,20)	1,12 (1,05-1,19)	0,0001
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,07 (1,01-1,13)	1,11 (1,04-1,19)	1,10 (1,03-1,18)	0,001
Mélanome					
Nombre de cas	395	340	323	313	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,01 (0,87-1,17)	1,09 (0,94-1,27)	1,04 (0,89-1,21)	0,44
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,98 (0,85-1,14)	1,05 (0,90-1,23)	1,00 (0,85-1,17)	0,78
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,97 (0,83-1,13)	1,03 (0,88-1,21)	0,98 (0,83-1,15)	0,96
CBC					
Nombre de cas	1,797	1 416	1 290	1 101	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,12 (1,05-1,21)	1,17 (1,09-1,26)	1,17 (1,08-1,27)	<,0001
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,09 (1,01-1,17)	1,12 (1,05-1,21)	1,12 (1,03-1,21)	0,001
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,08 (1,00-1,16)	1,11 (1,03-1,20)	1,11 (1,02-1,20)	0,007
CSC					
Nombre de cas	312	282	262	309	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,14 (0,97-1,34)	1,21 (1,02-1,44)	1,28 (1,09-1,51)	0,002
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,12 (0,95-1,32)	1,18 (1,00-1,41)	1,25 (1,06-1,48)	0,007
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,11 (0,94-1,31)	1,17 (0,98-1,39)	1,23 (1,04-1,47)	0,01

[1]Modèle 1: modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement.

[2]Modèle 2 : modèle 1 avec ajustement supplémentaire sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'énergie totale.

[2]Modèle 3 : modèle 2 avec ajustement supplémentaire sur la consommation totale de légumes, la consommation de fruits autres que les agrumes, la consommation totale de jus ainsi que la consommation de café. La P value du test d'hétérogénéité pour la consommation totale d'agrumes entre les différents types de cancers cutanés était de 0,14.

Tableau 29 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes fruits frais et risque de cancers cutanés, cohorte EPIC (n=270 112)

	Consommation d'agrumes fruits frais				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-tendance
Nombre de participants	67 297	67 756	67 531	67 528	
Moyenne de consommation (g/jour)	4,4	20,2	52,8	147,5	
Cancers cutanés					
Nombre de cas	2 540	1 968	2 126	1 814	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,08 (1,02-1,15)	1,14 (1,07-1,21)	1,15 (1,08-1,23)	<,0001
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,04 (0,98-1,11)	1,10 (1,04-1,17)	1,12 (1,04-1,19)	0,0003
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,03 (0,97-1,09)	1,07 (1,01-1,15)	1,08 (1,01-1,16)	0,01
Mélanome					
Nombre de cas	360	359	364	288	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,07 (0,92-1,24)	1,20 (1,03-1,39)	1,27 (1,07-1,51)	0,002
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,04 (0,90-1,21)	1,16 (1,00-1,36)	1,24 (1,04-1,47)	0,007
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,05 (0,90-1,22)	1,17 (0,99-1,37)	1,23 (1,02-1,48)	0,01
CBC					
Nombre de cas	1 817	1 213	1 372	1 202	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,06 (0,98-1,14)	1,13 (1,05-1,21)	1,10 (1,01-1,19)	0,003
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,01 (0,94-1,09)	1,09 (1,01-1,17)	1,06 (0,97-1,15)	0,06
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,99 (0,92-1,07)	1,05 (0,98-1,14)	1,02 (0,94-1,11)	0,37
CSC					
Nombre de cas	282	332	297	254	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,24 (1,05-1,46)	1,11 (0,93-1,31)	1,33 (1,10-1,60)	0,01
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,22 (1,03-1,43)	1,08 (0,91-1,29)	1,30 (1,08-1,57)	0,03
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,18 (1,00-1,40)	1,05 (0,88-1,25)	1,26 (1,03-1,54)	0,10

[1]Modèle 1: modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement.

[2]Modèle 2 : modèle 1 avec ajustement supplémentaire sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'énergie totale.

[2]Modèle 3 : modèle 2 avec ajustement supplémentaire sur la consommation totale de légumes, la consommation de fruits autres que les agrumes, la consommation de jus d'agrumes ainsi que la consommation de café. La P value du test d'hétérogénéité pour la consommation d'agrumes fruits frais entre les différents types de cancers cutanés était de 0,21.

Tableau 30 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de jus d'agrumes et risque de cancers cutanés, cohorte EPIC (n=270 112)

	Consommation de jus d'agrumes				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-tendance
Nombre de participants	67 364	67 692	67 268	67 788	
Moyenne de consommation (g/jour)	0,01	2,8	17,6	117,7	
Cancers cutanés					
Nombre de cas	2 089	1 725	2 154	2 480	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,03 (0,96-1,10)	1,10 (1,03-1,17)	1,16 (1,09-1,23)	<,0001
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,99 (0,93-1,06)	1,04 (0,98-1,12)	1,09 (1,02-1,16)	0,002
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,99 (0,92-1,06)	1,04 (0,97-1,11)	1,08 (1,02-1,16)	0,004
Mélanome					
Nombre de cas	395	255	349	372	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,04 (0,87-1,23)	1,07 (0,92-1,26)	0,96 (0,83-1,12)	0,64
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,01 (0,85-1,20)	1,03 (0,88-1,21)	0,92 (0,79-1,07)	0,30
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,01 (0,84-1,21)	1,03 (0,87-1,22)	0,92 (0,78-1,08)	0,31
CBC					
Nombre de cas	1 244	1 225	1 501	1 634	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,03 (0,95-1,12)	1,10 (1,02-1,20)	1,19 (1,10-1,29)	<,0001
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,99 (0,91-1,07)	1,04 (0,96-1,13)	1,11 (1,02-1,20)	0,004
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,99 (0,91-1,07)	1,04 (0,95-1,13)	1,10 (1,01-1,19)	0,008
CSC					
Nombre de cas	362	179	237	387	
HR (IC à 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,01 (0,84-1,22)	1,20 (1,00-1,43)	1,29 (1,11-1,50)	0,0004
HR (IC à 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,98 (0,81-1,19)	1,16 (0,97-1,39)	1,25 (1,07-1,46)	0,001
HR (IC à 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,95 (0,78-1,16)	1,11 (0,92-1,35)	1,23 (1,05-1,44)	0,004

[1]Modèle 1: modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement.

[2]Modèle 2 : modèle 1 avec ajustement supplémentaire sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'énergie totale.

[2]Modèle 3 : modèle 2 avec ajustement supplémentaire sur la consommation totale de légumes, la consommation totale de fruits, la consommation de jus autres que les agrumes ainsi que la consommation de café. La P value du test d'hétérogénéité pour la consommation de jus d'agrumes entre les différents types de cancers cutanés était de 0,02.

3.2.2 Analyses stratifiées

Nous avons réalisé plusieurs analyses en sous-groupes et avons tout d'abord étudié l'interaction potentielle entre la consommation d'agrumes et le nombre d'heures d'activité physique en extérieur en été, en relation avec les cancers cutanés. Bien que nous n'ayons pas trouvé d'interaction statistiquement significative, les associations positives entre la consommation d'agrumes et le CSC semblaient être plus fortes chez les participants ayant un nombre plus élevé d'heures d'activité physique à l'extérieur en été (P-interaction étaient > 0,05) (**Tableau 31**).

Bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée entre les pays concernant la relation entre la consommation d'agrumes (fruits frais et jus) et le risque de cancers cutanés, nos résultats stratifiés par pays suggèrent que la consommation d'agrumes était associée à un risque accru de cancers cutanés, en particulier avec les carcinomes cutanés, uniquement dans la cohorte danoise. Cependant, les associations n'étaient pas statistiquement significatives dans les autres pays de la cohorte EPIC (**Tableau 32**). Il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les pays pour des résultats distincts par type de cancer cutané (mélanome, CBC et CSC), ni pour les consommations d'agrumes fruits frais, ni pour la consommation de jus d'agrumes (tous les P-hétérogénéité >0,27). Lorsque nous avons mené les analyses par pays en utilisant des seuils de consommation absolus, c'est-à-dire en utilisant des terciles de consommation dans l'ensemble de la population pour chaque exposition, les résultats étaient similaires à l'approche utilisant les terciles de consommation par centre (**Annexe 9**).

Nos résultats séparés chez les femmes et les hommes suggèrent qu'il n'y a pas d'hétérogénéité concernant la relation entre la consommation d'agrumes (totaux, fruits et jus) et le risque de cancers cutanés (**Annexes 10-12**).

Dans les analyses par site, les associations positives entre la consommation totale d'agrumes, en particulier d'agrumes fruits frais, et le risque de CBC semblaient être plus fortes pour les tumeurs localisées sur le tronc par rapport à celles sur la tête, le cou et les extrémités (P-hétérogénéité =0,04 et 0,02, respectivement) (**Tableau 33**); cependant, aucune hétérogénéité n'a été détectée entre les localisations pour le mélanome et le CSC, ni entre les types histologiques de mélanome (**Tableau 34**).

3.2.3 Analyses de sensibilité

Lorsque nous avons réintégré les participants des centres n'ayant pas de données sur la consommation de jus d'agrumes dans nos analyses (échantillon total de l'étude : n=476 160), les associations entre la consommation d'agrumes et le risque de cancers cutanés, en particulier de CBC et CSC sont restées similaires, bien que légèrement réduites par rapport aux analyses portant sur les 270 112 participants ; en revanche, les associations positives avec le risque de mélanome n'étaient plus significatives (**Annexe 13**).

Tableau 31 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés selon le nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été, cohorte EPIC (n=264 507)[1]

	Consommation totale d'agrumes					
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	$P_{-tendance}$	*P-int*
Cancers cutanés						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	1,06 (0,97-1,15)	1,14 (1,04-1,25)	1,10 (1,00-1,21)	0,02	
≥10 heures	1 [Référence]	1,09 (1,00-1,18)	1,08 (0,99-1,18)	1,10 (1,00-1,21)	0,05	0,56
Mélanome						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	0,99 (0,80-1,22)	1,04 (0,83-1,31)	1,00 (0,79-1,27)	0,86	
≥10 heures	1 [Référence]	0,94 (0,76-1,18)	1,00 (0,79-1,26)	0,96 (0,75-1,22)	0,84	0,98
CBC						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	1,06 (0,96-1,18)	1,16 (1,04-1,29)	1,14 (1,01-1,28)	0,008	
≥10 heures	1 [Référence]	1,09 (0,99-1,22)	1,06 (0,96-1,19)	1,07 (0,95-1,20)	0,28	0,65
CSC						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	1,01 (0,80-1,27)	1,06 (0,83-1,36)	1,06 (0,83-1,35)	0,58	
≥10 heures	1 [Référence]	1,28 (0,99-1,64)	1,29 (0,99-1,68)	**1,46 (1,12-1,89)**	**0,008**	**0,14**
	Consommation d'agrumes fruits frais					
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	$P_{-tendance}$	*P-int*
Cancers cutanés						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	1,02 (0,93-1,11)	1,04 (0,95-1,14)	1,11 (1,00-1,23)	0,05	
≥10 heures	1 [Référence]	1,04 (0,95-1,13)	1,11 (1,02-1,22)	1,05 (0,95-1,17)	0,11	0,34
Mélanome						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	0,95 (0,76-1,19)	1,09 (0,87-1,37)	1,19 (0,84-1,55)	0,16	
≥10 heures	1 [Référence]	1,12 (0,90-1,40)	1,21 (0,95-1,53)	1,26 (0,96-1,65)	0,08	0,65
CBC						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						

Tableau 31 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés selon le nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été, cohorte EPIC (n=264 507)[1]

Consommation totale d'agrumes						
<10 heures	1 [Référence]	1,00 (0,90-1,12)	1,04 (0,94-1,16)	1,09 (0,96-1,23)	0,16	
≥10 heures	1 [Référence]	0,99 (0,89-1,10)	1,09 (0,98-1,21)	0,97 (0,86-1,09)	0,80	0,43
CSC						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	1,17 (0,93-1,46)	0,97 (0,76-1,26)	1,18 (0,89-1,58)	0,52	
≥10 heures	1 [Référence]	1,22 (0,95-1,57)	1,08 (0,83-1,41)	1,34 (1,00-1,80)	0,13	0,60
Consommation de jus d'agrumes						
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	$P_{-tendance}$	*P-int*
Cancers cutanés						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	1,00 (0,91-1,10)	1,03 (0,93-1,13)	1,08 (0,99-1,18)	0,07	
≥10 heures	1 [Référence]	0,98 (0,89-1,08)	1,05 (0,95-1,15)	1,08 (0,99-1,19)	0,03	0,76
Mélanome						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	1,10 (0,87-1,41)	1,01 (0,79-1,28)	0,89 (0,72-1,12)	0,26	
≥10 heures	1 [Référence]	0,93 (0,71-1,22)	1,04 (0,81-1,34)	0,95 (0,75-1,21)	0,83	0,36
CBC						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	0,99 (0,89-1,12)	1,05 (0,93-1,18)	1,11 (0,99-1,25)	0,03	
≥10 heures	1 [Référence]	0,99 (0,87-1,11)	1,02 (0,91-1,15)	1,08 (0,97-1,22)	0,10	0,96
CSC						
Nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été						
<10 heures	1 [Référence]	0,95 (0,73-1,25)	1,06 (0,80-1,39)	1,18 (0,95-1,47)	0,10	
≥10 heures	1 [Référence]	0,97 (0,72-1,30)	1,23 (0,93-1,62)	**1,25 (0,98-1,59)**	**0,03**	0,73

[1]Stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement et ajusté sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'énergie totale, la consommation totale de légumes, la consommation de fruits autres que les agrumes, la consommation de jus autre que les jus d'agrumes ainsi que la consommation de café. 5605 participants ayant des informations manquantes sur le nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été ont été exclus de ces analyses.

Tableau 32 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés par pays, cohorte EPIC (n=270 112)

		Agrumes (fruits frais et jus)				**Agrumes fruits frais**				**Jus d'agrumes**			
		Tercile 1	Tercile 2	Tercile 3	P-tendance	Tercile 1	Tercile 2	Tercile 3	P-tendance	Tercile 1	Tercile 2	Tercile 3	P-tendance
Suède													
	Cancers cutanés	1	1,17 (0,97-1,41)	0,95 (0,79-1,15)	0,74	1	1,21 (1,03-1,43)	1,19 (0,98-1,46)	0,07	1	1,04 (0,87-1,25)	0,88 (0,73-1,07)	0,29
	Mélanome	1	1,10 (0,82-1,47)	0,86 (0,64-1,15)	0,35	1	1,38 (1,06-1,78)	1,40 (1,03-1,90)	0,02	1	0,91 (0,68-1,21)	0,73 (0,53-1,00)	0,04
	CBC	1	1,10 (0,09-14,26)	2,16 (0,24-19,69)	0,49	1	_	_		1	_	_	
	CSC	1	1,24 (0,96-1,60)	1,08 (0,84-1,38)	0,49	1	1,08 (0,85-1,38)	0,92 (0,68-1,24)	0,66	1	1,21 (0,95-1,54)	1,07 (0,83-1,38)	0,44
Danemark													
	Cancers cutanés	1	1,09 (1,01-1,16)	1,10 (1,02-1,19)	0,006	1	1,01 (0,95-1,09)	1,08 (1,00-1,17)	0,07	1	1,03 (0,96-1,11)	1,09 (1,01-1,17)	0,02
	Mélanome	1	0,86 (0,67-1,09)	0,94 (0,73-1,22)	0,50	1	0,90 (0,71-1,13)	0,98 (0,74-1,29)	0,72	1	0,98 (0,77-1,25)	0,87 (0,68-1,11)	0,26
	CBC	1	1,12 (1,04-1,21)	1,11 (1,02-1,20)	0,008	1	1,02 (0,95-1,10)	1,07 (0,98-1,17)	0,14	1	1,03 (0,95-1,12)	1,10 (1,02-1,19)	0,01
	CSC	1	0,90 (0,68-1,18)	1,25 (0,95-1,64)	0,15	1	1,10 (0,85-1,42)	1,27 (0,93-1,72)	0,13	1	1,14 (0,86-1,52)	1,28 (0,98-1,68)	0,07
Pays-Bas													
	Cancers cutanés	1	1,13 (0,89-1,44)	1,18 (0,93-1,49)	0,20	1	1,42 (1,06-1,91)	1,32 (0,94-1,85)	0,26	1	1,16 (0,93-1,45)	1,13 (0,89-1,43)	0,33
	Mélanome	1	0,91 (0,63-1,32)	0,99 (0,65-1,49)	0,98	1	1,27 (0,83-1,93)	1,05 (0,64-1,73)	0,92	1	1,02 (0,73-1,42)	0,93 (0,64-1,35)	0,68
	CBC	1	0,74 (0,24-2,28)	0,90 (0,27-3,03)	0,94	1	0,54 (0,17-1,73)	0,40 (0,11-1,51)	0,16	1	2,16 (0,70-6,66)	3,24 (1,00-10,46)	0,05
	CSC	1	1,29 (0,89-1,87)	1,28 (0,86-1,91)	0,31	1	1,80 (1,11-2,92)	1,88 (1,11-3,19)	0,05	1	1,32 (0,96-1,82)	1,29 (0,92-1,81)	0,15
Allemagne													
	Cancers cutanés	1	1,06 (0,90-1,26)	0,92 (0,75-1,12)	0,54	1	1,02 (0,88-1,20)	0,95 (0,67-1,34)	0,98	1	1,00 (0,85-1,19)	0,93 (0,78-1,12)	0,45
	Mélanome	1	1,10 (0,78-1,57)	1,08 (0,72-1,60)	0,68	1	1,17 (0,85-1,61)	0,66 (0,32-1,36)	0,89	1	0,96 (0,67-1,37)	0,93 (0,64-1,35)	0,69
	CBC	1	1,04 (0,85-1,28)	0,87 (0,68-1,11)	0,35	1	1,01 (0,83-1,22)	1,10 (0,73-1,67)	0,75	1	1,06 (0,86-1,30)	0,94 (0,75-1,17)	0,62
	CSC	1	1,00 (0,51-1,97)	0,66 (0,28-1,60)	0,42	1	0,68 (0,35-1,32)	0,72 (0,15-3,40)	0,29	1	0,70 (0,34-1,42)	0,59 (0,27-1,28)	0,15
Grèce													
	Cancers cutanés	1	0,80 (0,40-1,59)	0,89 (0,42-1,87)	0,78	1	1,13 (0,41-3,11)	1,15 (0,45-2,97)	0,79	1	0,76 (0,38-1,52)	0,96 (0,46-1,99)	0,89
	Mélanome	1	0,92 (0,32-2,63)	1,11 (0,34-3,66)	0,85	1	2,31 (0,44-11,98)	1,81 (0,36-9,13)	0,68	1	0,97 (0,30-3,20)	2,21 (0,72-6,74)	0,15
	CBC	1	0,85 (0,28-2,56)	0,76 (0,23-2,56)	0,66	1	0,22 (0,04-1,26)	0,56 (0,16-2,03)	0,73	1	0,61 (0,21-1,77)	0,63 (0,20-1,99)	0,40
	CSC	1	_	_	_	1	_	_		1	_	_	
Espagne													
	Cancers cutanés	1	1,03 (0,84-1,27)	1,11 (0,91-1,35)	0,27	1	0,96 (0,74-1,24)	0,98 (0,79-1,23)	0,95	1	0,89 (0,75-1,05)	1,27 (1,04-1,54)	0,09
	Mélanome	1	1,20 (0,69-2,07)	1,40 (0,84-2,35)	0,19	1	0,89 (0,47-1,70)	0,97 (0,58-1,63)	0,96	1	1,13 (0,72-1,78)	1,74 (1,09-2,78)	0,02
	CBC	1	0,97 (0,76-1,23)	1,03 (0,82-1,31)	0,68	1	0,83 (0,61-1,13)	0,86 (0,66-1,12)	0,36	1	0,85 (0,70-1,04)	1,13 (0,90-1,43)	0,70
	CSC	1	1,11 (0,63-1,96)	1,08 (0,62-1,89)	0,82	1	1,84 (0,84-4,00)	1,63 (0,80-3,33)	0,30	1	0,74 (0,46-1,20)	1,47 (0,84-2,54)	0,45
Italie													
	Cancers cutanés	1	1,13 (0,93-1,38)	1,13 (0,91-1,39)	0,34	1	1,16 (0,90-1,50)	1,15 (0,90-1,46)	0,42	1	1,00 (0,84-1,20)	1,10 (0,92-1,30)	0,33
	Mélanome	1	1,64 (0,97-2,79)	1,55 (0,88-2,73)	0,23	1	1,17 (0,59-2,29)	1,45 (0,77-2,73)	0,16	1	1,24 (0,82-1,88)	0,99 (0,62-1,59)	0,89
	CBC	1	1,10 (0,87-1,39)	1,10 (0,86-1,40)	0,52	1	1,15 (0,85-1,54)	1,07 (0,80-1,42)	0,98	1	1,01 (0,82-1,25)	1,15 (0,93-1,42)	0,21
	CSC	1	0,62 (0,26-1,49)	0,80 (0,33-1,96)	0,73	1	0,76 (0,27-2,13)	0,80 (0,31-2,06)	0,74	1	0,47 (0,17-1,32)	0,86 (0,37-1,97)	0,57

Tableau 33 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés selon la localisation de la tumeur, cohorte EPIC (n=270 112)[1]

		Consommation totale d'agrumes					
	Nombre de cas	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	$P_{-tendance}$	$P_{hétérogénéité}$
Localisation anatomique							
Cancers cutanés							
Tête et cou/membres	6814	1 [Référence]	1,06 (0,98-1,15)	1,07 (0,99-1,17)	1,03 (0,94-1,12)	0,47	
Tronc	1634	1 [Référence]	1,07 (0,93-1,22)	1,14 (0,99-1,32)	1,12 (0,96-1,30)	0,08	0,26
Mélanome							
Tête et cou/membres	891	1 [Référence]	0,97 (0,80-1,19)	1,01 (0,82-1,25)	1,04 (0,84-1,29)	0,67	
Tronc	480	1 [Référence]	1,01 (0,79-1,29)	1,10 (0,84-1,43)	0,94 (0,71-1,25)	0,87	0,70
CBC							
Tête et cou/membres	4628	1 [Référence]	1,08 (0,98-1,19)	1,05 (0,95-1,18)	0,97 (0,86-1,09)	0,72	
Tronc	976	1 [Référence]	1,10 (0,93-1,31)	1,14 (0,95-1,37)	1,22 (1,00-1,50)	0,04	0,04
CSC							
Tête et cou/membres	1041	1 [Référence]	1,06 (0,88-1,28)	1,16 (0,96-1,42)	1,12 (0,92-1,36)	0,19	
Tronc	124	1 [Référence]	1,26 (0,76-2,09)	1,25 (0,72-2,16)	1,26 (0,74-2,17)	0,43	0,77
		Consommation d'agrumes fruits frais					
	Nombre de cas	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	$P_{-tendance}$	$P_{hétérogénéité}$
Cancers cutanés							
Tête et cou/membres	6 814	1 [Référence]	1,00 (0,91-1,08)	1,00 (0,92-1,09)	0,99 (0,90-1,09)	0,85	
Tronc	1 634	1 [Référence]	1,05 (0,92-1,21)	1,18 (1,02-1,36)	1,26 (1,07-1,48)	0,003	0,008
Mélanome							
Tête et cou/membres	891	1 [Référence]	1,01 (0,82-1,24)	1,25 (1,01-1,55)	1,22 (0,95-1,57)	0,04	
Tronc	480	1 [Référence]	1,09 (0,85-1,40)	1,06 (0,80-1,39)	1,30 (0,95-1,78)	0,15	0,87
CBC							
Tête et cou/membres	4 628	1 [Référence]	0,97 (0,88-1,08)	0,96 (0,85-1,07)	0,90 (0,80-1,01)	0,10	
Tronc	976	1 [Référence]	0,97 (0,81-1,16)	1,14 (0,95-1,38)	1,23 (1,00-1,50)	0,03	0,02

Tableau 33 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés selon la localisation de la tumeur, cohorte EPIC (n=270 112)[1]

		Consommation totale d'agrumes					
	Nombre de cas	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	$P_{-tendance}$	$P_{hétérogénéité}$
CSC							
Tête et cou/membres	1041	1 [Référence]	1,08 (0,89-1,29)	0,93 (0,76-1,14)	1,12 (0,89-1,41)	0,67	
Tronc	124	1 [Référence]	2,08 (1,21-3,55)	2,02 (1,13-3,60)	1,62 (0,80-3,30)	0,15	0,22
		Consommation de jus d'agrumes					
	Nombre de cas	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 1	Quartile 2	$P_{-tendance}$	$P_{hétérogénéité}$
Cancers cutanés							
Tête et cou/membres	6 814	1 [Référence]	1,00 (0,91-1,09)	1,03 (0,94-1,12)	1,05 (0,97-1,14)	0,19	
Tronc	1 634	1 [Référence]	1,01 (0,86-1,18)	1,10 (0,94-1,28)	1,02 (0,88-1,19)	0,62	0,82
Mélanome							
Tête et cou/membres	891	1 [Référence]	1,10 (0,88-1,39)	0,91 (0,72-1,15)	0,94 (0,77-1,16)	0,36	
Tronc	480	1 [Référence]	0,84 (0,62-1,14)	1,12 (0,85-1,48)	0,89 (0,68-1,17)	0,69	0,79
CBC							
Tête et cou/membres	4 628	1 [Référence]	0,99 (0,89-1,11)	1,04 (0,93-1,17)	1,04 (0,93-1,16)	0,36	
Tronc	976	1 [Référence]	1,08 (0,88-1,32)	1,11 (0,91-1,35)	1,09 (0,89-1,33)	0,42	0,8
CSC							
Tête et cou/membres	1 041	1 [Référence]	0,85 (0,68-1,05)	1,07 (0,86-1,32)	1,15 (0,96-1,37)	0,05	
Tronc	124	1 [Référence]	1,35 (0,74-2,44)	1,15 (0,63-2,10)	1,35 (0,83-2,21)	0,29	0,76

[1]Stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement et ajusté sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'énergie totale, la consommation totale de légumes, la consommation de fruits autres que les agrumes, la consommation de jus autre que les jus d'agrumes ainsi que la consommation de café.

.

Tableau 34 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de mélanome selon le type histologique de la tumeur, cohorte EPIC (n=270,105)[1]

	LMM	Autres[2]	
Type histologique	HR (IC 95 %)	HR (IC 95 %)	$P_{hétérogénéité}$
Nombre de cas	114	1250	
Agrumes (fruits et jus)			
Quartile 1	1 [Référence]	1 [Référence]	
Quartile 2	1,00 (0,57-1,74)	0,97 (0,83-1,13)	
Quartile 3	0,96 (0,53-1,75)	1,03 (0,88-1,22)	
Quartile 4	1,19 (0,66-2,15)	0,96 (0,81-1,22)	0,55
P-tendance	0,56	0,87	
Agrumes fruits frais			
Quartile 1	1 [Référence]	1 [Référence]	
Quartile 2	1,05 (0,61-1,79)	1,05 (0,89-1,23)	
Quartile 3	0,88 (0,48-1,62)	**1,19 (1,01-1,41)**	
Quartile 4	1,04 (0,53-2,05)	**1,24 (1,02-1,51)**	0,47
P-tendance	0,95	**0,01**	
Jus d'agrumes			
Quartile 1	1 [Référence]	1 [Référence]	
Quartile 2	1,26 (0,69-2,30)	0,99 (0,82-1,20)	
Quartile 3	0,80 (0,40-1,60)	1,05 (0,88-1,26)	
Quartile 4	1,17 (0,63-2,18)	0,91 (0,77-1,07)	0,60
P-tendance	0,78	0,31	

[1]Stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement et ajusté sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'énergie totale, la consommation totale de légumes, la consommation de fruits autres que les agrumes, la consommation de jus autre que les jus d'agrumes ainsi que la consommation de café. Les cas dont le type histologique était manquant (n = 7) ont été exclus de ces analyses.

[2]Cette catégorie inclus les mélanomes à extension superficielle (superficial spreading melanoma SSM), les mélanomes nodulaires (nodular melanoma, NM) ainsi que les mélanomes acro-lentigineux (acro-lentiginous melanoma, ALM). LMM : mélanome sur lentigo malin (lentigo maligna melanoma)

4. DISCUSSION

Dans cette grande étude de cohorte européenne, nous avons constaté une association positive modeste entre la consommation d'agrumes (fruits frais et jus) et le risque de cancers cutanés. Plus précisément, nous avons trouvé que la consommation d'agrumes fruits frais était associée à un risque accru de cancers cutanés, en particulier de mélanome, alors que la consommation de jus d'agrumes était associée au risque de cancers cutanés, en particulier de carcinomes cutanés. Par ailleurs, les associations positives entre la consommation d'agrumes et le CSC semblaient être plus fortes chez les participants ayant un nombre plus élevé d'heures d'activité physique à l'extérieur en été.

4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature

Jusqu'ici, seulement trois études de cohorte prospective se sont intéressées à l'association potentielle entre la consommation d'agrumes (fruits frais ou jus) et la survenue de cancers cutanés (250,501,502). Wu et ses collègues de la *Harvard Medical School* ont d'abord analysé les données de deux cohortes américaines de professionnels de santé (501,502). La première, la « Nurses' Health Study (NHS) » comportait 63 810 infirmières suivies de 1984 à 2010, et la deuxième, la « Health Professionals' Follow-up Study (HPFS) », était constituée de 41 622 hommes, suivis de 1986 à 2010, soit au total 105 432 sujets. Comme décrit précédemment dans l'introduction (Chapitre I, partie 4.1.2, page 79), ces auteurs ont montré qu'une consommation importante d'agrumes était associée à un risque accru de cancers cutanés. Plus précisément, les participants qui consommaient 1,6 portion d'agrumes par jour avaient un risque de mélanome, de CBC et de CSC plus élevé de 36 %, 16% et 21%, respectivement, par rapport à ceux qui consommaient moins de 2 portions d'agrumes par semaine. De manière similaire, nos résultats suggèrent que des consommations plus importantes d'agrumes (fruits frais et jus) (c'est-à-dire le 4ème quartile de consommation (moyenne = 217,5 g/jour) par rapport au 1er quartile (moyenne = 10,8 g/jour)) étaient associées à un risque de CBC et de CSC plus élevé de 11 % et 23 % respectivement. En revanche, nous n'avons pas trouvé d'association avec le risque de mélanome, bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée entre les types de cancers cutanés, ce qui concorde avec les résultats de la « Women Health Initiative (WHI) », menée auprès de 56 205 femmes post-ménopausées, dans laquelle aucune association n'a été observée entre la consommation globale d'agrumes et le risque de mélanome après ajustement sur les facteurs de risque connus de cancer de la peau (250).

Par ailleurs, nous avons constaté que les participants ayant une consommation élevée d'agrumes fruits frais (moyenne = 147,5 g/jour) présentaient un risque accru de mélanome de 23 % par rapport à ceux ayant une faible consommation (moyenne = 4,4 g/jour). Nous avons également observé une association positive entre la consommation d'agrumes fruits frais et le risque de CSC, mais pas de CBC. En ce qui concerne la consommation de jus d'agrumes, bien que nous n'ayons pas trouvé d'association avec le mélanome, la consommation de jus d'agrumes était linéairement et positivement

associée au risque de carcinomes cutanés. En effet, nous avons observé que le risque de CBC et de CSC était plus élevé, respectivement, de 10 % et de 23% chez les participants qui consommaient en moyenne 117,7 g/jour de jus d'agrumes comparativement à ceux qui n'en consommaient pas. Malheureusement, nous n'avons pas pu examiner les associations par type d'agrumes ou de jus d'agrumes, car ces informations n'étaient pas disponibles dans notre étude. En revanche, dans les cohortes NHS et HPFS, les associations étaient limitées au pamplemousse pour les agrumes fruits frais, et au jus d'orange pour les jus d'agrumes (501,502).

Contrairement à nos résultats, une étude cas-témoin italienne a rapporté une association inverse entre la consommation d'agrumes fruits frais et le risque de mélanome chez 304 cas et 305 témoins (503) ; toutefois, les données alimentaires ont été évaluées rétrospectivement dans cette étude et nous ne pouvons pas exclure un biais de mémoire. L'étude de la « WHI » a également suggéré une association inverse non significative entre la consommation d'agrumes fruits frais et le risque de mélanome chez les femmes ménopausées (250).

Les trois études prospectives précédentes ont suggéré une interaction possible entre la consommation d'agrumes et l'exposition aux UV sur la survenue de cancers cutanés (250,501,502). Bien que nous n'ayons observé aucune interaction entre la consommation d'agrumes et le nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été (que nous avons utilisées comme proxy de l'exposition solaire), les associations étaient plus marquées pour le CSC chez les participants ayant un nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur élevé. Bien que le nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été ne reflète pas complètement l'exposition au soleil, nos résultats confirment ceux des cohortes NHS et HPFS, qui ont suggéré que les associations positives entre la consommation d'agrumes et le risque de mélanome et le CSC étaient plus marquées chez les participants qui avaient une peau plus sensible aux coups de soleil lorsqu'ils étaient enfants ou adolescents, ceux qui passaient le plus de temps au soleil, ceux qui résidaient dans des zones ensoleillées, et ceux qui avaient un nombre plus élevé de coups de soleil (501,502). De plus, nos résultats concordent avec ceux de l'étude WHI, dans laquelle un risque accru de mélanome associé à la consommation de jus d'agrumes a été observé uniquement chez les femmes qui passaient le plus de temps à l'extérieur en été (250).

4.2 Hypothèses mécanistiques

4.2.1 Mécanismes biologiques

Les relations que nous avons observées entre consommation d'agrumes et augmentation du risque de cancers cutanés, similaires à celles observées dans les cohortes américaines, pourraient être expliquées par le psoralène, une substance photo-sensibilisante se trouvant en quantité non négligeable dans les agrumes et ayant des propriétés photo-cancérigènes potentielles (504,505). Le psoralène, appartenant à la famille des furocoumarines, est connu pour potentialiser l'absorption cutanée des UVA. Les cohortes de la NHS et HPFS ont récemment confirmé que les participants qui avaient une

consommation élevée de furocoumarines alimentaires présentaient un risque accru de cancers cutanés, en particulier de carcinomes cutanés (253). Plus précisément, des apports plus élevés en certains types de furocoumarines, notamment en bergaptol, bergaptène, 6',7'-dihydroxybergamotine et bergamotine, étaient associés de manière significative à un risque accru de carcinomes cutanés. De manière similaire, les données de la cohorte « National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES)» entre 2003 et 2012 ont produit les mêmes tendances (506). Les furocoumarines se trouvent naturellement dans l'écorce des fruits, les racines et les feuilles des agrumes.

Des études expérimentales suggèrent que le psoralène pourrait avoir un caractère mutagène pour la peau lorsqu'il est en présence de rayonnements UV (507). De nombreuses études épidémiologiques ont rapporté un risque accru de cancers cutanés chez les patients atteints de psoriasis traités par PUVAthérapie (508–510). Les études cliniques ont également indiqué un risque accru de mélanome et de carcinomes cutanés chez les patients traités par PUVAthérapie comparés à la population générale (509,511), et une revue systématique menée sur 49 articles examinant le potentiel cancérigène de la PUVAthérapie a suggéré un risque accru de mélanome et de carcinomes cutanés lié à ce traitement (497).

Plusieurs études ont été menées pour mieux comprendre le mécanisme d'action du psoralène au niveau cellulaire (251). Tout d'abord, le psoralène entre dans la cellule jusqu'au noyau, grâce à sa liposolubilité, pour s'intercaler dans l'ADN afin de former un complexe moléculaire avec ce dernier. En présence de rayonnements UV, le psoralène absorbe l'énergie sous forme de photons ; il passe alors à un état excité qui est un état fortement réactif pouvant entrainer des conséquences néfastes. Une des conséquences de l'activité photodynamique des psoralènes est l'induction d'une pigmentation UV-induite. Au court terme, la photo-toxicité des psoralènes pourrait se traduire par une brûlure résiduelle ; et sur le long terme, ils pourraient induire la formation de radicaux libres réactifs se liant à l'ADN et entrainer des mutations et une carcinogenèse. Des études in vitro et in vivo suggèrent que l'augmentation du risque de cancers cutanés après l'exposition à la PUVAthérapie serait liée aux processus de réparation de l'ADN réticulaire, qui peuvent générer des mutations ponctuelles, des délétions et des translocations, entraînant une instabilité génétique (258,512). Les psoralènes agissent principalement sur l'ADN en stimulant la prolifération des cellules cutanées, mais elles peuvent également se lier à d'autres sites spécifiques afin de moduler la phototoxicité (513). Par conséquent, les associations statistiquement significatives observées entre la consommation d'agrumes et le risque de cancers cutanés sur des zones liées à une exposition solaire chronique, comme le suggèrent les résultats de la NHS, du HPFS et du WHI, sont très plausibles.

Une autre hypothèse pour expliquer les associations positives entre la consommation d'agrumes et le risque de cancers cutanés, en particulier de mélanome, serait liée à la contamination potentielle des agrumes par les pesticides. Des recherches antérieures ont montré la présence de divers pesticides dans

les agrumes (514). Plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque de mélanome associée à l'exposition à plusieurs pesticides (515).

En revanche, lorsque nous avons réintégré les participants des centres ne disposant pas de données sur la consommation de jus d'agrumes dans nos analyses, nous n'avons observé aucune association significative entre la consommation d'agrumes fruits frais et le risque de mélanome, bien que les résultats étaient similaires pour les carcinomes cutanés. Etant donné que les habitudes de consommation d'agrumes différaient selon les pays européens dans notre étude, il est possible que le risque de mélanome soit plus fortement associé à certains types d'agrumes, comme le suggèrent les données de la NHS et de la HPFS, dans lesquelles les associations étaient limitées au pamplemousse (501,502). Nous pouvons émettre l'hypothèse que la consommation de pamplemousse était moins fréquente dans les centres pour lesquels nous ne disposions pas d'informations sur les jus d'agrumes. Par ailleurs, les processus mis en œuvre par certaines industries agricoles pourraient également varier d'un pays européen à l'autre ; il a en effet été montré qu'un certain nombre de processus agricoles pourrait influencer la teneur en furocoumarines dans les agrumes (516–518). Cependant, les données sur le type d'agrumes n'étant pas disponibles dans notre étude, nous n'avons pas pu préciser l'origine de ce résultat divergent. C'est pourquoi des recherches supplémentaires dans des cohortes disposant de données détaillées sur le type d'agrumes sont nécessaires, dans différents pays, afin d'améliorer notre compréhension de ces associations.

Par ailleurs, les agrumes sont connus pour avoir des effets antioxydants qui pourraient protéger l'ADN contre les dommages oxydatifs, réguler la croissance cellulaire et induire l'apoptose (519). Ils sont également une source importante de vitamine C, et il a été suggéré que les aliments riches en vitamine C pourraient protéger contre le risque de cancer (520). De plus, alors que la consommation d'agrumes était positivement associée au risque de cancers cutanés dans notre étude, la consommation d'agrumes a été inversement et linéairement associée au risque de cancers autres que les cancers cutanés dans la cohorte EPIC, notamment le cancer du poumon (521), de l'estomac (501,502), de la prostate (522) et de la thyroïde (523). En revanche, la consommation d'agrumes n'était pas associée au risque de cancers majeurs non cutanés (cancer du sein, de la prostate, du poumon et colorectal) dans les cohortes NHS et HPFS (501,502).

4.2.2 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion des furocoumarines

Il a été montré que les furocoumarines ingérées par voie orale étaient directement absorbées dans le tractus gastro-intestinal, puis rapidement transportées dans le sang pour atteindre de nombreux tissus, y compris la peau (516,524). Chez l'adulte en bonne santé, les furocoumarines issues des agrumes (fruits et jus) peuvent être observées dans le plasma 15 minutes après leur consommation (525,526). Des études pharmacocinétiques similaires chez les animaux ont également montré une absorption rapide des furocoumarines ingérées ; des taux observables ont été détéctés dans le plasma entre 2 à 15

minutes après l'administration (527–529). Les études sur les animaux indiquent que les furocoumarines ont tendance à atteindre des concentrations maximales dans le plasma environ 1 à 3 heures (527,529–531) après leur ingestion. Dans les différents tissus, les furocoumarines pourraient atteindre un pic de concentration dans les 2 à 4 heures après l'ingestion orale (532).

Par ailleurs, il est important de noter que ces études soulignent qu'il peut y avoir une variabilité considérable en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques selon les types de furocoumarines et selon les individus. De nombreux autres facteurs peuvent également contribuer aux variations observées entre les études pharmacocinétiques étudiant l'influence des furocoumarines. Il a été montré que la forme sous laquelle les furocoumarines sont ingérées ou les mélanges de furocoumarines durant l'ingestion peuvent affecter leur absorption. En effet, une étude menée chez les rats a montré que les concentrations plasmatiques maximales de psoralène étaient significativement plus élevées lorsque le psoralène était ingéré avec plusieurs herbes médicinales chinoises que lorsque qu'il était administré seul (533). Des recherches suggèrent que la biodisponibilité globale des furocoumarines alimentaires était élevée, avec des estimations allant de 54 à 81% (528). Des travaux supplémentaires ont montré que chez les souris, les furocoumarines étaient presque entièrement absorbées dans le tractus gastro-intestinal, avec une perte d'environ 5 à 10% seulement dans les selles (534).

Une fois dans le sang, les furocoumarines peuvent se lier aux protéines, en particulier à l'albumine, pour être distribuées dans plusieurs types de tissus et créer des dommages pertubant la réplication de l'ADN, ce qui conduit à une cancérogenèse et à la formation de tumeurs cutanées lorsqu'elles sont à fortes doses (535). Une étude menée sur des rats a montré que le psoralène, en particulier le 8-methoxypsoralène (encore appelé méthoxalène, 8-MOP), pourrait atteindre des concentrations particulièrement élevées dans le foie, les reins et les glandes surrénales (536). En outre, d'autres études effectuées chez l'animal ont identifié des concentrations élevées de 8-MOP dans les intestins, les tissus adipeux, les muscles et la peau (256,536–538). Il a également été démontré que les furocoumarines sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique chez les souris (539). Dans ces études animales, les concentrations de furocoumarines atteignent généralement leur pic dans ces tissus 2 à 4 heures après la consommation (532), ce qui est similaire au pic observé dans le plasma.

Les furocoumarines peuvent être métabolisées de manière pré-systémique dans l'intestin grêle. Il a été démontré que les furocoumarines, notamment la 8-MOP (534,540), l'isoimpératine (541), la 6′7′-dihydroxybergamotine (6′7′-DHB) (542) et le psoralène (543), sont métabolisées dans l'intestin grêle par le CYP3A4 ou d'autres isoenzymes P450. Il est par ailleurs bien établi que le pamplemousse (fruit et jus) augmente la biodisponibilité orale de nombreux médicaments métabolisés par le cytochrome P450, en particulier l'isoenzyme 3A4, en raison de l'interaction des furocoumarines du pamplemousse avec ces enzymes. Les furocoumarines peuvent conduire à une interaction pamplemousse-médicament non seulement par simple compétition pour la fixation du substrat à ces enzymes, mais aussi par inhibition de ces enzymes. Dans une étude humaine, la consommation de jus de pamplemousse sur

une période de 5 jours a entraîné une réduction moyenne de 62 % de la teneur en protéines CYP3A4 dans les entérocytes de l'intestin grêle (544).

Bien que ces nombreuses observations méritent d'être approfondies, notamment chez les humains, une récente revue des études expérimentales a suggéré le schéma suivant en ce qui concerne la circulation des furocoumarines dans l'organisme (516) (**Figure 37**).

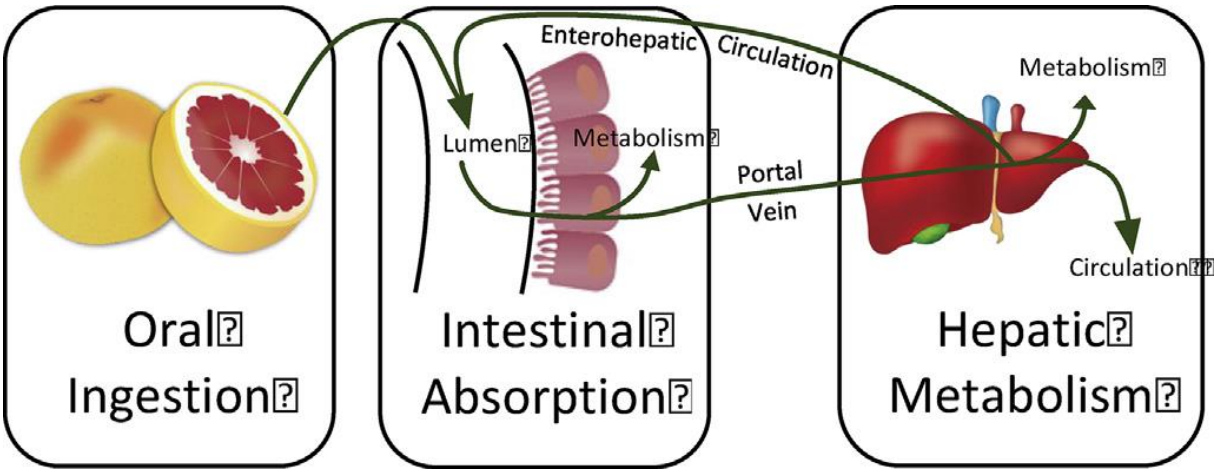


Figure 37 : Voies d'absorption des furocoumarines alimentaires et leur circulation entre le foie et l'intestin (516).

En ce qui concerne l'excrétion des furocoumarines ingérées, elles sont éliminées principalement par voie urinaire. Il a été rapporté que chez les souris, environ 46-47% du 8-MOP consommé était excrété dans l'urine dans les 24 heures suivant la consommation, et entre 11 et 14% était excrété dans les fèces pendant la même période (545). Chez l'homme, l'administration orale du bergaptène était excrétée à 62% dans l'urine et 31% dans les fèces au cours des 5 jours suivant l'ingestion (546).

4.3 Forces et limites de l'étude

4.3.1 Forces

La présente étude présente plusieurs points forts, notamment le caractère prospectif de la cohorte EPIC, sa grande taille d'échantillon et sa longue période de suivi. Elle est la première étude européenne et l'une des plus grandes études prospectives ayant à ce jour exploré l'association entre la consommation d'agrumes et le risque cancers cutanés. De plus, cette étude a l'avantage de couvrir des populations variées issues de 10 pays européens, avec des données collectées dans plusieurs pays, et portant sur une grande étendue de latitude et de variations géographiques en termes d'incidence de cancers cutanés et d'habitudes de consommation alimentaire.

En outre, les questionnaires alimentaires ont été validés dans tous les centres, ce qui a permis de collecter une grande diversité de groupes d'aliments à travers les différents pays européens. A cela s'ajoute la validation des cas de cancers cutanés, y compris de carcinomes cutanés, par combinaison de

plusieurs méthodes ainsi que la prise en compte des trois types de cancers cutanés simultanément dans les analyses.

Par ailleurs, les données détaillées sur le site et le type des tumeurs nous ont permis d'explorer cet aspect rarement évalué dans la littérature.

Enfin, le nombre important de données disponibles nous a permis de prendre en compte plusieurs facteurs confondants, tels que la consommation d'alcool, le statut tabagique, l'IMC et le niveau d'études. Ces données nous ont également permis d'effectuer des analyses en sous-groupes par sexe, pays d'origine, et nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été.

4.3.2 Limites

Contrairement à la cohorte E3N, la principale limite de la cohorte EPIC est que certains facteurs de risque de cancers cutanés, tels que l'exposition solaire, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau, ne sont pas disponibles. En revanche, afin d'estimer l'impact de ce biais potentiel, nous avons stratifié l'ensemble des analyses par centre et réalisé des analyses de sensibilité en ajustant/ stratifiant sur le nombre d'heures d'activité physique à l'extérieur en été, que nous avons utilisé comme un proxy de l'exposition solaire récréationnelle, mais le risque d'une confusion résiduelle par les UV ne peut être exclu.

Par ailleurs, bien que la combinaison de données provenant de différents centres augmente la puissance de cette étude, elle pourrait constituer un risque d'hétérogénéité importante en raison des différences dans les caractéristiques de la population étudiée. Cependant, nos résultats ne suggèrent pas une hétérogénéité entre les pays pour ces associations. De plus, nous ne disposions pas d'informations sur le type d'agrumes ; c'est pour cette raison que les associations par type d'agrumes n'ont pas pu être étudiées dans le cadre de ce projet de thèse. En revanche, il a été rapporté que les furocoumarines proviendraient essentiellement du jus de pamplemousse dans les pays occidentaux (547). Les agrumes sont des aliments largement consommés dans ces pays ; les principaux agrumes consommés en Europe sont les oranges, suivies des clémentines/mandarines, des pamplemousses et des citrons (548). Les apports moyens en furocoumarines aux États-Unis et en Allemagne sont estimés à 1,3 et 0,6 mg par jour, respectivement, et on estime que le pamplemousse contribue à environ 73 % de l'apport en furocoumarines provenant des aliments du régime occidental (549,550).

Une autre limite est que les données alimentaires n'étaient recueillies qu'une fois à l'inclusion, ce qui peut introduire des erreurs de mesure car les habitudes alimentaires peuvent changer au cours du temps. En effet, les erreurs de mesure ont tendance à sous-estimer les associations en diluant les effets et diminuant ainsi la sensibilité pour détecter des associations faibles. Cependant, plusieurs études disposant de données répétées suggèrent que les changements d'habitudes alimentaires chez l'adulte sont très faibles (551).

Enfin, bien que les cas de cancers cutanés aient été recueillis avec un taux de confirmation important, les cas de carcinomes cutanés sont rarement collectés dans les registres européens ; il est donc probable que les informations sur ces cancers soient sous-estimées dans certains centres. De plus, l'âge médian à l'inclusion dans cette cohorte semblant être proche de 50 ans, il faut être prudent dans l'extrapolation de ces résultats à la population européenne ou à la population générale.

5. Conclusion

Notre étude suggère une relation positive de type linéaire entre la consommation d'agrumes (fruits frais et jus) et le risque de cancer cutanés, en particulier de carcinomes cutanés. Alors que nous avons constaté que la consommation d'agrumes fruits frais était linéairement et positivement associée au risque de mélanome, la consommation de jus d'agrumes était associée à un risque accru de carcinomes cutanés.

Bien que d'autres études soient nécessaires en raison du manque d'information sur les facteurs de risque de cancers cutanés dans cette étude, en particulier de l'exposition aux UV, ainsi que sur le type d'agrumes, nos résultats confirment les recherches précédentes qui ont mis en évidence une augmentation du risque de cancers cutanés associée à la consommation d'agrumes dans des populations américaines.

Afin de mieux comprendre les associations entre la consommation d'agrumes et le risque de cancers cutanés et d'examiner les mécanismes de phototoxicité des aliments riches en furocoumarines, il est crucial d'explorer les liens entre taux sanguins de furocoumaines et consommation d'agrumes par rapport aux comportements d'exposition solaire et le risque de cancers cutanés.

CHAPITRE VI : INFLUENCE DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL SUR LE RISQUE DE CANCERS CUTANES DANS LA COHORTE EPIC

1. CONTEXTE

Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que la consommation d'alcool pouvait augmenter la sensibilité de la peau au soleil, la sévérité des coups de soleil et amplifier les effets néfastes de l'exposition aux UV en raison de substances carcinogènes, notamment l'éthanol contenu dans l'alcool. Bien que plusieurs étude cas-témoin n'aient pas montré d'association entre consommation d'alcool et risque de cancers cutanés (203,204,276,280,281), la majorité des études prospectives ont suggéré une augmentation du risque de cancers cutanés associée à la consommation d'alcool (202).

En effet, une étude de cohorte réalisée chez des femmes ménopausées de la WHI a en effet mis en évidence un risque accru de mélanome associé à des consommations importantes d'alcool (278). Les auteurs de cette étude ont rapporté un risque accru de 64% de mélanome chez les femmes qui consommaient sept verres d'alcool par semaine par rapport à celles qui n'en consommaient pas. La consommation de vin blanc était fortement associée au risque de mélanome (278). De plus, les données des cohortes prospectives d'Harvard ont montré, dans une étude réalisée auprès de 107 975 infirmières et professionnels de santé américains, une augmentation du risque de CBC de 16% chez les hommes qui consommaient de l'alcool, mais pas chez les femmes (552). Plus récemment, les chercheurs du même groupe ont rapporté un risque de 14% plus élevé de mélanome par type d'alcool consommé par jour, dans trois cohortes dans lesquelles 210 252 participants ont été suivis pendant 18 ans (277). Plus spécifiquement, chaque verre de vin blanc par jour était associé à un risque accru supplémentaire de 13% de mélanome, alors que d'autres formes d'alcool, comme la bière, le vin rouge et les alcools forts n'avaient pas d'impact statistiquement significatif sur le risque de mélanome. Ces résultats confirment ceux de la *Million Women Study,* une étude de cohorte prospective au Royaume Uni qui a montré une augmentation de 17% du risque de mélanome cutané chez les consommatrices d'alcool (553).

Par ailleurs, une méta-analyse portant sur 14 études cas-témoin et 6 études de cohorte a montré une association positive entre la consommation d'alcool et le risque de mélanome, avec un risque accru de 29% chez les buveurs réguliers (275). Une autre méta-analyse de 14 études cas-témoin et de 2 études de cohorte portant sur un total de 6 251 cas de mélanome a montré que la consommation d'alcool était positivement associée au risque de mélanome (554). Toutefois, lorsque les analyses étaient restreintes aux 10 études prenant en compte l'exposition solaire, les associations ont été atténuées et étaient à la limite de la significativité, suggérant un effet de confusion de l'exposition solaire. De même, une récente méta-analyse a rapporté une légère augmentation du risque de carcinomes cutanés associée à la consommation d'alcool, et cette augmentation était dose-dépendante (555).

Au total, le niveau de preuve est actuellement insuffisant en ce qui concerne les associations entre alcool et risque de cancers cutanés, qui ne font pas encore partie des cancers considérés comme attribuables à l'alcool (556) et peu d'études ont permis d'étudier l'effet de l'alcool sur le risque des trois types de cancers cutanés simultanément. De plus, comme décrit précédemment (Chapitre I, partie 4.2.3, page 89), très peu d'études ont évalué la consommation d'alcool au cours de la vie et peu ont également exploré les associations par type d'alcool, ce qui est important compte tenu des différences de concentration d'alcool et des habitudes de consommation associées à chaque boisson.

Notre travail visait à étudier les relations potentielles entre la consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et le risque de cancers cutanés, en explorant le rôle potentiel de différents types de boissons alcoolisées et les éventuelles divergences selon les caractéristiques des tumeurs.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Populations d'analyse

Nous avons utilisé, une fois de plus, les données de la cohorte EPIC pour explorer les relations entre la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés.

Pour cette étude, les participants ayant des antécédents de cancer lors du recrutement, y compris les carcinomes cutanés, ou ceux ayant des informations manquantes sur la date du diagnostic de cancer ou sur le suivi ont été exclus (n=29 456). Par ailleurs, les participants ayant des données manquantes sur les facteurs liés au mode de vie ou la consommation alimentaire (n=6 259), ou ceux ayant des valeurs extrêmes de l'apport énergétique (<1er et >99e percentiles de la distribution) (n=9 573) n'ont pas été inclus car les informations recueillies sur ces facteurs n'étaient pas complètes. L'échantillon final était ainsi constitué de 476 160 participants pour les analyses portant sur la consommation d'alcool à l'inclusion et le risque de cancers cutanés.

Des exclusions supplémentaires ont été effectuées sur les analyses portant sur la consommation d'alcool au cours de la vie. Nous avons exclu plusieurs centres pour lesquels ces informations n'ont pas été recueillies (n=112 850) : Naples (Italie), Bilthoven (Pays-Bas), Suède et Norvège. Ainsi, l'échantillon final était composé de 363 310 participants, ce qui représente 76% des participants de la cohorte EPIC.

2.2 Mesures d'exposition

Les données alimentaires ont été collectées à l'aide de questionnaires alimentaires validés spécifiques à chaque pays. Dans ce questionnaire, les participants ont été invités à indiquer le nombre de verres de bière, de cidre, de vin, de liqueur sucrée, de spiritueux distillés ou de vins cuits consommés par jour/semaine au cours des 12 mois précédant la période du recrutement et au-delà. Dans chaque pays, la consommation totale de type d'alcool a été calculée en se basant sur le volume moyen rapporté ainsi que sur la teneur en éthanol contenue dans chaque type de boisson alcoolisée.

La consommation totale d'alcool à l'inclusion a été calculée en additionnant le nombre de verres de chaque type de boisson alcoolisée consommés par jour au cours des 12 mois précédant le recrutement : bière et/ou cidre, vin, liqueurs sucréeset/ou spiritueux distillés, et vins cuits. De plus, nous avons evalué la consommation d'alcool au cours de la vie par le nombre de verres consommés aux âges de 20, 30, 40 et 50 ans et à l'inclusion. Ainsi, la consommation d'alcool au cours de la vie a été calculée comme une moyenne pondérée des consommations d'alcool à différents âges et à l'inclusion avec des poids égaux attribués au temps d'exposition à l'alcool à ces âges.

2.3 Analyses statistiques

Les associations entre la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés dans la cohorte EPIC ont été réalisées en utilisant des modèles de régression à risques proportionnels de Cox avec l'âge en échelle de temps. Nous avons tout d'abord étudié les associations entre la consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et le risque de cancers cutanés, puis nous avons évalué les associations par les différents types de boissons alcoolisées. La consommation d'alcool à l'inclusion a été classée en quatre catégories comme suit : 0 (non-consommateurs) ; 0,1-4,9 ; 5,0-15 ; et >15 g/jour en utilisant le groupe 0,1-4,9 g/jour comme catégorie de référence afin de garantir un nombre de cas suffisamment important et donc la stabilité des modèles. Les mêmes catégories ont été utilisées pour évaluer la consommation d'alcool moyenne au cours de la vie. Les consommateurs ont été classés en quartiles pour les analyses par type de boisson alcoolisée. Les tests de tendance linéaire ont été effectués en utilisant un score ordinal pour chaque facteur.

Plusieurs modèles d'ajustement ont été effectués. Nous avons tout d'abord réalisé des modèles stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement (Modèle 1), puis nous avons ajouté un ajustement sur un ensemble de facteurs disponibles dans chaque centre : l'IMC, le statut tabagique, le niveau d'éducation, l'activité physique et l'apport énergétique total (Modèle 2). Pour les types de boissons alcoolisées (vin, bière et spiritueux), les modèles ont été également ajustés sur les autres types de boissons alcoolisées (autres que celle étudiée). Nous avons également testé l'ajustement supplémentaire sur le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été, utilisé comme approximation de l'exposition récréationnelle aux UV ; cependant, les résultats étant identiques, seuls ceux issus des deux premiers modèles seront présentés dans ce travail. Toutes ces analyses ont été réalisées séparément chez les hommes et les femmes.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en testant les interactions potentielles entre la consommation d'alcool et le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été sur le risque de cancers cutanés en utilisant le test de Wald.

Par ailleurs, les analyses ont été reproduites séparément au sein de chaque pays, en utilisant le dernier modèle d'ajustement et en évaluant la consommation d'alcool en continu (pour une augmentation de 10 g/jour d'alcool).

Enfin, les associations entre la consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et le risque de cancers cutanés ont été analysées selon le type histologique, et pour le mélanome, la localisation de la tumeur, avec des modèles à risques compétitifs en utilisant l'approche cause-spécifique.

3. RESULTATS

3.1 Description de la population d'étude

Au total, 14,037 cas incidents de cancers cutanés ont été déclarés parmi les 450,112 participants inclus dans cette étude sur une durée moyenne de suivi de 14,9 années. Parmi les cancers cutanés, 2457 cas de mélanome, 8711 cas de CBC et 1928 cas de CSC ont été diagnostiqués.

Les caractéristiques des participants, y compris la consommation d'alcool, selon les pays sont présentées dans le **Tableau 35**. La consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie variait considérablement selon les centres. La proportion de non-consommation à l'inclusion était importante en Espagne et en Norvège, avec respectivement 37,6% et 20,7% de non-consommateurs, et faible au Danemark et en Allemagne, avec respectivement 2,2% et 4,1% de non-consommateurs. Parmi les consommateurs d'alcool, les consommations médianes d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie étaient de 7,2 et 7,5 g/jour, respectivement, et elles variaient selon les centres. Les consommations les plus élevées étaient observées au Danemark et en Espagne, et les plus faibles en Norvège et en Suède. Les mêmes tendances ont été observées avec la consommation d'alcool au cours de la vie. En ce qui concerne les types d'alcool, les médianes de consommation à l'inclusion étaient de 4,6 g/jour, 1,4 g/jour et 0,5 g/jour pour le vin, la bière, et les liqueurs et spiritueux, respectivement.

La consommation d'alcool différait chez les hommes et les femmes (**Tableau 36**). Chez les femmes, 15% de participantes étaient non-consommatrices, et 40% et 17% de participantes avaient respectivement une consommation modérée et élevée. En revanche, chez les hommes, seulement 6,2% de participants ont rapporté ne pas consommer d'alcool, 22 % avaient une consommation modérée et 45 % une consommation élevée. Les femmes et hommes ayant une forte consommation d'alcool à l'inclusion étaient légèrement plus jeunes, plus éduqués et avaient plus tendance à être sédentaires et fumeurs par rapport aux non-consommateurs d'alcool. En revanche, ils avaient moins tendance à être obèses ou en surpoids. Les hommes avaient tendance à consommer plus d'alcool que les femmes.

Tableau 35 : Caractéristiques générales des participants, par pays, cohorte EPIC (n=450 112)

	Taille de la cohorte	Cas de cancers cutanés	Période de recrutement	Âge moyen au recrutement en années (SD)	Femmes (%)	Durée moyenne de suivi en années (SD)	Consommation d'alcool						
							Alcool à l'inclusion (g/jour)		Alcool au cours de la vie (g/jour)		Vin à l'inclusion (g/jour)	Bière à l'inclusion (g/jour)	Liqueurs / spiritueux à l'inclusion (g/jour)
							Non-consommateur (%)	Médiane (P_{10}-P_{90})[1]	Non-consommateur (%)	Médiane (P_{10}-P_{90})[1]	Médiane (P_{10}-P_{90})[1]	Médiane (P_{10}-P_{90})[1]	Médiane (P_{10}-P_{90})[1]
France	67 403	1 800	1993-1997	51,0	100,0	14,7	13,6	7,8 (0,9-30,46)	10,4	4,5 (0,2-17,9)	6,8 (0,9-28,4)	0,9 (0,1-6,1)	1,1 (0,2-5,3)
Italie	44 545	890	1992-1998	51,0	68,5	14,9	16,5	11,8 (0,4-41,5)	8,7	7,8 (0,7-36,1)	11,8 (0,2-35,5)	0,2 (0,2-3,4)	0,2 (0,2-5,2)
Espagne	39 989	818	1992-1996	49,0	62,1	16,7	37,6	12,5 (0,9-54,4)	23,2	11,4 (0,7-67,3)	12,8 (0,8-50,6)	2,7 (0,6-13,5)	3,5 (0,9-15,6)
Royaume-Uni	75 416	3362	1993-2001	49,0	69,7	15,9	6,1	5,8 (0,4-24,9)	1,6	6,9 (0,3-25,3)	1,7 (0,1-11,7)	0,7 (0,1-7,5)	0,5 (0,1-3,3)
Pays-Bas	36 539	544	1994-1997	51,0	73,7	15,1	14,4	7,3 (0,5-32,6)	10,1	5,4 (1,3-18,4)	2,9 (0,2-17,2)	2,4 (0,1-23,5)	0,5 (0,02-9,1)
Allemagne	48,557	769	1994-1998	51,0	56,4	11,5	4,1	9,4 (1,0-42,5)	1,0	8,5 (1,4-37,9)	3,6 (0,4-18,3)	3,0 (0,2-28,3)	0,5 (0,1-3,0)
Danemark	55 014	4 726	1993-1997	56,0	52,2	16,2	2,2	13,4 (1,9-48,2)	0,9	10,6 (2,2-32,2)	5,1 (1-29,8)	5,3 (0,4-30,8)	0,9 (0,2-4,6)
Norvège	33 975	281	1998	48,0	100,0	14,1	20,7	2,2 (0,5-8,8)	_	_	0,9 (0,4-4,8)	1,2 (0,5-2,1)	_
Suède	48 674	847	1991-1996	51,0	54,2	18,0	11,8	4,4 (0,4-19,1)	_	_	1,8 (0,1-9,4)	1,7 (0,1-6,8)	1,0 (0,1-6,7)
Tous pays	450 112	14 037	1991-2001	51,0	70,8	14,9	12,8	7,2 (0,7-35,2)	6,9	7,5 (0,6-31,2)	4,6 (0,2-24,3)	1,4 (0,1-12,7)	0,5 (0,1-5,3)

[1] Médiane de consommation avec les 10ème et 90ème percentiles calculés uniquement chez les consommateurs d'alcool.

Tableau 36 : Caractéristiques de la population d'étude selon les catégories de consommation d'alcool, cohorte EPIC (n= 450 112)

	Consommation d'alcool à l'inclusion, g par jour			
	Non-consommateurs	**0-4,9**	**5-15**	**>15**
Hommes				
Participants (n, %)	8 100 (6,2)	28 858 (22,0)	34 860 (26,5)	59 608 (45,3)
Âge moyen au recrutement (années) (SD) [1]	53,7 (10,3)	50,1 (11,4)	51,9 (10,5)	52,6 (8,6)
IMC (kg/m^2) (%)				
<18,5	0,64	0,60	0,43	0,28
18,5-24,9	32,85	41,28	39,77	33,09
25-29,9	48,53	45,15	47,34	50,74
≥30	17,98	12,97	12,45	15,89
Niveau d'éducation (%)				
Pas d'études/primaire	48,43	31,09	28,18	32,29
École technique /niveau secondaire	33,74	41,22	39,23	36,58
Niveau supérieur (incl. diplôme d'université)	15,05	22,52	29,23	29,55
Manquant	2,78	5,17	3,36	1,58
Statut tabagique (%)				
Non-fumeur	15,89	43,99	38,12	25,89
Ex-fumeur	25,89	32,02	36,72	39,4
Fumeur	30,02	22,43	24,02	34,02
Manquant	1,48	1,56	1,15	0,69
Activité physique (%)				
Inactif	16,88	17,32	23,75	28,46
Modérément inactif	36,51	25,2	29,05	30,62
Modérément actif	29,28	23,58	25,91	29,41
Actif	7,41	6,77	7,52	8,76
Manquant	9,93	27,13	13,77	2,76
Energie (kcal /jour) (SD)	2327,3 (683,5)	2245,1 (664,0)	2331,0 (626,7)	2562,35 (646,8)
Consommation d'alcool à l'inclusion (g/jour) [1]	0	2,12 (1,4)	9,6 (2,8)	38,6 (23,1)
Consommation d'alcool au cours de la vie (g/jour) [1]	23,2 (47,9)	9,7 (18,0)	14,9 (13,9)	35,3 (26,8)
Consommation de vin à l'inclusion (g/jour) [1]	0	0,6 (0,9)	3,9 (3,5)	18,5 (19,7)
Consommation de vin au cours de la vie (g/jour) [1]	7,0 (16,5)	3,2 (8,4)	5,7 (8,5)	16,9 (20,2)
Consommation de bière à l'inclusion (g/jour) [1]	0	1,0 (1,1)	4,0 (3,2)	14,8 (18,8)
Consommation de bière au cours de la vie (g/jour) [1]	8,4 (22,5)	3,5 (7,4)	5,6 (6,9)	12,0 (14,9)

Tableau 36 : Caractéristiques de la population d'étude selon les catégories de consommation d'alcool, cohorte EPIC (n= 450 112)

	Consommation d'alcool à l'inclusion, g par jour			
	Non-consommateurs	**0-4,9**	**5-15**	**>15**
Consommation de liqueurs /spiritueux à l'inclusion (g/jour) [1]	0	0,4 (0,7)	1,3 (1,9)	4,4 (7,8)
Consommation de liqueurs /spiritueux au cours de la vie (g/jour) [1]	7,2 (24,4)	2,7 (10,5)	3,2 (6,7)	5,8 (10,3)
Femmes				
Participants (n, %)	49 341 (15,5)	128 310 (40,3)	87 077 (27,3)	53 958 (16,9)
Âge moyen au recrutement (années) (SD)	51,8 (8,9)	50,1 (10,0)	50,5 (9,9)	51,6 (8,6)
IMC (kg/m^2) (%)				
<18,5	2,05	2,23	1,95	1,87
18,5-24,9	44,81	57,19	62,71	62,71
25-29,9	33,18	33,18	26,89	26,89
≥30	19,96	11,92	8,45	7,65
Niveau d'éducation (%)				
Pas d'études/primaire	48,61	25,47	20,3	19,09
École technique /niveau secondaire	36,29	48,89	47,73	47,05
Niveau supérieur (incl. diplôme d'université)	13,14	20,3	27,72	31,04
Manquant	1,95	5,34	4,25	2,82
Statut tabagique (%)				
Non-fumeur	63,8	56,81	53,47	44,74
Ex-fumeur	15,56	22,55	26,19	27,76
Fumeur	18,3	18,3	18,16	25,28
Manquant	2,34	2,18	2,17	2,22
Activité physique (%)				
Inactif	6,72	9,85	15,4	17,81
Modérément inactif	24,56	26,18	32,83	37,26
Modérément actif	43,55	31,79	34,19	35,14
Actif	6,96	7,37	8,15	8,03
Manquant	18,22	24,81	9,44	1,75
Energie (kcal/jour) [1]	1846,3 (537,1)	1856,2 (522,6)	1972,9 (521,4)	2148,9 (554,1)
Consommation d'alcool à l'inclusion (g/jour) [1]	0	1,8 (1,4)	9,2 (2,8)	29,0 (14,3)
Consommation d'alcool au cours de la vie (g/jour) [1]	1,5 (6,7)	3,0 (5,2)	8,0 (6,8)	17,1 (11,6)
Consommation de vin à l'inclusion (g/jour) [1]	0	1,01 (1,1)	6,2 (3,4)	20,9 (14,4)

Tableau 36 : Caractéristiques de la population d'étude selon les catégories de consommation d'alcool, cohorte EPIC (n= 450 112)

	Consommation d'alcool à l'inclusion, g par jour			
	Non-consommateurs	**0-4,9**	**5-15**	**>15**
Consommation de vin au cours de la vie (g/jour) [1]	0,8 (3,3)	1,5 (2,9)	4,9 (4,8)	11,7 (9,4)
Consommation de bière à l'inclusion (g/jour) [1]	0	0,4 (0,7)	1,5 (2,3)	4,0 (7,7)
Consommation de bière au cours de la vie (g/jour) [1]	0,31 (2,6)	0,5 (1,8)	1,3 (2,5)	2,4 (4,5)
Consommation de liqueurs / spiritueux / bière à l'inclusion (g/jour) [1]	0	0,2 (0,4)	0,7 (1,5)	2,3 (5,2)
Consommation de liqueurs / spiritueux / bière au cours de la vie (g/jour) [1]	0,29 (2,5)	0,7 (2,5)	1,3 (3,0)	1,9 (4,5)

[1]Les valeurs indiquées sont les moyennes ± l'écart-type.

3.2 Consommation d'alcool et risque de cancers cutanés

3.2.1 Consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie

Les résultats des associations entre la consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et le risque de cancers cutanés issus des modèles de Cox sont présentés selon le sexe dans le **Tableau 37**.

Chez les hommes, la consommation d'alcool à l'inclusion était linéairement et positivement associée au risque de cancers cutanés (HR=1,16, IC à 95%=1,07-1,26 pour une consommation élevée (>15 g / jour) vs. une consommation faible (0-4,9 g/jour), P-tendance= 0,0002), en particulier avec le CBC (HR=1,12, IC à 95%=1,01-1,23, P-tendance=0,04) et le CSC (HR=1,44, IC à 95%=1,17-1,77, P-tendance= 0,001). En revanche, nous n'avons trouvé aucune association statistiquement significative avec le mélanome (HR= 1,17, IC à 95%=0,95-1,44), P-tendance=0,17), bien qu'il n'y ait aucune hétérogénéité entre les types de cancers cutanés (P- hétérogénéité=0.25).

De même, la consommation d'alcool au cours de la vie était positivement associée au risque de cancers cutanés (HR=1,15, IC à 95%=1,05-1,26 pour une consommation élevée (>15 g / jour) vs. une consommation faible (0-4,9 g/jour), P-tendance= 0,01), en particulier avec le CBC (HR=1,14, IC à 95%=1,02-1,27, P-tendance=0,06) et le CSC (HR=1,29, IC à 95%=1,00-1,67, P-tendance=0,02), mais pas avec le mélanome (HR= 1,10, IC à 95%=0,84-1,44, P-tendance=0,67), bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée (P- hétérogénéité=0.43).

En revanche, **chez les femmes,** bien que nous ayons constaté une association linéaire et positive entre la consommation d'alcool à l'inclusion et le risque de cancers cutanés dans le modèle ajusté sur l'âge (HR=1,10, IC à 95%=1,04-1,17, P-tendance=0,0003), la relation était faible et à la limite de la significativité dans le modèle multi-ajusté (HR=1,05, IC à 95%=0,99-1,12, P-tendance = 0,08). Les résultats par type de cancers cutanés suggèrent que la consommation d'alcool est associée à un risque accru de CBC (HR=1,08, IC à 95%=1,00-1,17, P-tendance = 0,03) ; en revanche, bien que du même ordre de grandeur, l'association avec le CSC n'était pas statistiquement significative (HR=1,09, IC à 95%=0,90-1,30, P-tendance=0,13), et il n'y avait pas d'association avec le mélanome (HR=0,93, IC à 95%=0,80-1,08, P-tendance=0,13), bien qu'ici encore, aucune hétérogénéité n'ait été détectée entre les types de cancers cutanés (P-hétérogénéité=0,21). Les résultats étaient similaires lorsque nous avons examiné la consommation d'alcool au cours de la vie.

Tableau 37 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et risque de cancers cutanés, par sexe, cohorte EPIC (n= 450 112)[1]

	Cancers cutanés			Mélanome			CBC			CSC		
	Cas	Modèle 1	Modèle 2	Cas	Modèle 1	Modèle 2	Cas	Modèle 1	Modèle 2	Cas	Modèle 1	Modèle 2
		HR (IC à 95 %)	HR (IC à 95 %)		HR (IC à 95 %)	HR (IC à 95 %)		HR (IC à 95 %)	HR (IC à 95 %)		HR (IC à 95 %)	HR (IC à 95 %)
Hommes												
Consommation d'alcool à l'inclusion (g/jour)												
Non-consommateurs	271	0,99 (0,86-1,13)	1,00 (0,87-1,15)	46	1,03 (0,74-1,45)	1,06 (0,76-1,49)	163	0,99 (0,83-1,19)	1,00 (0,84-1,20)	56	1,08 (0,79-1,48)	1,09 (0,79-1,49)
0-4,9	934	1 [Référence]	1 [Référence]	158	1 [Référence]	1 [Référence]	574	1 [Référence]	1 [Référence]	143	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,541	1,15 (1,06-1,25)	1,14 (1,05-1,24)	230	1,11 (0,90-1,36)	1,10 (0,89-1,35)	1,006	1,14 (1,03-1,27)	1,13 (1,02-1,25)	254	1,37 (1,11-1,69)	1,36 (1,10-1,68)
>15	2,721	1,17 (1,08-1,27)	1,16 (1,07-1,26)	382	1,16 (0,95-1,42)	1,17 (0,95-1,44)	1,870	1,13 (1,02-1,25)	1,12 (1,01-1,23)	365	1,44 (1,17-1,77)	1,44 (1,17-1,77)
P-tendance		<,0001	0,0002		0,16	0,17		0,02	0,04		0,0008	0,001
Consommation d'alcool au cours de la vie (g/jour)												
Non-consommateurs	52	1,00 (0,75-1,33)	1,00 (0,75-1,33)	8	1,54 (0,74-3,23)	1,54 (0,74-3,24)	37	0,98 (0,70-1,38)	0,98 (0,70-1,38)	5	0,65 (0,26-1,62)	0,65 (0,26-1,61)
0-4,9	683	1 [Référence]	1 [Référence]	76	1 [Référence]	1 [Référence]	480	1 [Référence]	1 [Référence]	101	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,663	1,13 (1,03-1,24)	1,13 (1,03-1,24)	174	1,02 (0,78-1,35)	1,03 (0,78-1,36)	1,247	1,16 (1,04-1,29)	1,16 (1,04-1,29)	193	1,13 (0,88-1,45)	1,14 (0,88-1,46)
>15	2,425	1,12 (1,02-1,22)	1,15 (1,05-1,26)	300	1,06 (0,81-1,39)	1,10 (0,84-1,44)	1,773	1,11 (1,00-1,23)	1,14 (1,02-1,27)	268	1,24 (0,97-1,60)	1,29 (1,00-1,67)
P-tendance		0,06	0,01		0,91	0,67		0,21	0,06		0,04	0,02
Femmes												
Consommation d'alcool à l'inclusion (g/jour)												
Non-consommateurs	1,042	1,01 (0,93-1,09)	1,02 (0,95-1,11)	246	1,06 (0,91-1,24)	1,09 (0,93-1,27)	537	1,01 (0,91-1,12)	1,02 (0,92-1,14)	173	0,95 (0,79-1,15)	0,98 (0,81-1,18)
0-4,9	2,971	1 [Référence]	1 [Référence]	659	1 [Référence]	1 [Référence]	1,656	1 [Référence]	1 [Référence]	401	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	2,767	1,11 (1,06-1,17)	1,08 (1,02-1,14)	466	1,00 (0,89-1,13)	0,98 (0,87-1,11)	1,741	1,15 (1,07-1,23)	1,10 (1,03-1,18)	353	1,18 (1,02-1,37)	1,14 (0,99-1,32)
>15	1,790	1,10 (1,04-1,17)	1,05 (0,99-1,12)	270	0,96 (0,83-1,11)	0,93 (0,80-1,08)	1,164	1,14 (1,05-1,23)	1,08 (1,00-1,17)	183	1,14 (0,95-1,36)	1,09 (0,90-1,30)
P-tendance		0,0003	0,08		0,35	0,13		0,0002	0,03		0,02	0,13
Consommation d'alcool au cours de la vie (g/jour)												
Non-consommateurs	546	1,03 (0,93-1,13)	1,04 (0,95-1,15)	102	1,18 (0,95-1,48)	1,20 (0,95-1,50)	323	1,02 (0,90-1,16)	1,04 (0,92-1,18)	62	0,88 (0,66-1,17)	0,91 (0,69-1,21)
0-4,9	3,348	1 [Référence]	1 [Référence]	514	1 [Référence]	1 [Référence]	2,136	1 [Référence]	1 [Référence]	385	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	2,654	1,07 (1,02-1,13)	1,04 (0,99-1,10)	375	1,03 (0,90-1,18)	1,02 (0,89-1,16)	1,801	1,09 (1,02-1,16)	1,06 (0,99-1,13)	265	1,08 (0,92-1,27)	1,04 (0,88-1,22)
>15	1,059	1,10 (1,03-1,18)	1,06 (0,99-1,14)	171	1,13 (0,95-1,35)	1,10 (0,92-1,32)	724	1,14 (1,04-1,24)	1,10 (1,01-1,20)	82	0,98 (0,76-1,25)	0,93 (0,72-1,19)
P-tendance		0,005	0,15		0,67	0,94		0,002	0,05		0,41	0,91

[1]Modèle 1: modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement.
[2]Modèle 2 : modèle 1 avec ajustement supplémentaire sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, l'activité physique et l'énergie totale consommée

3.2.2 Consommation de différents type d'alcool

Chez les hommes, bien que **la consommation de liqueurs et spiritueux** à l'inclusion n'était pas associée au risque de cancers cutanés (HR=1,07, IC à 95% =0,93-1,22 pour une consommation élevée (>1,84 g / jour) vs. une consommation faible (0,0-0,18g/jour), P-tendance=0,09), nous avons observé une association positive entre la consommation de liqueurs et spiritueux au cours de la vie et le risque de cancers cutanés (HR=1,18, IC à 95% =1,07-1,30, P-tendance=0,003), en particulier avec le mélanome (HR=1,47, IC à 95% =1,08-1,99, P-tendance=0,0009) et le CBC (HR=1,17, IC à 95% =1,04-1,31, P-tendance=0,14) (**Tableau 38**). En revanche, nous n'avons pas trouvé d'association avec le CSC (HR=0,95, IC à 95%=0,70-1,28, P-tendance=0,70), bien qu'il n'y ait aucune hétérogénéité entre les types de cancers cutanés (P-hétérogénéité=0,15). **La consommation de vin** à l'inclusion était linéairement et positivement associée au risque de cancers cutanés (HR=1,22, IC à 95%=1,10-1,35, P-tendance=0,0001), en particulier avec le CBC (HR=1,25, IC à 95%=1,10-1,42, P-tendance=0,004). Les résultats étaient similaires lorsque la consommation de vin au cours de la vie a été examinée. En ce qui concerne **la consommation de bière**, nous avons constaté une association positive entre la consommation à l'inclusion et le risque de cancers cutanés, en particulier avec le CBC dans les 2ème et 3ème quartiles de consommation (HR=1,21, IC à 95%=1,04-1,41 et HR=1,20, IC à 95%=1,04-1,40, respectivement), bien qu'aucune association n'ait été observée dans le 4ème quartile (HR=1,11, IC à 95%=0,95-1,29, P-tendance=0,76). Des résultats similaires ont été obtenus avec la consommation de bière au cours de la vie.

En revanche, **chez les femmes**, nous avons constaté une association linéaire et positive entre la **consommation de liqueurs et spiritueux** à l'inclusion et le risque de cancers cutanés (HR=1,08, IC à 95%=0,97-1,19, P-tendance=0,002), en particulier avec le CBC (HR=1,10, IC à 95%=0,96-1,26, P-tendance=0,007). En revanche, nous n'avons trouvé aucune association avec la consommation de liqueurs et spiritueux au cours de la vie (mélanome : HR=1,15, IC à 95%=0,91-1,46, P-tendance=0,05 ; CBC : HR=1,02, IC à 95%=0,91-1,14, P-tendance=0,3; CSC : HR=1,04, IC à 95%=0,79-1,38, P-tendance=0,47). Par ailleurs, **la consommation de vin** à l'inclusion et au cours de la vie était positivement associée au risque de cancers cutanés (HR=1,08, IC à 95%=1,00-1,16, P-tendance=0,09 et HR=1,09, IC à 95%=1,01-1,17, P-tendance=0,17, respectivement), en particulier avec le CBC (HR=1,12, IC à 95%=1,02-1,24, P-tendance=0,07 et HR=1,11, IC à 95%=1,01-1,22, P-tendance=0,07, respectivement). En revanche, **la consommation de bière** à l'inclusion et au cours de la vie n'était pas associée au risque de cancers cutanés (HR=1,00, IC à 95%=0,90-1,10, P-tendance = 0,49 et HR=1,00, IC à 95%=0,89-1,14, P-tendance=0,82, respectivement).

Tableau 38 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de différents type d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et risque de cancers cutanés, par sexe, cohorte EPIC (n = 450 112)[1]

	Hommes				Femmes			
	Cancers cutanés	**Mélanome**	**CBC**	**CSC**	**Cancers cutanés**	**Mélanome**	**CBC**	**CSC**
	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]
Consommation de liqueurs / spiritueux à l'inclusion (g/jour)[2]								
Non-consommateurs	1,01 (0,87-1,17)	1,11 (0,78-1,56)	1,03 (0,85-1,24)	1,06 (0,72-1,57)	0,97 (0,88-1,07)	0,92 (0,75-1,14)	0,97 (0,85-1,12)	0,96 (0,74-1,24)
Q1 (>0-0,18)	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
Q2 (>0,18-0,55)	0,92 (0,79-1,07)	1,03 (0,71-1,50)	0,94 (0,77-1,13)	0,87 (0,55-1,37)	1,04 (0,94-1,15)	1,05 (0,84-1,30)	1,03 (0,91-1,18)	1,06 (0,81-1,38)
Q3 (>0,55-1,84)	1,02 (0,89-1,17)	1,09 (0,79-1,50)	1,03 (0,87-1,23)	1,06 (0,73-1,55)	1,08 (0,97-1,19)	1,05 (0,84-1,32)	1,09 (0,95-1,25)	1,13 (0,85-1,49)
Q4 (>1,84)	1,07 (0,93-1,22)	1,28 (0,92-1,77)	1,07 (0,90-1,28)	1,03 (0,71-1,49)	1,08 (0,97-1,19)	0,97 (0,77-1,24)	1,10 (0,96-1,26)	1,08 (0,82-1,42)
P-tendance	0,09	0,13	0,2	0,93	0,002	0,3	0,007	0,14
Consommation de liqueurs / spiritueux au cours de la vie (g/jour)[2]								
Non-consommateurs	1,10 (0,96-1,26)	0,88 (0,57-1,34)	1,20 (1,03-1,41)	0,89 (0,60-1,32)	0,97 (0,89-1,05)	0,95 (0,78-1,16)	0,98 (0,89-1,08)	0,89 (0,70-1,14)
Q1 (>0-0,13)	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
Q2 (>0,13-0,99)	1,09 (0,97-1,22)	1,23 (0,87-1,74)	1,12 (0,97-1,28)	0,90 (0,63-1,28)	1,00 (0,93-1,08)	0,94 (0,77-1,16)	1,02 (0,93-1,12)	0,93 (0,73-1,19)
Q3 (>0,99-3,08)	1,18 (1,07-1,30)	1,10 (0,80-1,51)	1,21 (1,07-1,36)	1,07 (0,79-1,45)	1,03 (0,95-1,11)	1,15 (0,94-1,41)	1,03 (0,94-1,13)	0,95 (0,75-1,20)
Q4 (>3,08)	1,18 (1,07-1,30)	1,47 (1,08-1,99)	1,17 (1,04-1,31)	0,95 (0,70-1,28)	1,03 (0,94-1,13)	1,15 (0,91-1,46)	1,02 (0,91-1,14)	1,04 (0,79-1,38)
P-tendance	0,003	0,0009	0,14	0,70	0,12	0,05	0,3	0,47
Consommation de vin à l'inclusion (g/jour)[2]								
Non-consommateurs	1,06 (0,94-1,20)	0,93 (0,70-1,24)	1,13 (0,96-1,33)	0,92 (0,69-1,21)	1,04 (0,96-1,13)	1,12 (0,94-1,32)	1,06 (0,94-1,18)	0,91 (0,74-1,12)
Q1 (> 0-0,98)	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
Q2 (>0,98-4,64)	1,11 (1,00-1,24)	0,94 (0,73-1,22)	1,19 (1,04-1,36)	0,98 (0,74-1,28)	1,03 (0,96-1,11)	0,94 (0,80-1,11)	1,08 (0,98-1,20)	0,98 (0,80-1,20)
Q3 (>4,64-10,03)	1,18 (1,08-1,30)	0,98 (0,76-1,27)	1,25 (1,11-1,42)	1,08 (0,84-1,40)	1,08 (1,00-1,16)	1,03 (0,88-1,22)	1,09 (0,99-1,20)	1,13 (0,92-1,37)
Q4 (>10,03)	1,22 (1,10-1,35)	1,15 (0,89-1,50)	1,25 (1,10-1,42)	1,12 (0,86-1,47)	1,08 (1,00-1,16)	0,94 (0,78-1,12)	1,12 (1,02-1,24)	1,04 (0,83-1,30)
P-tendance	0,0001	0,14	0,004	0,08	0,09	0,13	0,07	0,09
Consommation de vin au cours de la vie (g/jour)[2]								
Non-consommateurs	1,13 (0,98-1,32)	1,21 (0,78-1,89)	1,11 (0,93-1,33)	1,18 (0,80-1,73)	1,09 (0,99-1,19)	1,32 (1,06-1,64)	1,05 (0,94-1,19)	0,98 (0,76-1,26)
Q1 (>0-1,14)	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
Q2 (>1,14-3,47)	1,18 (1,07-1,30)	1,13 (0,84-1,52)	1,18 (1,05-1,32)	1,10 (0,83-1,45)	1,06 (0,99-1,13)	1,23 (1,03-1,47)	1,03 (0,94-1,12)	0,95 (0,78-1,17)
Q3 (>3,47-8,65)	1,22 (1,10-1,35)	1,27 (0,94-1,70)	1,21 (1,08-1,36)	1,21 (0,91-1,60)	1,09 (1,02-1,17)	1,11 (0,93-1,33)	1,07 (0,98-1,16)	1,17 (0,94-1,45)
Q4 (>8,65)	1,26 (1,14-1,40)	1,29 (0,95-1,75)	1,25 (1,11-1,41)	1,33 (0,99-1,78)	1,09 (1,01-1,17)	1,13 (0,92-1,38)	1,11 (1,01-1,22)	0,86 (0,65-1,12)
P-tendance	0,0001	0,17	0,002	0,12	0,17	0,70	0,07	0,99
Consommation de bière à l'inclusion (g/jour)[2]								
Non-consommateurs	1,06 (0,92-1,22)	1,13 (0,80-1,61)	1,12 (0,94-1,32)	0,97 (0,66-1,43)	0,97 (0,90-1,05)	1,05 (0,88-1,26)	0,97 (0,87-1,07)	0,94 (0,74-1,19)
Q1 (>0-0,41)	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
Q2 (>0,41-1,37)	1,15 (1,01-1,30)	0,91 (0,65-1,28)	1,21 (1,04-1,41)	0,97 (0,66-1,43)	1,02 (0,94-1,11)	1,15 (0,95-1,39)	1,01 (0,91-1,12)	0,99 (0,76-1,27)
Q3 (>1,37-5,28)	1,19 (1,06-1,35)	1,26 (0,92-1,72)	1,20 (1,04-1,40)	1,13 (0,79-1,62)	0,99 (0,91-1,08)	1,09 (0,90-1,33)	0,96 (0,86-1,07)	0,98 (0,75-1,29)

Tableau 38 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de différents type d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et risque de cancers cutanés, par sexe, cohorte EPIC (n = 450 112)[1]

	Hommes				Femmes			
	Cancers cutanés	**Mélanome**	**CBC**	**CSC**	**Cancers cutanés**	**Mélanome**	**CBC**	**CSC**
	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]
Q4 (>5,28)	1,09 (0,97-1,24)	1,01 (0,73-1,38)	1,11 (0,95-1,29)	1,24 (0,87-1,78)	1,00 (0,90-1,10)	1,10 (0,86-1,40)	1,02 (0,91-1,15)	0,87 (0,62-1,22)
P-tendance	0,32	0,78	0,76	0,05	0,49	0,4	0,52	0,96
Consommation de bière au cours de la vie (g/jour)[2]								
Non-consommateurs	1,02 (0,84-1,23)	1,34 (0,77-2,30)	1,10 (0,88-1,38)	0,66 (0,40-1,11)	1,03 (0,95-1,10)	1,12 (0,93-1,35)	1,04 (0,95-1,14)	0,97 (0,77-1,23)
Q1 (>0-0,33)	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
Q2 (>0,33-1,35)	1,02 (0,87-1,18)	1,20 (0,76-1,89)	1,09 (0,91-1,30)	0,78 (0,52-1,16)	1,09 (1,02-1,18)	1,21 (1,00-1,47)	1,10 (1,01-1,20)	0,95 (0,74-1,21)
Q3 (>1,35-4,89)	1,15 (1,00-1,32)	1,15 (0,75-1,79)	1,20 (1,01-1,42)	1,03 (0,72-1,48)	1,00 (0,93-1,09)	1,12 (0,90-1,38)	1,01 (0,92-1,11)	0,90 (0,68-1,19)
Q4 (>4,89)	1,05 (0,91-1,21)	1,04 (0,67-1,61)	1,10 (0,93-1,31)	0,92 (0,64-1,34)	1,00 (0,89-1,14)	1,19 (0,88-1,60)	1,01 (0,87-1,18)	0,70 (0,41-1,21)
P-tendance	0,56	0,3	0,65	0,22	0,82	0,41	0,94	0,31

[1]Stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement et ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, l'activité physique, l'énergie, et la consommation des autres types d'alcool.

[2]Les quartiles pour les types de boissons alcoolisées (bière, vin, liqueurs et spiritueux) ont été calculés séparément pour la consommation à l'inclusion et au cours de la vie, chez les consommateurs uniquement

3.2.3 Consommation d'alcool à différents âges

Lorsque nous avons examiné la consommation d'alcool à différents âges de la vie, les associations linéaires et positives entre la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés, **chez les hommes**, semblaient être plus fortes pour la consommation d'alcool aux âges de 40 et 50 ans (HR=1,22, IC à 95%=1,08-1,38, P-tendance=0,0006 et HR=1,26, IC à 95%=1,09-1,46, P-tendance=0,006, respectivement) par rapport à celle aux âges de 20 et 30 ans (HR=1,05, IC à 95%=0,97-1,14, P-tendance=0,02 et HR=1,09, IC à 95%=0,99-1,19, P-tendance=0,007), bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée entre la consommation d'alcool aux différents âges (P-hétérogénéité=0,67). Plus précisément, nous avons observé des relations positives avec le CSC (consommation d'alcool aux âges de 40 et 50 ans: P-tendance=0,02 et 0,07, respectivement) et le CBC (consommation d'alcool aux âges de 40 et 50 ans : P-tendance=0,01 et 0,02, respectivement), et aucune association significative n'a été observée selon l'âge avec le mélanome chez les hommes (**Annexe 14**), bien que les hétérogénéités entre les types de cancers cutanés n'etaient pas significatives (P-hétérogénéité>0,28).

En revanche, **chez les femmes**, la consommation d'alcool à l'âge de 20 ans était linéairement et positivement associée au risque de mélanome (HR=1,35, IC à 95%=1,07-1,70, P-tendance=0,0001). Le risque de CBC était associé à la consommation d'alcool à l'âge de 40 ans (HR=1,10, IC à 95%=1,00-1,22, P-tendance=0,008) et à l'âge de 50 ans (HR=1,14, IC à 95%=1,01-1,28, P-tendance=0,0008). Cependant, nous n'avons trouvé aucune association avec le risque de CSC selon l'âge chez les femmes (**Annexe 14**).

3.2.4 Analyses en sous-groupes : par pays, par site et type de la tumeur

Dans les résultats stratifiés par pays, **chez les hommes**, bien que nous n'ayons trouvé aucune association entre la consommation d'alcool à l'inclusion et le risque de cancers cutanés, la consommation d'alcool au cours de la vie était associée à un risque accru de cancers cutanés (HR=1,80, IC à 95%=0,99-3,28 pour une augmentation de 10g d'alcool par jour), en particulier avec le CSC (HR=4,32, IC à 95%=1,10-17,04), uniquement dans la cohorte du Royaume-Uni (**Annexe 15**). Il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les pays pour des résultats distincts par type de cancer cutané (mélanome, CBC et CSC), ni pour les consommations d'alcool à l'inclusion, ni pour la consommation au cours de la vie (tous les P-hétérogénéité étant >0,30).

Néanmoins, **chez les femmes**, les associations étaient linéaires et positives dans la cohorte danoise, pour la consommation d'alcool à l'inclusion (HR=1,04, IC à 95%=1,00-1,07 pour une augmentation de 10g d'alcool par jour) et au cours de la vie (HR=2,56, IC à 95%=1,51-4,34 pour une augmentation de 10g d'alcool par jour) ainsi que dans la cohorte norvégienne pour la consommation d'alcool à l'inclusion

(HR=1,51, IC à 95%=1,06-2,15 pour une augmentation de 10g d'alcool par jour), bien qu'il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les pays pour ces résultats (tous les P-hétérogénéité étant >0,32) (**Annexe 15**).

Nos résultats par site suggèrent une hétérogénéité concernant la relation entre la consommation d'alcool à l'inclusion et le risque de mélanome, avec un risque plus fort pour les tumeurs localisées sur le tronc (HR=1,47, IC à 95%=1,07-2,03, P-tendance=0,02) par rapport à celles sur la tête, le cou et les extrémités chez les hommes (HR=0,99, IC à 95% = 0,75-1, 32, P-tendance = 0,93) (P-hétérogénéité = 0,04) (**Annexe 16**). En revanche, aucune hétérogénéité n'a été détectée pour les autres associations chez les hommes (P-hétérogénéité >0,10). De même, il n'y avait pas d'hétérogénéité selon le site pour les résultats chez les femmes (P-hétérogénéité >0,22).

Par ailleurs, aucune hétérogénéité n'a été détectée selon le type de la tumeur pour la consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie, ni chez les hommes ni chez les femmes (P-hétérogénéité >0,05) (**Annexe 17**).

4. DISCUSSION

Dans cette étude européenne prospective, nous avons observé que la consommation d'alcool à l'inclusion était linéairement et positivement associée au risque de cancers cutanés, en particulier avec le CBC, chez les hommes et chez les femmes. Par ailleurs, la consommation d'alcool au cours de la vie était positivement associée au risque de cancers cutanés, en particulier de CBC et de CSC chez les hommes, et de CBC chez les femmes.

Chez les hommes, nos résultats par type d'alcool ont montré une association positive entre la consommation de liqueurs et le risque de mélanome, alors que la consommation de vin était associée à une augmentation du risque de CBC et de CSC. En revanche, chez les femmes, la consommation de vin et de liqueurs était associée à un risque plus élevé de CBC. La consommation de bière n'était pas associée au risque de cancers cutanés.

4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature

Globalement, les preuves concernant les associations entre la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés sont limitées et discordantes. Bien que plusieurs études précédentes aient suggéré des associations positives (276–278,552,557–559), la plupart des études cas-témoin (202,209,560–564) n'ont pas montré d'association.

En ce qui concerne **le mélanome**, deux premières études cas-témoin n'ont pas montré d'association statistiquement significative : l'une, menée auprès de 107 cas et 507 témoins à Montréal, a rapporté un OR de 1,21 pour l'association entre la consommation de boissons alcoolisées au cours de la vie et le risque de mélanome (IC à 95%=0,68-2,18 pour plus de 7 verres/semaine vs. jamais) (279). L'autre, menée auprès de 542 cas et 538 témoins en Italie, a rapporté un OR de 0,91 (IC à 95%=0,62-1,33 pour 7 verres/semaine en moyenne (1 à 13 verres) vs. jamais) (565). En revanche, la consommation d'alcool était associée à un risque élevé de mélanome dans une étude cas-témoin aux Etats Unis portant sur 502 cas et 565 témoins (OR=1,53, IC à 95 %= 1,03-2,49 pour plus de 7,7 verres/semaine vs. jamais) (202). Récemment, Miura et ses collègues ont effectué une analyse poolée de huit études cas-témoin, portant sur 1886 cas et 2113 témoins, qui a trouvé une association positive entre la consommation d'alcool et le risque de mélanome chez les femmes (OR global =1,30, IC à 95 %=1,10-1,50 pour consommatrices vs. non consommatrices) (276).

En outre, la majorité des études de cohorte suggèrent une augmentation du risque de mélanome associée à la consommation d'alcool. En effet, Kubo et ses collègues ont examiné l'association chez 59 575 femmes blanches ménopausées de l'étude de la WHI (278). Ils ont mis en évidence une relation positive entre la quantité d'alcool consommée et le risque de mélanome (HR=1,64, IC à 95%=1,09-1,36 pour plus de 7 verres/semaine vs. jamais) après un suivi moyen de 10,2 ans. En ce qui concerne le type d'alcool, cette étude a également montré que les femmes qui consommaient du vin blanc et des liqueurs présentaient un risque accru de mélanome (HR=1,52, IC à 95% CI=1,02-2,27 et HR=1,65, IC à 95% CI=1,07-2,55, respectivement) (278). Rivera et ses collègues ont examiné l'association dans les cohortes NHS (1984-2012), NHS II (1991-2011) et HPFS (1986- 2012) (277) ; ils ont constaté que la consommation d'alcool était associée à un risque élevé de mélanome (HR global=1,14, IC à 95 %=1,00-1,29 pour un verre de consommation par jour) sur un suivi moyen de 18,3 ans. Comme dans le cas de l'étude WHI (278), la consommation de vin blanc était également associée à un risque accru de mélanome dans les études NHS, NHS II et HPFS, après ajustement pour les autres boissons alcoolisées (HR global=1,13, IC à 95%=1,04-1,24 pour un verre de consommation par jour). De manière similaire, nos analyses par type d'alcool suggèrent que la consommation de liqueurs et de vin au cours de la vie était associée à un risque accru de mélanome chez les hommes (HR =1,47, IC à 95%=1,08-1,99 pour le quartile 4 (>3,08 g /jour) (un demi-verre /jour) vs. quartile 1 (0-0,13 g/jour) de liqueurs consommé et HR =1,29, IC à 95%=0,95-1,75 pour le quartile 4 (>8,7 g /jour) (un verre /jour) vs. quartile 1 (0-1,13 g/jour) de vin consommé). Quelques études cas-temoin n'ont en revanche pas trouvé d'association entre la consommation de liqueurs et de vin et le risque de melanome (202,565).

Nos résultats par localisation de la tumeur ont suggéré que la relation entre la consommation d'alcool et le risque de mélanome était plus forte pour les tumeurs localisées sur le tronc par rapport à celles sur la tête, le cou et les extrémités chez les hommes. Ces résultats confirment ceux de Rivera et ses collègues (277), qui ont constaté que l'association entre la consommation d'alcool et le risque de mélanome était plus forte pour le mélanome localisé sur des sites exposés aux UV de manière intermittente (tronc) que sur des sites exposés chroniquement aux UV (tête, cou ou extrémités). De même, dans l'analyse regroupée de huit études cas-témoin conduite par Miura et ses collègues (276), l'association positive entre la consommation d'alcool et le risque de mélanome semblait également être plus forte pour les tumeurs localisées sur le tronc que celles sur d'autres sites corporels. Ces observations suggèrent que l'influence de la consommation d'alcool sur le risque de cancers cutanés pourrait être différente selon le site, et potentiellement affecter le melanome indépendamment des voies qui impliquent l'exposition solaire. Par conséquent, comme la voie liée au mélanome du tronc est liée à la propension à développer des nævi, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'alcool augmente le risque de mélanome uniquement chez les hommes à risque génétiquement, et qu'il pourrait y avoir une interaction gène-environnement entre consommation d'alcool et certains facteurs génétiques.

En ce qui concerne **les carcinomes cutanés**, la majorité des études cas-témoin n'ont pas trouvé d'association entre la consommation d'alcool et le risque de CBC et de CSC (209,560–564). En revanche, une large étude cas-témoin réalisée par Reinau et ses collègues, auprès de 57 121 cas et 57 121 témoins, a montré que les buveurs d'alcool présentaient une augmentation significative mais modeste du risque de CBC par rapport aux non-buveurs (566). De plus, la plupart des études de cohorte ont rapporté une augmentation du risque de carcinomes cutanés associée à la consommation d'alcool (278,557–559,567,568). Kubo et ses collègues ont mis en évidence une relation positive entre la consommation d'alcool et le risque de carcinomes cutanés (HR=1,23, IC à 95%=1,11-2,49 pour plus de 7 verres/semaine vs. jamais) (278). De même, Wu et ses collègues (568) et Siiskonen et ses collègues (557) ont évalué l'association respectivement avec le CBC et le CSC en utilisant les données des cohortes NHS, NHS II et HPFS. Ils ont trouvé que la consommation d'alcool était associée au risque de CBC et de CSC chez les hommes et les femmes et que les associations étaient plus fortes avec la consommation de vin blanc et de liqueurs. Une augmentation du risque de CBC associée à la consommation de vin blanc et de liqueurs a également été trouvée dans une cohorte danoise (559). De manière concordante, nous avons mis en évidence que la consommation d'alcool était linéairement et positivement associée au risque de carcinomes cutanés chez les hommes et les femmes. En revanche, quelques études prospectives n'ont pas trouvé d'association entre la consommation d'alcool et le risque de carcinomes cutanés (558,559,567) : une étude de cohorte américaine n'a pas trouvé d'association avec le CBC (558), une autre conduite en

Australie a suggéré que la consommation d'alcool n'était pas associée au risque de carcinomes cutanés (567) et une cohorte danoise n'a rapporté aucune association avec le risque de CBC et de CSC (559).

Enfin, bien que le rapport du WCRF ait conclu que le niveau de preuve actuel sur l'effet délétère de la consommation d'alcool sur la survenue de cancers cutanés est limité, la littérature sur le sujet est très riche, et les conclusions vont majoritairement dans le sens d'une augmentation du risque avec la consommation d'alcool, plusieurs méta-analyses ayant montré une association positive entre consommation d'alcool et risque de mélanome et de carcinomes cutanés (275,554,555).

4.2 Hypothèses mécanistiques

Plusieurs mécanismes biologiques ont été proposés pour expliquer l'augmentation du risque de cancer de la peau associée à l'alcool. Les études citées précédemment montrent que le métabolisme de l'éthanol joue un rôle majeur dans la cancérogenèse liée à l'alcool. L'éthanol est métabolisé par l'alcool déshydrogénase en acétaldéhyde, un métabolite majeur de l'éthanol connu pour ses effets mutagènes et cancérigènes directs (270,569) car il peut inhiber le système de réparation de l'ADN en se fixant sur ce dernier. L'acétaldéhyde, un produit hautement réactif, entraîne la production de radicaux libres, qui causent des dommages à l'ADN et contribuent à la formation d'adduits mutagènes (270,569). Outre les dommages oxydatifs causés à l'ADN, les radicaux libres renforcent la liaison de l'acétaldéhyde à l'ADN afin d'activer les cascades de transduction des signaux et la synthèse des prostaglandines, ce qui entraîne une carcinogenèse cutanée (282).

De plus, l'alcool a des effets immunosuppresseurs qui peuvent diminuer la surveillance immunitaire des cellules (570), et par conséquent, augmenter la survenue d'un cancer cutané (420,571). En combinaison avec les rayonnements UV, il peut agir comme un agent photosensibilisant et induire des tumeurs cutanées avec un spectre de mutation plus large au niveau du gène suppresseur *TP53* impliqué dans le cancers cutanés (572). En effet, une étude a révélé que les personnes qui consommaient de l'alcool avaient des coups de soleil plus sévères que ceux qui n'en consommaient pas (283), et une autre grande enquête, menée auprès de 300 000 participants, a également montré qu'une consommation excessive d'alcool était associée à des coups de soleil plus importants (284). En revanche, nous avons trouvé que l'augmentation du risque de mélanome associée à la consommation d'alcool était plus forte pour les tumeurs localisées sur le tronc que celles sur d'autres sites corporels.

Par ailleurs, nous avons observé que les consommations de vin et de liqueurs étaient associées à un risque accru de cancers cutanés, et aucune association n'a été trouvée avec la consommation de bière. Cette augmentation du risque associée à la consommation de vin et de liqueurs pourrait s'expliquer par des niveaux d'acétaldéhyde plus élevés dans le vin et les liqueurs que dans la bière (569,573,574). Dans

certains cas, l'acétaldéhyde préexistant dans le vin/liqueur peut dépasser à lui seul les niveaux cancérigènes (573). Les études précédentes ont rapporté que la relation est plus forte avec la consommation de vin blanc que le vin rouge (277,278). Bien que le vin rouge et le blanc peuvent avoir des quantités similaires d'acétaldéhyde, nous pouvons émettre l'hypothèse que les composés phénoliques antioxydants présents dans le vin rouge peuvent compenser les risques, alors que ceux présents dans le vin blanc ne peuvent pas compenser les propriétés cancérigènes de l'éthanol et de ses métabolites. En effet, des études expérimentales ont fourni un nombre croissant de preuves des effets anti-cancérigènes des composés phénoliques (575). Malheureusement, nous ne disposions pas d'information sur le type de vin consommé dans la cohorte EPIC, ne nous permettant pas d'évaluer les associations par type de vin. Par ailleurs, la liqueur est la boisson alcoolisée qui a le plus haut degré d'alcool en volume en raison de la distillation et à des quantités plus faibles de composés phénoliques que dans les vins (576) et, par conséquent, peut également posséder la capacité de provoquer des effets cancérigènes cutanés.

4.3 Forces et limites de l'étude

Comme décrit précédemment (Chapitre V, partie 4.3.1, page 204), les forces de la cohorte EPIC incluent la grande taille de l'échantillon, le design prospectif, la diversité géographique des participants, la longue période de suivi, les informations détaillées sur les facteurs de confusion potentiels, la validation du questionnaire alimentaire ainsi que la confirmation des cas de cancers cutanés par différentes méthodes. De plus, le nombre important de données disponibles sur les cancers cutanés au sein de 10 pays européens nous a permis d'étudier la relation entre la consommation d'alcool et les trois types de cancers cutanés. Par ailleurs, grâce à la disponibilité de données détaillées sur la consommation d'alcool, nous avons eu l'opportunité d'étudier l'association entre la consommation d'alcool au cours de la vie et le risque de cancers cutanés. Il s'agit de la première et de la plus grande étude prospective ayant à ce jour exploré l'association entre la consommation d'alcool à différents âges et le risque de cancers cutanés, ce qui autorise l'étude d'une grande diversité en termes de profils de consommation d'alcool. Enfin, ces données nous ont également permis d'étudier ces associations par pays et par type histologique et site anatomique de la tumeur.

En revanche, les limites de l'étude EPIC, qui ont déjà été décrites (Chapitre V, partie 4.3.1, pages 205), incluent le manque d'information sur les facteurs de risque de cancers cutanés, notamment sur l'exposition solaire, et le fait que les données sur la consommation d'alcool sont auto-déclarées. De plus, les cas de carcinomes cutanés pourraient être sous-estimés étant donné que les registres de cancer de plusieurs pays européens n'enregistrent pas systématiquement ce type de cancers. Enfin, le type précis de boisson alcoolisée (type de vin, bière...) n'était pas disponible dans la cohorte.

5. Conclusion

Nous avons observé une association positive entre la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés, en particulier avec le CBC dans les deux sexes. En revanche, alors que la consommation d'alcool au cours de la vie était positivement associée au risque de CBC et de CSC chez les hommes, elle était associée au risque de CBC uniquement chez les femmes.

Chez les hommes, nous avons constaté que la consommation de liqueurs était associée à un risque accru de mélanome, tandis que la consommation de vin était associée à une augmentation du risque de CBC et de CSC. En revanche, chez les femmes, la consommation de vin et de liqueurs était associée à un risque accru de CBC.

Les résultats de cette etude viennent renforcer les données de la littérature existante. Etant donné l'accumulation de données en faveur d'un impact délétère de l'alcool sur le risque de cancers cutanés, la priorité immédiate serait que le WCRF considère ces nouveaux travaux dans la prochaine mise à jour des recommandations sur la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés. Par ailleurs, en attendant la confirmation de ces résultats et au vu des résultats publiés ces dernières décennies, il est à l'heure actuelle indispensable d'encourager le public à réduire sa consommation d'alcool afin de minimiser le risque de développer un cancer, ce qui incluera sans doute, à terme, les cancers cutanés.

CHAPITRE VII : ALIMENTATION RICHE EN ACIDES GRAS OMEGA-3 ET 6 ET EPAISSEUR DU MELANOME DANS L'ETUDE PMP

L'Australie est le pays où l'on observe les taux d'incidence les plus élevés de mélanome au monde. Cette particularité a conduit les chercheurs de ce continent à développer une recherche de haut niveau dans ce domaine. Cette recherche s'appuie sur la mise en place d'importantes études épidémiologiques et notamment à la constitution de cohortes prospectives permettant un suivi prolongé de patients atteints de mélanome. C'est la raison pour laquelle, compte tenu de mon sujet de thèse, j'ai effectué un séjour de 3 mois au sein de l'Equipe « *Cancer and Population Studies* » du QIMR Berghofer Medical Resarch Institute pour étudier l'impact de l'alimentation sur la survie après mélanome. Le cinquième sous-objectif de cette thèse était d'explorer la relation entre les profils alimentaires riches en acides gras oméga-3 et oméga-6 et l'épaisseur du mélanome.

1. CONTEXTE

L'épaisseur du melanome au moment du diagnostic mesure la profondeur de l'invasion des mélanocytes malins et constitue le principal indicateur de la gravité du mélanome primaire (577) et du risque de décès (347,578). Une tumeur d'épaisseur élevée peut refléter un diagnostic tardif ou un taux de croissance rapide d'un mélanome primaire (579). Le public étant de plus en plus sensibilisé à l'importance de lésions pigmentées suspectes par les grandes campagnes de prévention, les mélanomes sont de plus en plus souvent détectés précocement. Malgré cela, il reste une proportion des mélanomes agressifs à croissance rapide qui sont déjà épais au moment du premier diagnostic.

L'exposition aux rayonnements UV est le principal facteur de risque environnemental du mélanome et la protection contre l'exposition solaire reste le pilier de la prévention. Cependant, si les facteurs associés spécifiquement aux tumeurs primaires épaisses étaient identifiés, cela permettrait de cibler la prévention des mélanomes potentiellement agressifs. Les antécédents familiaux sont associés à un mélanome plus épais (580), mais les facteurs nutritionnels, facteurs modifiables du mode de vie, peuvent également jouer un rôle, en particulier les oméga-3 (EPA, DHA et ALA) et les oméga-6 (LA et AA) puisqu'ils semblent posséder des propriétés anti-oncogènes et pro-oncogènes, respectivement (330,581). Comme précisé plus haut (Chapitre I, partie 4.1.4.1, page 83), les principales sources sont les huiles végétales et les graines (LA, ALA), la viande et les œufs (AA) et les poissons gras (EPA, DHA) (306,582).

En outre, les acides gras oméga-3 et oméga-6 peuvent moduler les réponses inflammatoires causées par l'exposition aux rayonnements UV (296,583). Il a été rapporté que l'augmentation de l'apport alimentaire en acides gras oméga-3 renforçait les métabolites anti-inflammatoires, tandis que l'augmentation de l'apport en acides gras oméga-6 augmentait les métabolites pro-inflammatoires (584,585). En ce qui concerne le mélanome en particulier, plusieurs études expérimentales ont démontré que les acides gras

oméga-3 et oméga-6 étaient associés à la fois à la croissance et au caractère invasif des tumeurs (586,587). En effet, comme décrit dans le chapitre Introduction (Chapitre I, partie 4.1.4.2, page 84), le rôle des oméga-3 sur la régulation de la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose et la signalisation des facteurs de croissance (588–591) a été démontré dans des études in vitro et in vivo. Les acides gras oméga-3, notamment l'EPA et le DHA, suppriment la croissance des cellules cancéreuses et réduisent la progression et la métastase des tumeurs in vitro, tandis que les oméga-6 semblent avoir un effet opposé (296,585).

Toutefois, l'influence de la consommation des acides gras sur l'épaisseur du mélanome n'a jamais été étudiée par les études épidémiologiques et elle reste inconnue à l'heure actuelle. De plus, alors que les associations entre la consommation de fruits et légumes, de poisson et de viandes sur la récidive du mélanome ont été étudiées dans une étude cas-témoin menée aux Etats-Unis (306), à notre connaissance, aucune étude antérieure n'a étudié l'alimentation dans sa globalité en lien avec l'épaisseur du mélanome.

Par ailleurs, l'étude de nutriments isolés, en particulier dans un cadre expérimental, est précieuse pour identifier les mécanismes possibles reliant l'alimentation et la maladie. Cependant, les nutriments ne sont pas consommés isolément, mais interagissent plutôt au sein des aliments et entre eux, ce qui rend difficile l'attribution d'effets à des nutriments individuels. De plus, l'effet d'un nutriment isolé peut être trop petit pour être détecté, tandis que les effets cumulatifs peuvent être détectés lorsque plusieurs nutriments sont pris en compte. Par conséquent, il a été recommandé d'étudier les habitudes alimentaires afin de saisir les effets combinés des nutriments et des aliments tels qu'ils sont normalement consommés par les individus (395). Parmi les méthodes statistiques utilisées dans la création des profils alimentaires, la régression à rangs réduits (RRR) combinant les approches *a priori et a posteriori* où elle fait intervenir les connaissances préalables de l'impact des nutriments spécifiques sur la maladie d'intérêt a été utilisée pour déduire des profils alimentaires (396). Il a été démontré que les profils alimentaires dérivés de la RRR permettent de mieux prédire l'évolution d'une maladie (370,592).

Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que les acides gras oméga-3 et oméga-6 avaient des effets respectivement synergiques et antagonistes sur le caractère invasif du mélanome, et nous avons donc procédé à une analyse des profils alimentaires en utilisant cette nouvelle approche pour étudier les associations.

L'objectif de cette étude était d'explorer l'influence des patterns alimentaires riches en acides gras oméga-3 et oméga-6 sur l'épaisseur du mélanome dans une large cohorte de patients atteints de mélanome et nouvellement diagnostiqués.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1 Populations d'analyse

Pour cette étude, nous avons utilisé les données de l'étude prospective PMP. Comme décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 3.1, page 119), les patients diagnostiqués avec un mélanome au stade 1b à 4 ont été prospectivement recrutés entre octobre 2010 et octobre 2014 dans plusieurs cliniques privées et hôpitaux du l'Etat de Queensland, en Australie (349).

Parmi les 825 patients qui ont souhaité participer à cette étude, ceux qui étaient inéligibles après l'application de la 8ème édition de l'AJCC sur le stade du mélanome qui a pris effet en janvier 2018 (N=123) ont été exclus ainsi que ceux n'ayant pas rempli le questionnaire alimentaire (n=37) et ceux ayant des valeurs d'apport énergétique extrêmes (n=18). Nous avons également exclu ceux ayant répondu à moins de 90% des items alimentaires du questionnaire alimentaire (n=11). Ainsi, les données de 634 patients atteints de mélanome étaient disponibles pour cette étude.

2.2 Mesures d'exposition

Comme décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 3.2.3, page 121), un questionnaire de fréquence alimentaire a été utilisé pour évaluer l'alimentation habituelle. Ce questionnaire a permis de détailler la fréquence de consommation de 146 produits alimentaires.

L'apport en acides gras oméga-3 et oméga-6 a été estimé grâce à une table de composition alimentaire australienne, NUTTAB 2010. Des rappels de 24 heures ont été utilisés pour valider ce questionnaire, et sa reproductibilité a été également testée. En comparant le questionnaire de fréquence alimentaire aux données plasmatiques, le coefficient de validité des acides gras était de 0,45 pour l'AA et de 0,62 pour l'EPA et le DHA.

2.3 Profils alimentaires

Les profils alimentaires ont été établis à l'aide de la RRR. C'est une analyse exploratoire permettant de réaliser des combinaisons linéaires regroupant les groupes d'aliments corrélées (appelés « variables prédictives ») entre elles qui expliquent autant de variations que possible des nutriments d'intérêt (appelés « variables intermédiaires ») sélectionnés *a priori* dans la littérature. La procédure « PROC PLS » avec l'option de la méthode RRR dans SAS a été utilisée pour dériver les profils alimentaires. Pour ce faire, nous avons utilisé 39 groupes d'aliments comme variables prédictives (**Annexe 18**) et 4 acides gras (LA, ALA, AA et la somme d'EPA et DHA) dans le modèle RRR en nous basant sur les études experimentales antérieures.

Le nombre de profils alimentaires généré par le RRR dépend du nombre de variables intermédiaires. Ainsi, 4 profils alimentaires ont été identifiés à partir de 39 groupes d'aliments prédicteurs et 4 acides gras mono/polyinsaturés. Les coefficients de saturation $\geq|0,20|$ ont été utilisés pour identifier les groupes d'aliments contribuant le plus à chaque profil alimentaire. Le nom du profil alimentaire a été donné en se basant sur les aliments les plus fortement corrélés avec le profil.

2.4 Analyses statistique

Les profils alimentaires dérivés du RRR ont été classés en terciles. Les personnes ayant de faibles scores du profil alimentaire, et donc une faible adhésion au régime alimentaire, ont été classées dans le tercile 1 ; celles ayant respectivement une adhésion moyenne et la plus forte ont été classées dans les terciles 2 et 3. L'épaisseur du mélanome primaire au moment du diagnostic a été catégorisée en deux classes. Les tumeurs avec une épaisseur >2 mm étaient considérées comme un mélanome épais tandis que celles avec une épaisseur ≤2mm étaient considérées comme des mélanomes minces. Nous avons utilisé le test du $\chi 2$ (pour les variables catégorielles ou nominales) et l'ANOVA (pour les variables continues) pour décrire les caractéristiques des patients selon l'épaisseur du mélanome et selon l'exposition aux différents profils alimentaires.

Les associations entre les profils alimentaires et l'épaisseur de la tumeur ont été évaluées en utilisant le modèle de régression de Poisson avec une variance d'erreur robuste. Les rapports de prévalence (PR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% ont été estimés avec ce modèle. Il a été démontré que le PR pouvait fournir une meilleure estimation des ratios de risque par rapport aux OR.

Les tendances linéaires ont été testées en utilisant chaque tercile du profil alimentaire comme une variable continue dans les modèles. Les PRs ont été estimés d'abord dans des modèles univariés, puis dans des modèles ajustés sur l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'examen dermatologique (ou les pratiques régulières d'examen de la peau) ainsi que l'apport énergétique. Il a été rapporté que les pratiques régulières d'examen de la peau étaient associées à l'épaisseur du mélanome, au niveau d'éducation et aux comportements liés à la santé tels que le tabagisme et les mesures de protection solaires (593), et ces derniers sont également associés aux habitudes alimentaires.

Nous avons également testé l'effet d'un ajustement supplémentaire en ajoutant séparément au modèle les facteurs suivants : le phototype, le niveau d'éducation, le lieu de résidence, le statut tabagique, l'utilisation de compléments en oméga-3, l'IMC ainsi que le temps entre le diagnostic et la réponse au questionnaire.

Plusieurs interactions potentielles ont été testées entre les profils alimentaires et le sexe, l'âge, les antécédents personnels de mélanome, les antécédents familiaux de mélanome et les comorbidités sur

l'épaisseur de la tumeur. Lorsque le test d'interaction était statistiquement significatif, des analyses stratifiées ont été effectuées, en ajustant sur les mêmes facteurs utilisés dans le modèle ajusté.

Les associations entre la consommation d'acides gras oméga-3 et oméga-6 et l'épaisseur du mélanome ont été explorées individuellement afin de comparer les résultats issus des profils alimentaires à ceux issus de l'approche individuelle ; ainsi, nous avons pu évaluer si la différence était due à un acide gras en particulier ou à l'effet synergique/cumulé de plusieurs acides gras.

Afin d'évaluer la robustesse de nos résultats et de réduire l'effet de la dépendance du profil alimentaire aux données de l'étude, nous avons créé un score simplifié pour chaque profil alimentaire comme cela a été proposé par Schulze et ses collègues en 2003 (594). Pour chaque patient, un score simplifié a été calculé en additionnant la consommation de groupes d'aliments standardisés sur la moyenne et l'écart type de la population étudiée. Nous avons gardé uniquement les groupes d'aliments avec les coefficients de saturation $|\geq 0{,}20|$ pour chaque profil alimentaire. Un signe algébrique négatif a été attribué aux groupes d'aliments avec des coefficients de saturation négative.

3. RESULTATS

3.1 Description de la population d'étude

Parmi les 634 patients inclus dans cette étude, 396 (62,5 %) étaient atteints d'un mélanome mince ($\leq$2 mm) et 238 patients (37,5 %) d'un mélanome plus épais (>2 mm). Par rapport aux patients ayant des mélanomes minces, les patients ayant des mélanomes plus épais (>2 mm) étaient plus âgés et avaient plus tendance à être de sexe masculin, et à déclarer avoir des mélanomes nodulaires ulcéreux et des mélanomes mitotiques (>3 par mm^2) ; ils avaient égalemnt plus tendance à déclarer des antécédents familiaux de mélanome (**Tableau 39**). Dans notre échantillon d'étude, l'apport quotidien moyen en acides gras oméga-6 et oméga-3 alimentaire était de 8,8 g et 1,2 g, respectivement.

Tableau 39 : Caractéristiques des patients et des tumeurs à l'inclusion selon l'épaisseur du mélanome primaire, PMP (n= 634)

	Total	Epaisseur du mélanome primaire		
		≤2 mm	>2mm	P-value
Nombre de patients	634	396	238	
Âge au diagnostic (années) (SD)	62,2 (13,4)	60,9 (13,2)	64,3 (13,4)	0,002
IMC (SD)	28,3 (5,4)	28,4 (5,5)	28,1 (5,2)	0,65
Homme (%)	58,8	53,8	67,2	0,0009
Fumeur (%)	7,4	7,3	7,6	0,99
Niveau universitaire ou collège (%)	20,3	20,7	19,7	0,27
Utilisation de mesures de protection solaire (%)				
Pas de protection	14,8	14,6	15,1	
Plus de 1 à 2 fois	56,0	56,1	55,8	
Plus de 3 à 4 fois	29,2	29,3	29,0	0,98
Examen dermatologique (%)				
Moins d'une fois par an (auto-examen)	41,0	40,1	42,4	
Plus d'une fois par an (auto-examen)	9,9	10,9	8,4	
Plus d'une fois par an (examen par un médecin)	49,1	49,0	49,2	0,58
Antécédent personnel de mélanome (%)	19,9	20,4	18,9	0,63
Antécédents familiaux (parents du 1er degré) (%)	27,6	31,3	21,4	0,008
Comorbidités [a] (%)	47,5	44,2	52,9	0,03
Ulcération (%)	28,1	20,9	39,9	<0,0001
Taux mitotique >3 par mm^2 (%)	42,4	30,1	63,0	<0,0001
Localisation anatomique (%)				
Tête et cou	21,1	18,2	26,1	
Tronc	35,8	37,1	33,6	
Membres supérieurs	20,8	23,0	17,2	
Membres inférieurs	22,3	21,7	23,1	0,06
Type histologique (%)				
SSM	39,9	48,2	62 (26,1)	
NM	24,0	14,9	93 (39,1)	
Autre [b]	16,7	16,9	39 (16,4)	
Non classé [c]	19,4	20,0	44 (18,5)	<0,0001
Apports en nutriments				
Acide linoléique (g/jour)	8,70 (4,76)	8,64 (4,77)	8,92 (4,70)	0,26
Acide α-linolénique (g/jour)	0,89 (0,54)	0,87 (0,57)	0,94 (0,49)	0,11
Acide arachidonique (mg/jour)	121,4 (70,9)	117,2 (67,7)	130,1 (75,7)	0,06
Acide eicosapentaénoïque (mg/jour)	94,7 (129,3)	90,0 (129,4)	99,3 (128,0)	0,29
Acide docosahexaénoïque (mg/jour)	135,6 (185,3)	131,6 (183,2)	142,1 (185,9)	0,46
Ratio oméga-6 sur oméga-3[d]	7,6 (3,4)	7,7 (3,3)	7,3 (3,5)	0,06
Acides gras totaux (g/jour)	73,4 (34,3)	72,2 (34,4)	75,6 (34,4)	0,01
Energie	8,9 (3,7)	8,8 (3,4)	9,2 (4,0)	0,009

[a] Patient atteint de maladie cardiaque, diabète, hypertension/accident vasculaire cérébral ou cancer autre que cancer de la peau

[b] Autres : mélanome sur lentigo malin (17,8%), mélanome desmoplasique (34,0%), mélanome naevoïde (22,6%), mélanome spitzoïde (4,7%), mélanome acro-lentigineux (7,6%), mélanome mixte (11,3%)

[c] Non-classé : indéterminé (12,2%), non déclaré (87,0%), et autres (0,8%)

[d] L'apport en oméga-6 a été estimé en additionnant les apports en acide linoléique et acide arachidonique et l'apport en oméga-3 a été calculé en additionnant ceux en acide α-linolénique, acide eicosapentaénoïque et acide docosahexaénoïque

3.2 Profil alimentaire et épaisseur du mélanome

Etant donné que le nombre de profils alimentaires obtenus à partir de la méthode RRR était égal au nombre de variables intermédiaires incluses dans le modèle, nous avons obtenus 4 profils alimentaires. Le 1er profil alimentaire expliquait 43 % de variation de l'apport en acides gras oméga-3 et -6 (LA, ALA, AA, EPA et DHA), mais il n'expliquait que 5 % de variation de l'apport des groupes d'aliments (**Tableau 40**). Le 2ème profil alimentaire expliquait quant à lui 21 % de variation des apports en acides gras omega-3 et -6 et 4 % de variation de l'apport des groupes aliments. Comme les 3ème et 4ème profils alimentaires combinés expliquaient moins de 20 % de variation de l'apport en acide gras oméga-3 et -6, ces derniers n'ont pas été étudiés en lien avec l'épaisseur du mélanome et ce travail s'est donc concentré sur les deux premiers profils.

Le 1er profil alimentaire était caractérisé par une plus forte consommation de viande rouge et de viande transformée, de poisson et de produits de la mer, d'œufs, de pois et de haricots ou encore une forte consommation de graisses animales (**Tableau 41**). Nous avons décidé de le nommer profil alimentaire « riche en viande, poisson et graisses ». Il était corrélé positivement ($0,40<r<0,60$) avec les acides gras oméga-3 et oméga-6. Le 2ème profil alimentaire était caractérisé par une forte consommation de poisson à chair foncée et d'autres poissons/fruits de mer ; en revanche il était associé à une faible consommation de viande rouge et transformée ainsi qu'une faible consommation de graisses animales et d'huiles. Nous l'avons nommé profil alimentaire « riche en poisson, et faible en viande et graisses ». Il était positivement corrélé ($r=0,89$) avec la somme de l'apport EPA et DHA et négativement corrélé (tous les $r<0,30$) avec l'apport en LA, ALA et AA.

Les caractéristiques des patients et des tumeurs à l'inclusion selon les terciles de ces deux profils alimentaires sont décrites dans le tableau en **Annexe 19**. Globalement, les patients ayant une forte consommation du régime « riche en viande, poisson et graisses » (profil alimentaire 1) étaient plus susceptibles d'être fumeurs, tandis que ceux ayant une forte consommation du régime « riche en poisson, et faible en viande et graisses » (profil alimentaire 2) étaient plus susceptibles d'être des femmes et de déclarer avoir utilisé une protection solaire. Les apports totaux d'acides gras oméga-6 étaient plus importants que les apports en acides gras oméga-3 dans ce profil, avec une augmentation des apports dans les deux profils alimentaires (le ratio oméga-6/oméga-3 était ~ 8:1).

Les associations entre les profils alimentaires et l'épaisseur des mélanomes sont présentées dans le **Tableau 42**. Les patients ayant une forte consommation du régime « riche en viande, poisson et graisses » (profil 1) avaient une prévalence plus élevée de mélanomes épais après prise en compte de l'âge, du sexe, des habitudes d'examen dermatologique et de l'apport énergétique total (P-tendance = 0,04). La prévalence du mélanome épais était augmentée de 34 % (PR = 1,34, IC à 95%= 1,01-1,78) et 40 % (PR = 1,40, IC à 95%= 1,01-1,94) chez les patients ayant une consommation modérée et chez

ceux ayant une forte consommation, respectivement, par rapport aux patients ayant une faible consommation du régime.

Tableau 40 : Variation expliquée (%) par les apports en acides gras et groupes d'aliments pour chaque profil alimentaire, obtenue à l'aide de la régression à rang réduit et coefficients de corrélation entre les profils alimentaires et les acides gras

	Variation expliquée par les apports alimentaires (%)						Coefficients de corrélation de Pearson			
	LA	**ALA**	**AA**	**EPA + DHA**	**Acides gras totaux**	**Consommation de groupes d'aliments (totale)**	**LA**	**ALA**	**AA**	**EPA+DHA**
Profil alimentaire 1	48,7	33,9	53,9	34,6	42,8	5,0	0,53	0,45	0,56	0,45
Profil alimentaire 2	53,9	40,7	58,9	99,7	20,5	4,2	-0,25	-0,29	-0,25	0,89
Profil alimentaire 3	73,6	44,6	94,5	99,8	14,8	3,4	0,58	0,26	-0,77	0,03
Profil alimentaire 4	77,9	53,4	94,8	99,8	3,4	3,7	-0,57	0,81	-0,15	0,06

Abréviations : AA – Acide arachidonique; EPA - Acide eicosapentaénoïque; DHA – Acide docosahexaénoïque ; LA : Acide linoléique ; ALA : Acide α-linolénique.

Tableau 41 : Groupes d'aliments associés aux profils alimentaires identifiés par la régression à rang réduit

Profil alimentaire 1 : « riche en viande, poisson et graisses »	Coefficients de saturation
Groupes d'aliments associés positivement	
Viandes	0,41
Poissons à chair foncée	0,36
Autres poissons et produits de la mer	0,31
Graisses animales	0,27
Œufs	0,25
Pois et haricots	0,22
Viande transformée	0,21
Profil alimentaire 2 : « riche en poisson, et faible en viande et graisses »	
Groupes d'aliments positivement associés	
Poisson à chair foncé	0,65
Autres poissons et produits de la mer	0,28
Groupes d'aliments inversement associés	
Graisses animales	-0,29
Viandes	-0,28
Viande transformée	-0,22
Huiles de cuisson	-0,20

[a]Defini comme étant la somme des groupes d'aliments avec un coefficient de saturation ≥|0,20|

Tableau 42 : Prevalence Ratio (PR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre les profils alimentaires obtenus à l'aide du RRR et l'épaisseur du mélanome >2mm

	Tercile 1 référence	Tercile 2 PR (IC à 95%)	Tercile 3 PR (IC à 95%)	P-tendance
Profil alimentaire 1 : « riche en viande, poisson et graisses »				
Nombre de patients (%)	209 (33,0)	209 (33,0)	216 (34,0)	
Non-ajusté	1,00	1,28 (0,98, 1,67)	1,39 (1,08, 1,80)	0,01
Ajusté[1]	1,00	1,34 (1,01, 1,78)	1,40 (1,01, 1,94)	0,04
Profil alimentaire 2 : « riche en poisson, et faible en viande et graisses »				
Nombre de patients (%)	209 (33,0)	210 (33,0)	215 (33,9)	
Non-ajusté	1,00	0,80 (0,62, 1,02)	0,82 (0,65, 1,04)	0,11
Ajusté[1]	1,00	0,87 (0,67, 1,12)	0,89 (0,68, 1,15)	0,40

Abréviations ; PR : prévalence ratio ; IC : Intervalle de confiance

[a]Ajusté sur l'âge, le sexe, les habitudes d'examen dermatologique et l'apport énergétique total

Nous n'avons observé aucune association statistiquement significative entre le profil alimentaire « riche en poisson, et faible en viande et graisses » (profil 2) et l'épaisseur des mélanomes, bien que les tendances étaient inverses (PR=0,89, IC à 95%=0,68-1,15, tercile 3 vs. tercile 1, P-tendance=0,40) (**Tableau 42**). Les résultats étaient similaires lorsque l'on ajustait en plus sur la couleur de peau, le niveau d'éducation, le lieu de résidence, le statut tabagique, la prise de compléments alimentaire en oméga-3, l'IMC et le temps entre le diagnostic et l'évaluation de l'alimentation.

Bien que nous n'ayons pas trouvé d'interaction entre les profils alimentaires et le sexe, l'âge et les antécédents de mélanome, l'association positive et significative entre le profil alimentaire « riche en viande, poisson et graisses » (profil 1) et l'épaisseur du mélanome semblait être restreinte aux patients ayant déclaré des comorbidités graves au moment du diagnostic de mélanome primaire (comorbidités : PR = 1,83, 95 % IC = 1,15-2,92, tercile 3 vs. tercile 1, P-tendance = 0,01, P-interaction = 0,04 ; pas de comorbidités : PR=1,09, 95%CI=0,65-1,84, tercile 3 vs. terctile 1, P-tendance=0,73) (**Annexe 20**). De même, nos analyses stratifiées selon les antécédents familiaux de mélanome suggèrent que la prévalence des mélanomes épais était fortement élevée chez les patients ayant déclaré avoir des antécédents familiaux (PR=2,32, 95%CI=1,00-5,35, tercile 3 vs. tercile 1, P-tendance=0,02, P-interaction = 0,04), tandis qu'aucune association n'était observée chez ceux n'ayant pas d'antécédents familiaux de mélanome (PR=1,16, 95%CI=0,81-1,67, tercile 3 vs. tercile 1, P-tendance=0,42). Cependant, il n'yavait aucune interaction entre le profil alimentaire « riche en poisson, et faible en viande et graisses » (profil 2) et les facteurs ci-dessus vis-à-vis de l'épaisseur du mélanome (P-interaction > 0,05) (**Annexe 20**).

3.3 Analyses de sensibilité

Afin de tester la robustesse de ces résultats, nous avons répété les analyses en utilisant le score des profils alimentaires simplifiés, comme décrit précédemment, et les tendances étaient globalement similaires. En effet, la prévalence des mélanomes épais était plus élevée chez les patients ayant une forte consommation du régime simplifié « riche en viande, poisson et graisses » (profil 1) que chez ceux ayant une consommation faible (PR=1,39, 95 % IC=1,04-1,85, tercile 3 vs. tercile 1, P-tendance = 0,02) (**Annexe 21**). En revanche, le profil alimentaire « riche en poisson, et faible en viande et graisses » (profil 2) était inversement et significativement associé aux mélanomes épais dans le modèle non ajusté (PR = 0,76, 95 % IC = 0,60-0,97, tercile 3 vs. tercile 1, P-tendance = 0,02). Bien que les tendances étaient inverses, les associations n'étaient plus statistiquement significatives dans le modèle ajusté (PR = 0,82, IC à 95% = 0,64-1,05) tercile 3 vs. tercile 1, P-tendance = 0,13) (**Annexe 21**).

Afin de savoir si un type d'acides gras était responsable des associations trouvées, la relation entre les apports totaux en oméga-3 et en oméga-6 ou le ratio oméga-6 sur oméga-3 et l'épaisseur de mélanome a été évaluée isolement. Nous n'avons trouvé aucune association significative (**Annexe 22**).

4. DISCUSSION

Dans cette nouvelle étude menée auprès de 634 patients atteints d'un mélanome primaire, deux profils alimentaires ont été identifiés à partir de la méthode RRR, utilisant les apports en acides gras oméga-3 et oméga-6 comme variables intermédiaires et 39 groupes d'aliments comme variables prédictives. Le 1er profil alimentaire, nommé « riche en viande, poisson et graisses », était caractérisé par un apport élevé en acides gras oméga-3 et oméga-6, alors que le 2ème profil, nommé « riche en poisson, et faible en viande et graisses » était caractérisé par un apport élevé en acides gras oméga-3 à chaîne longue, en particulier EPA et DHA, et par un faible apport de tous les autres acides gras. Nous avons constaté que la prévalence du mélanome épais (≥2 mm) était augmentée de 34 % et 40 % chez les patients ayant une consommation modérée et chez ceux ayant une forte consommation du régime « riche en viande, poisson et graisses » (profil 1), respectivement, par rapport aux patients ayant une faible consommation de ce régime. En revanche, le profil alimentaire « riche en poisson, et faible en viande et graisses » (profil 2) n'était pas statistiquement significativement associé à l'épaisseur des mélanomes, bien que la tendance était inverse.

4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature

À notre connaissance, il s'agit de la première étude explorant les associations potentielles entre les profils alimentaires et l'épaisseur du mélanome. Bien que nous ne puissions pas comparer nos résultats aux données épidémiologiques de la littérature étant donné que notre étude est la seule, à ce jour, sur ce sujet, nos résultats sont conformes à notre hypothèse selon laquelle une alimentation riche en acides gras oméga-6 pro-inflammatoires serait associée à un mélanome épais. En revanche, dans le contexte d'une alimentation riche en acides gras oméga-3, nous n'avons trouvé aucune preuve robuste pour étayer l'hypothèse selon laquelle les acides gras oméga-3 anti-inflammatoires amélioreraient l'évolution de l'épaisseur du mélanome. Un régime « riche en viande, poisson et graisses » (profil 1), associé au mélanome épais, était caractérisé par une forte consommation des aliments d'origine animale et des apports élevés en acides gras totaux et en énergie. Il est également caractérisé par un apport important en acides gras oméga-6 conduisant à un déséquilibre du ratio oméga-6/oméga-3 qui est resté à 7:1 chez les patients se trouvant dans le tercile le plus élevé, ce qui est typique du régime alimentaire occidental (595). Cependant, il a longtemps été recommandé de réduire le rapport oméga 6/oméga 3 entre 1:1 et 4:1 pour un bon équilibre (596). Il s'agit non seulement d'augmenter les apports en oméga 3 mais également de diminuer celui en oméga 6.

Par ailleurs, plusieurs études expérimentales ont montré que l'augmentation des apports en acides gras oméga-6 alimentaires, en particulier de l'acide arachidonique, pouvait entrainer ─ via une augmentation des métabolites qui promeuvent l'inflammation ─ une inflammation chronique (584,595,596) ou un cancer de la peau (296). Il a également été démontré que les acides gras oméga-6 pouvaient augmenter la prolifération et le caractère invasif des mélanomes (20).

De plus, nous avons constaté que l'association positive entre le profil alimentaire « riche en viande, poisson et graisses » (profil 1) et l'épaisseur du mélanome était restreinte aux patients ayant déclaré des comorbidités graves à l'inclusion et ceux ayant déclaré avoir des antécédents familiaux de mélanome. Il est probable que ces patients ont adopté un régime alimentaire de type occidental ayant donc un apport élevé en acides gras oméga-6 mais faible en acides gras oméga-3, et il est bien établi que le régime occidental est impliqué dans le développement de plusieurs maladies chroniques liées à l'inflammation (584,595–597). A l'inverse, un régime « riche en poisson, et faible en viande et graisses » (profil 2) a un effet bénéfique sur la survenue de ces maladies (396,598) et du mélanome (581,599).

Bien qu'une forte consommation d'un régime « riche en poisson, et faible en viande et graisses » (profil 2) (caractérisé par une consommation importante de poissons et de produits de mer et une faible consommation des autres produits d'origine animale et de matières grasses, ainsi que par un faible apport en acides gras totaux et saturés) était inversement associée à l'épaisseur du mélanome, les associations n'étaient pas statistiquement significatives dans le modèle ajusté. Nous avons remarqué que ce profil alimentaire était associé à des apports élevés en acides gras oméga-3 à chaîne longue mais également à des apports faibles en acides gras oméga-3 à chaîne courte. Nous pensons donc que les quantités d'acides gras oméga-3 n'ont pas été suffisantes afin de détecter un effet clair. En effet, il est important de noter que, dans notre étude, seulement 27 % des patients ont déclaré avoir consommé des aliments sources d'acide α-linolénique (par exemple, les graines de lin ou l'huile de canola). En outre, seulement 12 % des patients ont déclaré avoir consommé au moins 20 g de noix par jour, et en Australie, la moitié de cette quantité serait constituée de cacahuètes (600), qui ne contiennent pas d'acide α-linolénique (352). De plus, la consommation de poisson à chair foncée, principale source d'acides gras oméga-3 à chaîne longue, est également faible en Australie (600) et dans notre population d'étude : 34% des patients ont déclaré ne pas avoir consommé de poisson à chair foncée. En Australie, parmi les consommateurs des poissons, la proportion de patients ayant déclaré avoir consommé 2 à 3 portions de poisson par semaine était faible (601). Par conséquent, même dans les catégories ayant consommé la plus grande quantité de poissons, seulement 10 % des patients atteints de mélanome ont déclaré avoir consommé à la fois de l'acide α-linolénique et de l'acide gras oméga-3 à chaîne longue recommandé dans notre étude (602).

Enfin, nous n'avons trouvé aucune association entre les apports en acides gras individuels, les acides gras totaux et le ratio oméga-6/oméga-3 et l'épaisseur des mélanomes, ce qui suggère que l'association positive et significative entre le profil alimentaire « riche en viande, poisson et graisses » (profil 1) et l'épaisseur du mélanome pourrait être due à l'effet cumulé, synergique et antagoniste des acides gras oméga-3 et -6 qui caractérisent ce régime alimentaire.

4.2 Forces et limites de l'étude

4.2.1 Force

Les points forts de cette étude incluent la grande taille d'échantillon de patients atteints de mélanome, les informations détaillées sur les facteurs pronostiques et les facteurs de risque de cancers cutanés, notamment sur l'exposition solaire et l'examen dermatologique avant le diagnostic. De plus, cette étude est la première à avoir utilisé la méthode RRR pour définir les profils alimentaires en utilisant les apports en oméga-3 et oméga-6 comme variables intermédiaires. Elle est également la première, à ce jour, à avoir exploré les associations entre les profils alimentaires et l'épaisseur du mélanome. En outre, nous avons réussi à tester la robustesse de nos résultats en utilisant un score simplifié des profils alimentaires. Ce score peut être utilisé dans les futurs travaux de recherche.

Enfin, les données sur les facteurs pronostiques ainsi que celles sur les antécédents personnels de cancers cutanés ont été confirmées par compte rendu anatomo-pathologique. Les données alimentaires utilisées ont également été validées.

4.2.2 Limites

La principale limite de cette étude est le design transversal, selon lequel les données alimentaires ont été recueillies au moment du diagnostic ; nous ne pouvons donc pas interpréter la causalité de cette association, bien que les patients n'aient probablement pas changé leur régime alimentaire habituel avant l'apparition d'un mélanome cutané. De plus, les données alimentaires et les facteurs de confusion potentiels ont été auto-rapportés, ce qui pourrait entrainer un biais de classement.

Enfin, nous ne pouvons pas exclure l'hypothèse selon laquelle les patients qui consommaient principalement des aliments « riches en viande, poisson et graisses » (profil 1) avaient eu un mélanome diagnostiqué tardivement, ce qui pourrait expliquer la présence de mélanomes d'épaisseur élevée chez ces patients.

5. Conclusion

Dans cette étude portant sur des patients atteints de mélanome, nous avons constaté qu'une forte consommation d'un régime « riche en viande, poisson et graisses » était associé à un mélanome épais, tandis qu'une forte consommation d'un régime « riche en poisson, faible en viande et en graisses » n'était pas associée à l'épaisseur du mélanome.

Des études supplémentaires disposant d'informations sur les apports en acides gras et utilisant notre score simplifié sont nécessaires afin de compléter les résultats de cette étude sur l'effet synergique des acides gras oméga-3 et oméga-6 sur la gravité des mélanomes, et ainsi fournir des preuves d'un rôle de l'alimentation en complément aux mesures existantes sur la protection solaire.

CHAPITRE VIII: INFLUENCE DE LA VITAMINE D SUR LE RISQUE DE CANCERS CUTANES : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE ET META-ANALYSE DES ETUDES PROSPECTIVES

1. CONTEXTE

Si certains facteurs de risque des cancers cutanés sont bien établis, comme l'exposition solaire, la présence de nævi, un phénotype pigmentaire clair et des antécédents familiaux de cancers cutanés, les associations avec d'autres facteurs sont moins claires, en particulier avec la vitamine D, dont le rôle dans les cancers cutanés fait l'objet d'une controverse depuis plusieurs années.

Dans la littérature, l'influence de la vitamine D sur la survenue de cancers cutanés a été évaluée principalement 1) en étudiant les taux circulants de vitamine D, obtenus à partir des dosages d'échantillons biologiques prélevés auprès des participants, 2) en explorant la consommation alimentaire de vitamine D, dont la quantité journalière consommée est estimée en utilisant une table de composition alimentaire, ou bien 3) en examinant la prise de compléments en vitamine D, dont les informations sont obtenues à partir de questionnaires alimentaires remplis par les participants (mesure subjective).

Le taux de 25(OH)D, principale forme circulante de la vitamine D, est le reflet de la vitamine D stockée et disponible dans le corps humain, et obtenue sous l'action de l'exposition solaire, de l'alimentation ainsi que de la prise de compléments alimentaires en vitamine D. Quelques études épidémiologiques se sont déjà penchées sur l'effet **des taux sériques de vitamine D** sur le risque de cancers cutanés (330,603). Certaines études ont suggéré une augmentation du risque de mélanome et de carcinomes cutanés (604,605), et d'autres ont au contraire rapporté une diminution de risque (606,607) ou une absence d'association (608,609). Bien qu'une méta-analyse récente menée sur quatre études n'ait pas mis en évidence une association staistiquement significative entre des concentrations sériques élevées de 25 (OH)D et le risque de mélanome, il a été rapporté que des taux sériques élevés de 25 (OH)D étaient associés à une augmentation du risque de carcinomes cutanés, en particulier avec le CBC (610). Cependant, cette méta-analyse était limitée par le faible nombre de cas ainsi que par le manque d'analyses dose-effet et d'analyses en sous-groupes stratifiées par les caractéristiques de l'étude, ce qui n'était pas possible en raison du faible nombre d'études disponible (**Figure 38**). De plus, depuis la publication de cette méta-analyse, plusieurs études prospectives ont été publiées sur l'association entre les taux circulants de vitamine D et le risque de cancers cutanés et aucune méta-analyse n'a encore étudié la relation dose-effet entre le statut 25 (OH) D et le risque de cancers cutanés (611–614). Or, il est essentiel d'évaluer l'équilibre entre les bénéfices et les risques potentiels associés à l'exposition à la vitamine D pour la prévention des cancers cutanés.

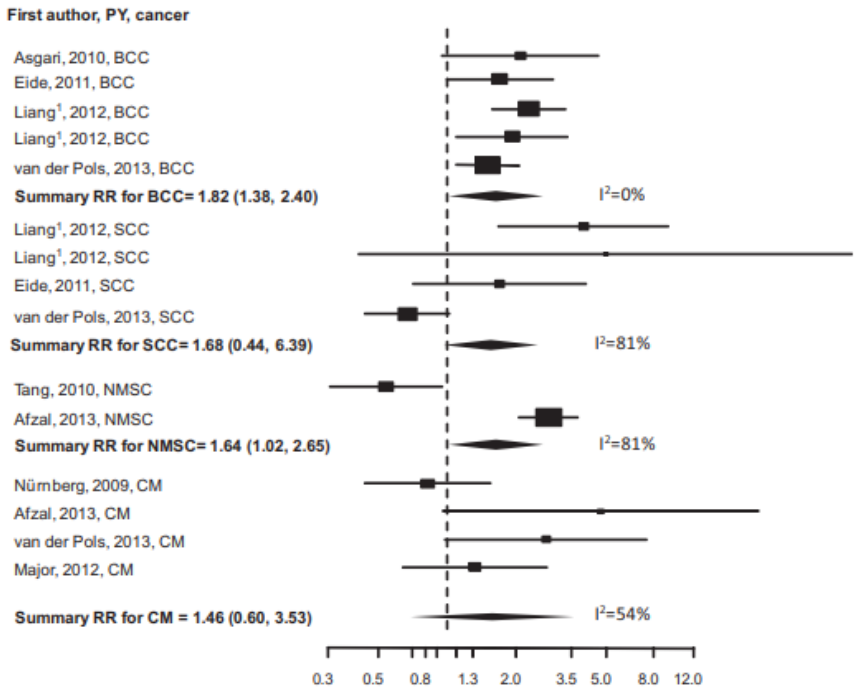


Figure 38 : Résultats de la méta-analyse sur les taux sériques de vitamine D et risque de cancers cutanés (concentration la plus élevée vs. la plus faible)

Source : Caini et al, 2014 (610).

En outre, jusqu'à présent, les études épidémiologiques ont rapporté des résultats contradictoires en ce qui concerne l'influence de la **vitamine D alimentaire** sur le risque de cancers cutanés (330,603). Certaines études suggèrent qu'un apport alimentaire élevé en vitamine D n'est pas associé au risque de ces cancers (330,603), tandis que d'autres rapportent que la vitamine D pourrait réduire le risque de cancers cutanés (202,607). Cependant, ces précédentes études différaient fortement en termes de taille et de méthodologie, et peu d'études prospectives ont été menées sur cette question. Les résultats concernant l'apport alimentaire en vitamine D sont donc conflictuels, et jusqu'ici, très peu d'études prospectives ont évalué la consommation totale (alimentaire et complémentaire) en vitamine D.

En ce qui concerne **les compléments alimentaires en vitamine D**, la plupart des études n'ont en revanche pas montré une association entre le risque de cancers cutanés et la prise de compléments en vitamine D (615–617) alors que des analyses en sous-groupes d'une étude clinique randomisée ont suggéré un rôle bénéfique d'une supplémentation en vitamine D sur la survenue du mélanome chez les femmes ayant des antécédents de carcinomes cutanés (618).

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude était de conduire une revue systématique de la littérature et une méta-analyse des études prospectives étudiant les associations entre la vitamine D, sous ses différentes formes (taux circulants, vitamine D alimentaire et complémentaire) et le risque de cancers cutanés. Ses objectifs secondaires étaient d'effectuer des analyses de type dose-effet et d'étudier la

forme de la courbe ainsi que de mener des analyses en sous-groupes selon les caractéristiques des études.

2. MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature en suivant les directives pour les méta-analyses et les revues systématiques pour les études observationnelles et la méthodologie PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (619). Le *PRISMA statement*, développé par Moher et al., en 2009 (619), est une mise à jour du *QUOROM* (*Quality Of Reporting Of Meta-analysis*) *statement*, qui ne devrait plus être utilisé car il n'est pas complet (620). Le PRISMA est constitué d'une liste de 27 points à laquelle s'ajoute un organigramme à quatre paliers, permettant de faciliter l'écriture et la lecture de la revue systématique. La check-list regroupe les composantes importantes de la revue systématique, notamment le titre, le résumé, les méthodologies, les résultats, les arguments et le financement. L'organigramme précise la façon dont l'information circule dans les diverses étapes de la revue systématique et confirme avec précision le nombre d'articles identifiés, triés, jugés admissibles et finalement retenus.

Ainsi, dans le cadre de notre méta-analyse, les matériels et méthodes étaient basés sur le référentiel PRISMA.

2.1 Cadre de recherche

Depuis 2007, le *World Cancer Research Fund (WCRF)* et *l'American Institute for Cancer Research (AICR)* publient des rapports actualisés faisant le bilan des connaissances scientifiques sur les relations entre nutrition, activité physique et cancers en évaluant les niveaux de preuve de ces relations. Ces rapports sont issus d'un long processus d'analyse de la littérature scientifique et d'évaluation du niveau de preuve réalisée par plusieurs experts internationaux. Seuls les niveaux de preuve « convaincants » ou « probables » ont conduit à des recommandations de santé publique pour la prévention des cancers. Ainsi, une revue systématique de la littérature est réalisée par l'équipe « *Continuous Update Project (CUP)* » de l'*Imperial College of London* donnant lieu à des rapports actualisés par localisations de cancer. En collaboration avec l'équipe CUP du WCRF/AICR, une revue systématique de la littérature suivie d'une méta-analyse a été conduite sur l'influence de la vitamine D sur le risque de cancers cutanés.

2.2 Stratégie de recherche

Une recherche exhaustive a été conduite sur les études prospectives portant sur la relation entre la consommation alimentaire et complémentaire de vitamine D et les taux sanguins de vitamine D et le risque de cancers cutanés. Elle a été réalisée à partir de plusieurs bases de données, telles que PubMed, Embase, CAB Abstracts, ISI Web of Science et Google Scholar. La recherche a initialement été conduite sur les articles publiés dans ces bases de données jusqu'au 28 septembre 2018 par plusieurs

évaluateurs de l'équipe du CUP/WCRF. Les recherches étaient limitées aux articles publiés en anglais. Des auteurs ont été contactés pour récupérer des données si elles étaient manquantes. La stratégie de recherche utilisée est développée en détail dans le protocole du WCRF /AICR sur le lien suivant : https://www.wcrf.org/sites/default/files/Skin-cancer.pdf. L'algorithme de recherche, présenté en annexe, était large pour être le plus exhaustif possible.

Toutefois, étant donné que toutes les études pertinentes portant sur l'alimentation et les cancers cutanés ont été identifiées dans la base de données PubMed, nous avons actualisé la recherche jusqu'au 30 août 2019, c'est-à-dire postérieurement à celles du rapport WCRF/AICR 2018 sur l'alimentation et les cancers cutanés, en utilisant les même mots-clés uniquement dans la base de données PubMed. En outre, nous avons recherché des articles supplémentaires dans les listes de référence des publications, revues et méta-analyses. En bref, toutes les études épidémiologiques pertinentes étudiant l'influence de la vitamine D sur la survenue de cancers cutanés ont été identifiées.

2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les articles pertinents ont été sélectionnés sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion suivants:

Critères d'inclusion :

- Exposition : vitamine D alimentaire, consommation de compléments alimentaires en vitamine D ou taux de vitamine D dans le sang
- Évènement: cancers cutanés (mélanome et carcinomes cutanés)
- Type d'étude: étude prospective (étude de cohorte, cas-cohorte ou cas-témoin nichée dans une cohorte)
- Langue anglaise
- Population adulte
- Incidence d'un premier cancer primitif (et non mortalité)
- Articles inclus dans le rapport du WCRF/AICR le plus récent: rapport de 2018, rapports CUP ou publications de méta-analyses
- Les études retenues pour la méta-analyse devaient présenter l'estimation du risque de l'association : Odds Ratio (OR), Risk Ratio (RR) ou Hazard Ratio (HR), ou permettre leur calcul avec l'intervalle de confiance à 95 %
- Les niveaux d'exposition devaient être définis pour l'exploration de la relation dose-réponse
- Le nombre total de cas et non-cas ou le nombre de personnes-années devait être disponible dans chaque publication
- En cas de doublons, l'étude la plus récente et la plus pertinente était retenue (celle avec le plus de cas de cancers cutanés et/ou le suivi le plus long)

Critères d'exclusion

- Etudes cas-témoins, études transversales, les rapports de cas ou de séries de cas, les études écologiques, les revues et les éditoriaux
- Exposition autre que la vitamine D
- Prévention secondaire/tertiaire (patients atteints de cancers cutanés)
- Population à haut risque de cancers cutanés (atteinte du sarcome de Kaposi, du virus de l'immunodéficience humaine ou autres maladies cutanés…)
- Article en langue autre que l'anglais
- Etude n'ayant pas rapporté des estimations de l'association entre la vitamine D et le risque cancers cutanés
- Les doublons
- Les études focalisées sur des polymorphismes génétiques ont été exclues

2.4 Recueil des données

Les titres et résumés des articles retrouvés sur les bases de données ont été évalués indépendamment par deux évaluateurs, conformément aux critères d'inclusion et d'exclusion. Si les titres et résumés étaient jugés pertinents, le texte intégral poursuivait la phase de sélection. En cas de désaccord, une relecture devait être pratiquée afin de trouver un accord entre les deux évaluateurs. Les articles potentiellement éligibles étaient ensuite sujets à l'évaluation du texte intégral.

Le nombre d'articles sélectionnés est présenté dans des tableaux en **Annexes 23-24**. Les données ont été extraites et synthétisées indépendamment par les 2 évaluateurs selon le même tableau d'extraction. En cas de désaccord, une relecture devait être pratiquée par un troisième évaluateur afin de trouver un accord entre les deux précédents. Nous avons extraits les informations suivantes pour chaque étude retenue :

- Nom du premier auteur
- Année de publication de l'article
- Pays dans lequel s'est déroulé l'étude
- Nom de l'étude
- Schéma ou design de l'étude
- Caractéristiques de l'étude (âge et sexe de l'échantillon étudié)
- Cas de cancers cutanés, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie
- Identification des cas de cancer
- Evaluation de l'exposition
- Type de cancers cutanés étudiés
- Définition des catégories d'expositions à la vitamine D

- Estimation du risque
- Facteurs d'ajustement utilisés dans le modèle

2.5 Evaluation de la qualité des études incluses

Nous avons évalué la qualité des études incluses et leur risque potentiel de biais en utilisant le manuel ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*, ou Risque de biais dans les études non randomisées d'intervention) (621). Le ROBINS-I a été fondé par Sterne et ses collègues en 2016 en collaboration avec le Cochrane (621). Il s'agit d'un outil adapté pour évaluer le risque de biais d'un résultat tiré d'une étude non-randomisée.

Cet outil englobe sept domaines de risque de biais qui se répartissent dans trois phases. Alors que les deux premiers domaines de biais apparaissent avant l'intervention de l'étude, c'est-à-dire durant la phase de « préintervention », le troisième domaine de biais se produit « pendant l'intervention » et quatre domaines de biais se présentent dans la phase « post-intervention ».

Cet outil prend en compte les domaines de biais suivant : 1) biais de confusion, 2) biais dans la sélection des participants à l'étude, 3) biais dans le classement des interventions, 4) biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues, 5) biais dû à des données manquantes, 6) biais dans la mesure des résultats et 7) biais dans la sélection des résultats rapportés.

Dans cette approche, une étude est considérée comme présentant un **faible** risque de biais si elle a été classée comme "faible" dans tous les domaines ; un risque de biais **faible à modéré** si elle a été classée comme "probablement à risque" pour un domaine ; un risque de biais **sérieux** si elle est classée comme "risque élevé" dans au moins un des domaines ; et un risque de biais **critique** si elle est classée comme "risque critique" dans au moins un domaine. Si des informations manquent dans au moins deux domaines, l'étude est classée comme "aucune information".

Dans le cadre de ce projet, l'évaluation a été réalisée par deux évaluateurs indépendants. Toute discordance au cours de l'évaluation de la qualité des preuves a été discutée avec un troisième examinateur pour parvenir à un consensus.

2.6 Analyses statistiques

Afin d'évaluer les associations entre l'exposition à la vitamine D et le risque de cancer cutanés, nous avons réalisé des méta-analyses de type dose-réponse et des méta-analyses comparant les quantités les plus élevées aux plus faibles. Comme décrit précédemment dans le chapitre Matériels et Méthodes (Chapitre III, partie 4.2.5.1, page 131), nous avons utilisé des modèles à effets aléatoires pour estimer le RR global de la relation entre la vitamine D et le risque de cancers cutanés, car ce dernier prend en compte la variabilité de l'effet étudié au sein de l'étude et entre les études (375). Pour les analyses dose-réponse, la méthode décrite par Greenland et Longnecker (378) a été utilisée afin d'estimer les

tendances linéaires et les IC à 95% à partir du logarithme naturel des RR pour toutes les catégories d'exposition reportées, lorsque celles-ci ne sont pas fournies dans les publications.

Pour faire appliquer cette méthode, dans chaque étude incluse dans la méta-analyse explorant la relation dose-réponse, la distribution du nombre de personnes-années, le nombre de cas de cancer, la médiane de l'exposition, les RR avec leur IC à 95 % pour au moins trois catégories devaient être disponibles. En revanche, pour les études n'ayant pas d'information sur la répartition des personnes-années ou le nombre de cas de cancers par catégorie, nous avons estimé la répartition en divisant le nombre de personnes-années total ou le nombre de cas par le nombre de catégories pour avoir une estimation dans chaque catégorie. La médiane de l'exposition à la vitamine D dans chaque catégorie a été utilisée si elle était indiquée dans les articles, et si elle n'était pas signalée, le point médian entre les catégories supérieure et inférieure d'exposition a été estimé.

Nous avons converti les données portant sur les niveaux de vitamine D en nmol/L. Pour ce faire, les concentrations reportées en ng/mL ont été divisées par 2,5 pour avoir des taux en nmol/L. En ce qui concerne les études portant sur l'apport alimentaire en vitamine D (612,616), les quantités reportées en µg/jour ont été divisées par 0,025 pour convertir la quantité en UI/jour.

Afin d'obtenir une estimation globale pour les carcinomes cutanés, les études ayant rapporté des résultats séparément pour le CBC et le CSC ont été combinées en utilisant la procédure de Hamling (374). Les résultats de la méta-analyse de type dose-réponse ont été présentés pour une augmentation de 30 nmol/L des niveaux de 25(OH)D et pour une augmentation de 100 UI/jour des apports en vitamine D alimentaire et complémentaire, comme rapporté dans les méta-analyses précédentes (622,623).

Afin d'étudier plus finement la forme de la relation entre les niveaux de vitamine D et/ou la vitamine D alimentaire et le risque cancers cutanés, nous avons effectué une méta-analyse de type dose-réponse non-linéaire en utilisant des splines cubiques restreintes à 3 nœuds aux $10^{ème}$, $50^{ème}$ et $90^{ème}$ percentiles de la distribution.

Nous avons également effectué des analyses en sous-groupes et des méta-régressions pour évaluer les sources potentielles d'hétérogénéité selon les caractéristiques de l'étude telles que le sexe, la durée du suivi, la localisation géographique, le risque de biais ainsi que les facteurs d'ajustement utilisés dans les études incluses. L'hétérogénéité entre les études a été évaluée par le Q-test de Cochrane et la statistique I^2. Le biais de publication a été évalué par l'inspection visuelle du graphique en entonnoir et par le test d'Egger, et les résultats ont été considérés comme indiquant un biais potentiel si la P-valeur du test d'Egger était < 0,10.

Enfin, nous avons effectué des analyses de sensibilité en excluant une étude à la fois pour préciser si les résultats étaient simplement dus à certaines études de grande taille ou à une étude ayant un résultat extrême.

3. RESULTATS

Dans l'ensemble, nous avons identifié plus de 27 500 articles dans les bases de données Medline (**Figure 39**). Après exclusion des doublons et publications qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion, 284 articles d'études potentiellement pertinentes ont été retenus. Après lecture du texte intégral, 13 études de cohorte prospectives menées jusqu'à août 2019 ont finalement été incluses dans la méta-analyse. Parmi celles–ci, 10 études ont été incluses dans la méta-analyse de l'association entre les taux circulants de vitamine D et le risque de cancers cutanés (**Annexe 23**) et 4 études dans la méta-analyse sur les associations entre la consommation de vitamine D (alimentaire et complémentaire) et le risque de cancers cutanés (**Annexe 24**). Parmi les 13 études incluses, 7 études ont été menées aux Etats-Unis, 5 en Europe et une étude en Australie. Globalement, 8 études ont été classées avec un risque de biais modéré et 5 études avec un risque de biais sérieux (**Tableau 43**).

Figure 39 : Diagramme du processus de sélection des articles (PRISMA)

.

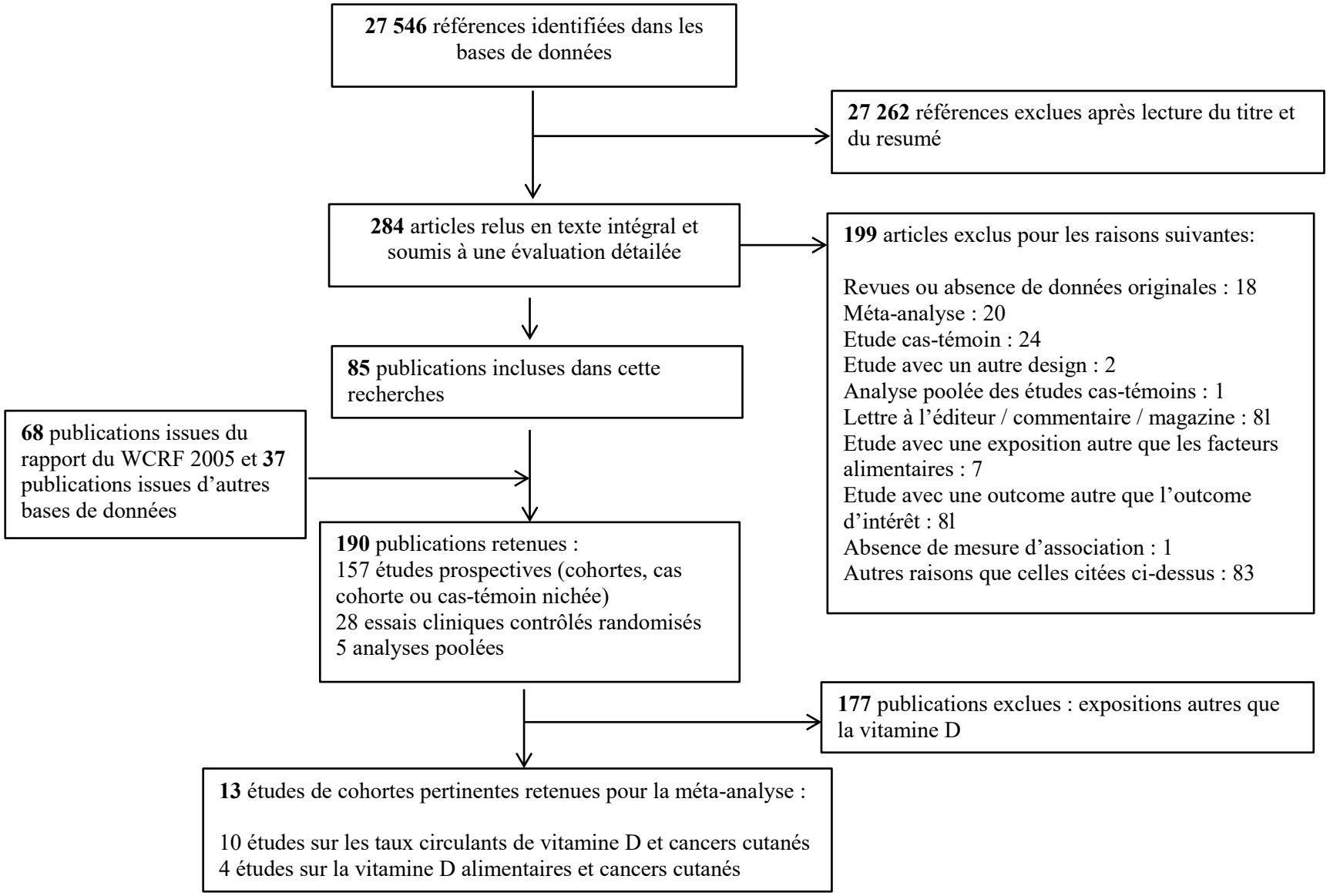


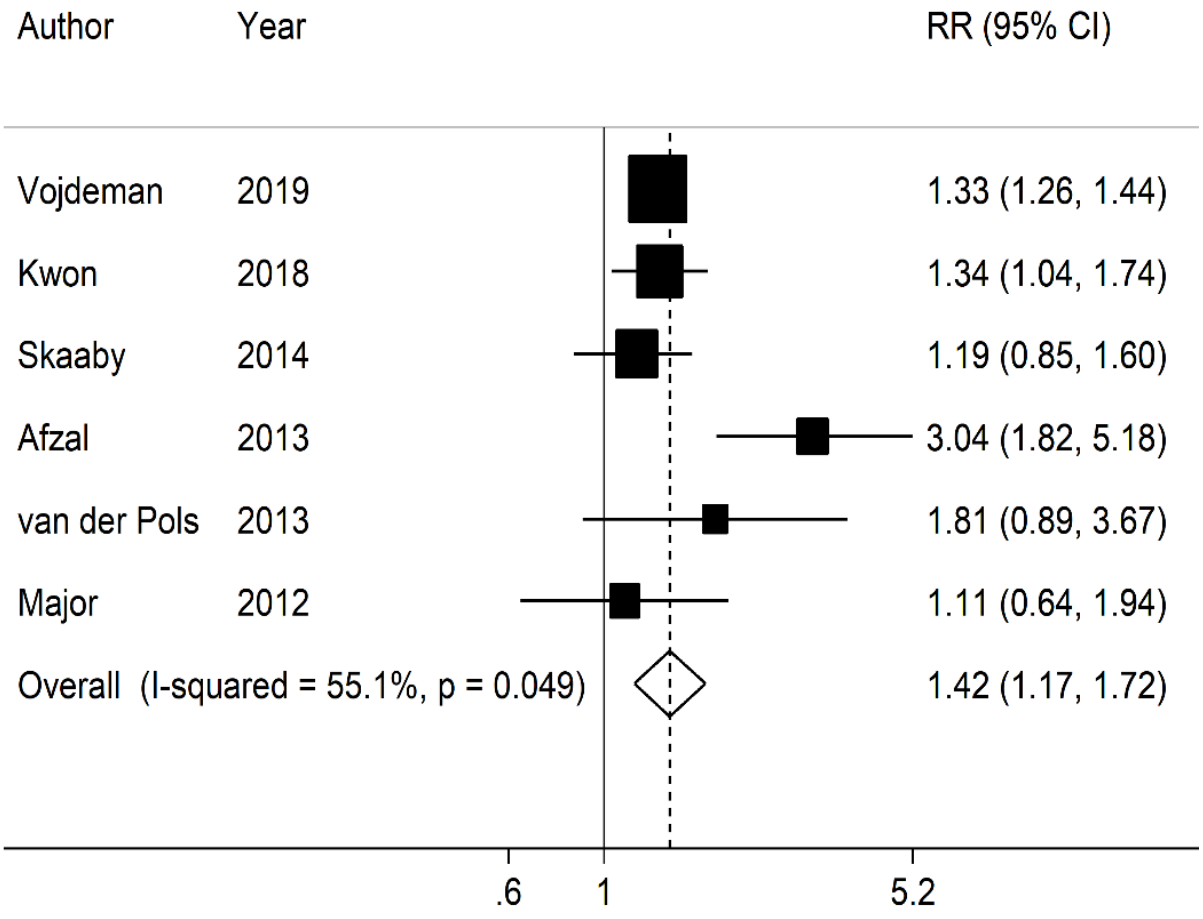
Tableau 43 : Jugement sur le risque de biais pour chaque étude incluse dans cette méta-analyse en utilisant le manuel ROBINS-I								
Auteur, année	**Biais de confusion**	**Biais dans le classement des interventions**	**Biais dans la classification des interventions**	**Biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues**	**Biais dû à des données manquantes**	**Biais dans la mesure des résultats**	**Biais dans la sélection des résultats rapportés**	**Jugement global**
Taux circulants de vitamine D								
Skaaby, 2014	Sérieux	Faible	Modéré	Pas d'information	Modéré	Faible	Faible	Sérieux
Afzal S, 2013	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré
van der Pols, 2013	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré
Liang, 2012	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Pas d'information	Faible	Faible	Modéré
Major, 2012	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré
Tang, 2010	Sérieux	Modéré	Faible	Modéré	Sérieux	Sérieux	Faible	Sérieux
Asgari, 2010	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré
Eide, 2011	Sérieux	Modéré	Faible	Pas d'information	Sérieux	Faible	Faible	Sérieux
Vojdeman, 2019	Sérieux	Faible	Faible	Pas d'information	Faible	Faible	Faible	Sérieux
Kwon, 2018	Modéré	Modéré	Faible	Pas d'information	Pas d'information	Faible	Faible	Modéré
Apports alimentaires et complementaires en vitamine D								
Asgari, 2009	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré
Davies, 2002	Sérieux	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Sérieux
van Dam, 2000	Modéré	Modéré	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré
Hunter, 1992	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré
Park, 2016	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré
Kwon, 2018	Modéré	Modéré	Modéré	Pas d'information	Pas d'information	Faible	Faible	Modéré

3.1 Taux circulants de vitamine D

3.1.1 Mélanome

Six études étaient incluses dans la méta-analyse évaluant la relation dose-réponse entre les taux circulants de 25(OH)D et le risque de mélanome. Parmi les 241 893 participants inclus dans les études, 1 644 ont été diagnostiqués avec un mélanome pendant la période de suivi d'une durée comprise entre 8,7 à 26 ans. Nous avons observé une association positive entre les taux circulants de 25(OH)D et le risque de mélanome (RR pour une augmentation du taux de 25(OH)D de 30 nmol/L = 1,42, IC à 95% = 1,17–1,72) (**Figure 40**). Nous avons détecté une hétérogénéité modérée à travers les études incluses dans cette analyse (I^2 = 55% ; P-hétérogénéité = 0,05). Il n'y avait aucune preuve de biais de publication (P test d'Egger = 0,45).

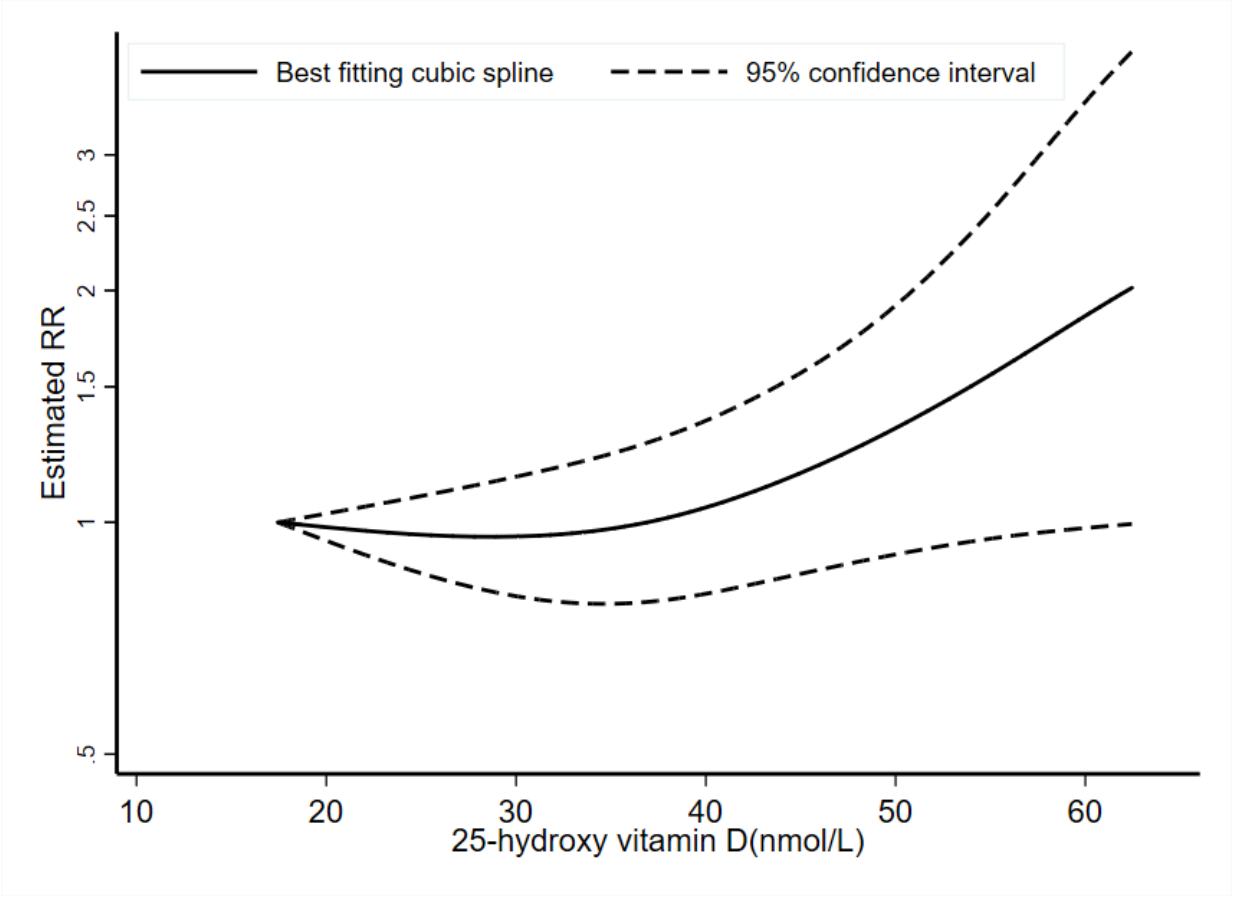
Figure 40 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation du taux de 25(OH) D de 30 nmol/L et risque de mélanome



Dans la méta-analyse comparant les taux les plus élevés de 25(OH) D aux plus faibles (605,611,612,624,625), nous avons montré que des taux circulants élevés de 25(OH)D étaient associés à un risque accru de mélanome (RR=1,60, IC à 95%=1,18–2,17, I^2 = 0%, P-hétérogénéité = 0,45) (**Annexe 25A**). Les analyses portaient sur 960 cas de mélanome issus de 5 études prospectives.

En raison des différences de niveaux de taux de 25(OH)D dans les différentes catégories de référence, nous n'avons pas pu évaluer la relation dose-réponse non linéaire de cette association. En revanche, lorsque l'on excluait une étude présentant des taux très élevés de 25(OH) D dans la catégorie de référence (612), aucune relation dose-réponse de type non linéaire n'a été trouvée (P-non-linéarité = 0,08) (**Figure 41**).

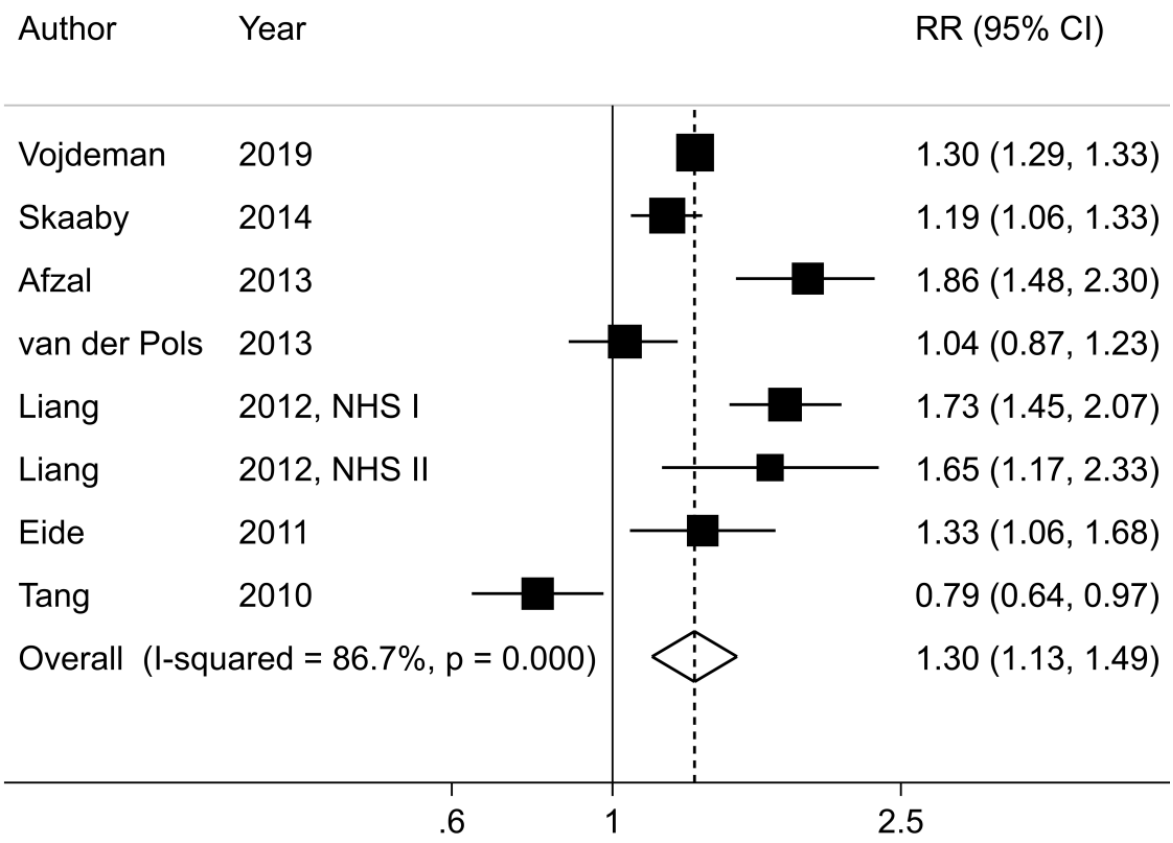
Figure 41 : Taux circulants de vitamine D et risque de mélanome : dose-réponse non linéaire



3.1.2 Carcinomes cutanés

Un total de 8 études ont été incluses dans la méta-analyse portant sur la relation dose-réponse entre les taux circulants de 25(OH)D et le risque de carcinomes cutanés (604–606,609,611,613,625). Plus de 249 100 participants, dont 7 485 cas de carcinome cutané, ont été inclus dans cette analyse. Des taux circulants élevés de 25(OH)D étaient positivement associés au risque de carcinomes cutanés (RR pour une augmentation du taux de 25(OH)D de 30 nmol/L = 1,30, IC à 95%=1,13–1,49) (**Figure 42**). Une hétérogénéité élevée a été détectée à travers les études incluses dans cette analyse (I^2 = 86%, P-hétérogénéité =0,001). Le test d'Egger n'a révélé aucun biais de publication (P = 0,94).

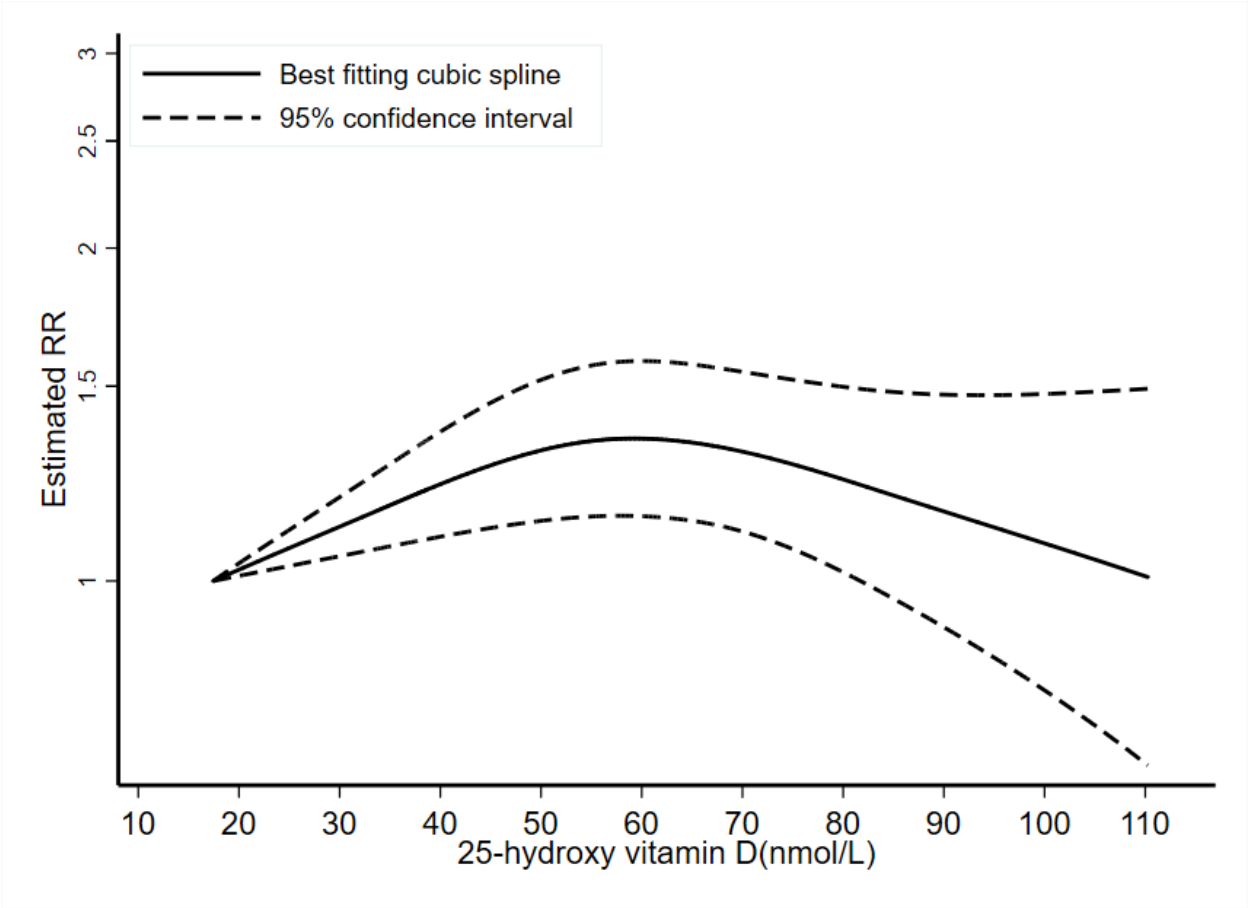
Figure 42 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation du taux de 25(OH) D de 30 nmol/L et risque de carcinomes cutanés



De plus, par rapport à des taux circulants faibles de 25(OH)D, des taux circulants élevés de 25(OH)D étaient associés à un risque accru de carcinomes cutanés (RR=1,64 , IC à 95%=1,11–2,43, I^2 = 86 %, P-hétérogénéité = 0,0001) (604–606,609,611,625) (2440 cas de carcinome, sept études) (**Annexe 25B**).

Nous avons observé une relation dose-réponse de type non-linéaire entre les taux circulants de 25(OH)D et le risque de carcinomes cutanés (P-non-linéarité = 0,01) (**Figure 43**). En effet, l'association semblait être plus forte pour des taux de 25(OH)D d'environ 60 nmol/L, puis elle redevenait faible au-delà de ce niveau.

Figure 43 : Taux circulants de vitamine D et risque de carcinomes cutnaés : dose-réponse non linéaire



Nos analyses stratifiées par type de carcinome cutané suggèrent une augmentation du risque de CBC pour chaque augmentation du taux de 25(OH)D de 30 nmol/L (RR=1,41, IC à 95%=1,19–1,67, I^2 = 44%, $P_{hétérogénéité}$ =0,15) (1030 cas de CBC, 4 études) (**Tableau 44, Figure 44**)(604,605,608). Le RR global pour une augmentation du taux de 25(OH)D de 30 nmol/L était de 1,57 (IC à 95%=0,64–3,86, I^2 = 88 %, $P_{hétérogénéité}$ =0,001) pour le CSC, ce qui suggère une association positive mais non précise avec un intervalle de confiance très large (251 cas de CSC, 3 études) (604,605) bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée par type de cancers cutanés (P-hétérogénéité = 0,53) (**Tableau 44, Figure 44**). Le RR global était de 1,82 (IC à 95%=1,49–2,21) et de 1,80 (IC à 95%=0,64–5,04) en ce qui concerne la méta-analyse comparant les taux circulants de 25(OH)D les plus élevés vs. les plus faibles, pour le CBC et le CSC, respectivement (**Tableau 44, Annexe 25C**).

Figure 44 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation du taux de 25(OH) D de 30 nmol/L et risque de CBC et de CSC

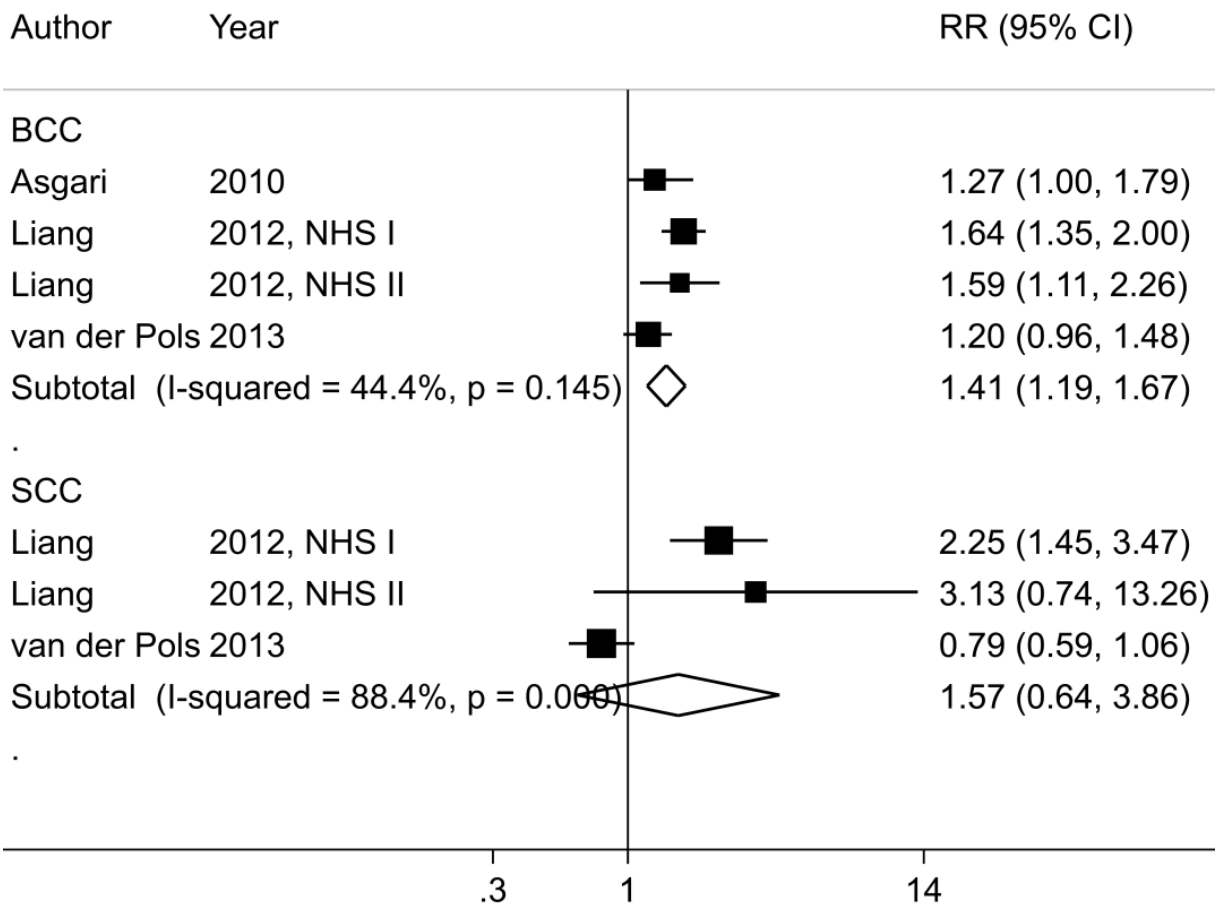


Tableau 44 : Analyses poolées de l'association entre l'exposition à la vitamine D et risque de cancers cutanés : méta-analyse de type dose-réponse et exposition plus élevée vs. plus faible

	Mélanome				CBC				CSC			
	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P[a]	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P[a]	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P[a]
Taux circulants de vitamine D (pour une augmentation de 30 nmol/L)	6	1,42 (1,17-1,72)	55,1	0,05	4	1,41 (1,19-1,67)	44,4	0,15	3	1,57 (0,64-3,86)	88,4	0,0001
Taux plus élevés vs. plus faibles de 25(OH) D	5	1,60 (1,18-2,17)	0,0	0,45	5	1,82 (1,49-2,21)	0,0	0,56	4	1,80 (0,64-5,04)	81,4	0,001
Apports en vitamine D (pour une augmentation de 100 UI/jour)												
Apports alimentaires	3	1,01 (0,99-1,03)	0,0	0,71	3	1,04 (1,02-1,06)	9,8	0,33	2	1,02 (0,97-1,07)	0,0	0,69
Apports complémentaires	3	1,00 (0,96-1,03)	0,0	0,93	2	1,02 (1,00-1,03)	36,7	0,21	2	0,98 (0,95-1,01)	0,0	0,47
Apports totaux (alimentaires + complémentaires)	3	1,01 (0,99-1,02)	0,0	0,99	2	1,02 (1,00-1,03)	77,7	0,03	2	0,99 (0,97-1,01)	0,0	0,71
Apports plus élevés vs. plus faibles en vitamine D												
Apports alimentaires	4	1,09 (0,93-1,27)	0,0	0,47	2	1,13 (1,08-1,18)	0,0	0,85	2	1,14 (0,95-1,36)	41,3	0,20
Apports complémentaires	3	1,03 (0,86-1,23)	0,0	0,73	2	1,07 (1,03-1,12)	0,0	0,41	2	0,95 (0,83-1,10)	0,0	0,57
Apports totaux (alimentaires + complémentaires)	3	1,08 (0,92-1,26)	0,0	0,82	2	1,10 (1,05-1,15)	0,0	0,34	2	1,02 (0,89-1,17)	0,0	0,78

I^2 (%) est une mesure de la proportion de l'hétérogénéité attribuée à la variation entre les études. Les valeurs de I^2 égales à 25%, 50%, et 75% représentent respectivement une hétérogénéité faible, modérée et forte entre les études.

[a]P-value de l'hétérogénéité entre les études. Nous avons utilisé le Q-test de Cochrane

[b]P-value de l'hétérogénéité entre les sous-groupes ou catégories issue de la méta-régression

Enfin, bien que nous ayons observé une relation dose-réponse de type non-linéaire entre les taux circulants de 25(OH)D et le risque de CBC (P-non-linéarité = 0,004) (**Figure 45**) avec un risque plus élevé observé à des taux supérieurs à 60 nmol/L, il n'y avait pas de preuve de relation de type dose-réponse de type non-linéaire entre les taux de vitamine D et le risque de CSC (P-non-linéarité = 0,28) (**Figure 46**).

Figure 45 : Taux circulants de vitamine D et risque de CBC: dose-réponse non linéaire

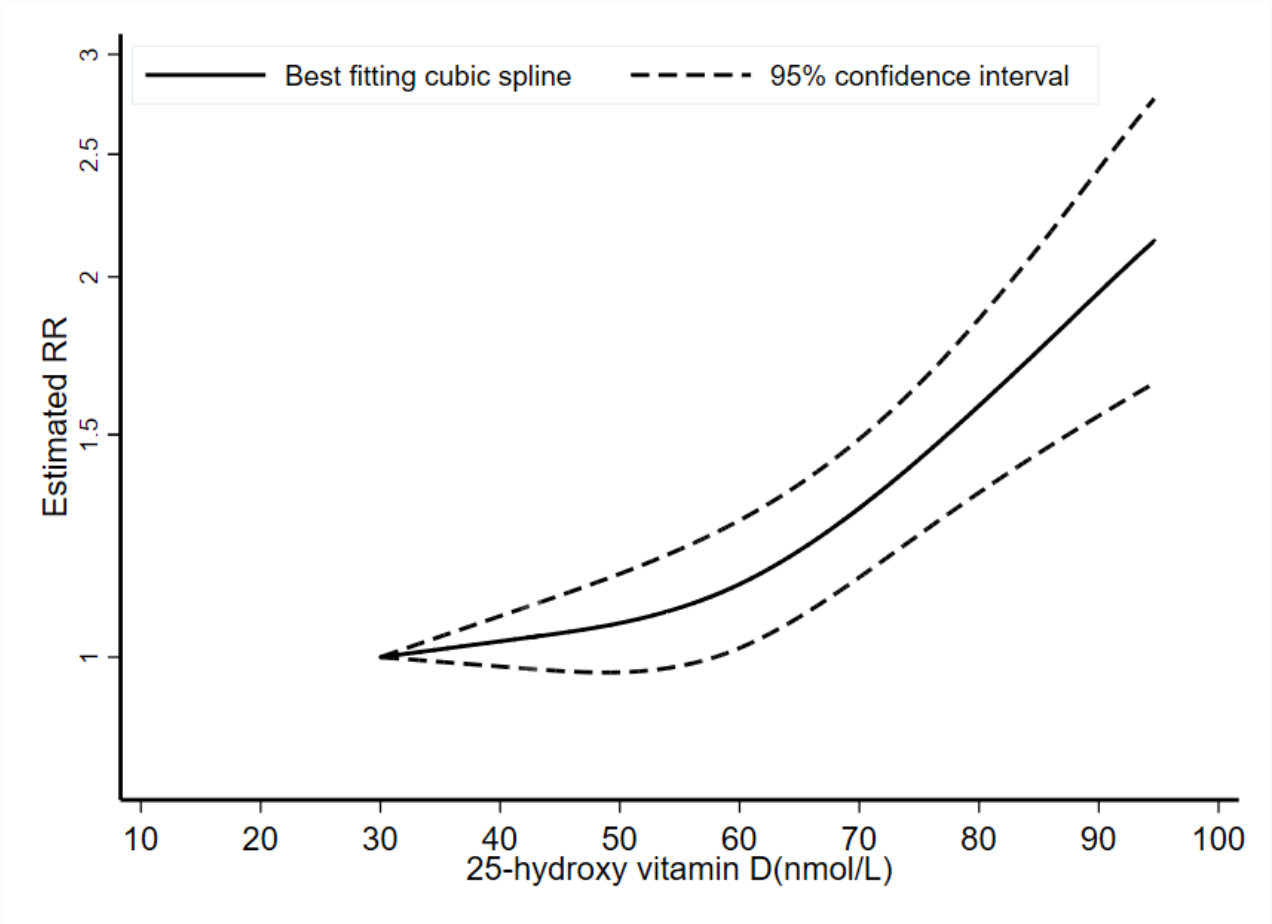
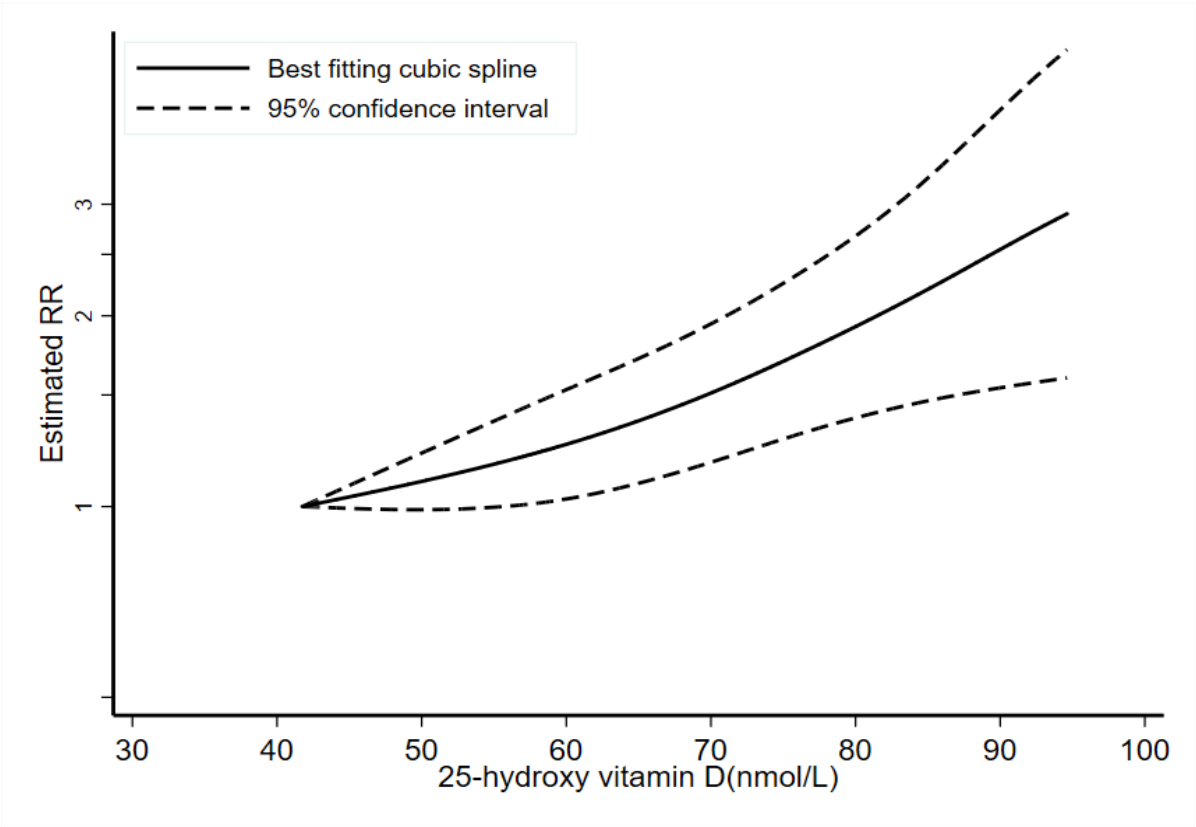


Figure 46 : Taux circulants de vitamine D et risque de CSC : dose-réponse non linéaire



3.2 Vitamine D alimentaire et complémentaire

3.2.1 Mélanome

Afin d'examiner la relation entre la vitamine D alimentaire et le risque de mélanome, un total de trois études, incluant 183 445 participants dont 2 493 cas de mélanome, a été inclus dans cette analyse. Nous n'avons observé aucune association statistiquement significative entre l'exposition à la vitamine D et le risque de mélanome. Le RR global pour une augmentation des apports en vitamine D par jour était de 1,01 (IC à 95%==0,99–1,03, I^2 = 0 %, P-hétérogénéité = 0,71) pour les apports alimentaires, de 1,00 (IC à 95%=0,96–1,03, I^2 = 0 %, P-hétérogénéité = 0,93) pour les apports complémentaires, et de 1,01 (IC à 95%= 0,99–1,02, I^2 = 0 %, P-hétérogénéité = 0,99) pour les apports totaux (complémentaire et alimentaires) (**Tableau 44, Figure 47**). Aucun bais de publication n'a été détecté.

En revanche, bien que nous ayons observé une relation dose-réponse de type non-linéaire entre l'apport alimentaire en vitamine D et le risque de mélanome (P-non-linéarité = 0,03) (**Figure 48A**), aucune relation dose-réponse de type non-linéaire n'a été trouvée, ni avec la vitamine D complémentaire (P-non-linéarité = 0,44) (**Figure 48B**), ni avec la vitamine D totale (P-non-linéarité = 0,91) (**Figure 48C**). Les résultats étaient similaires lorsque les apports les plus élevés étaient comparés aux apports les plus faibles (**Tableau 44**).

Figure 47 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation des apports en vitamine D de 100 UI/jour et risque de mélanome

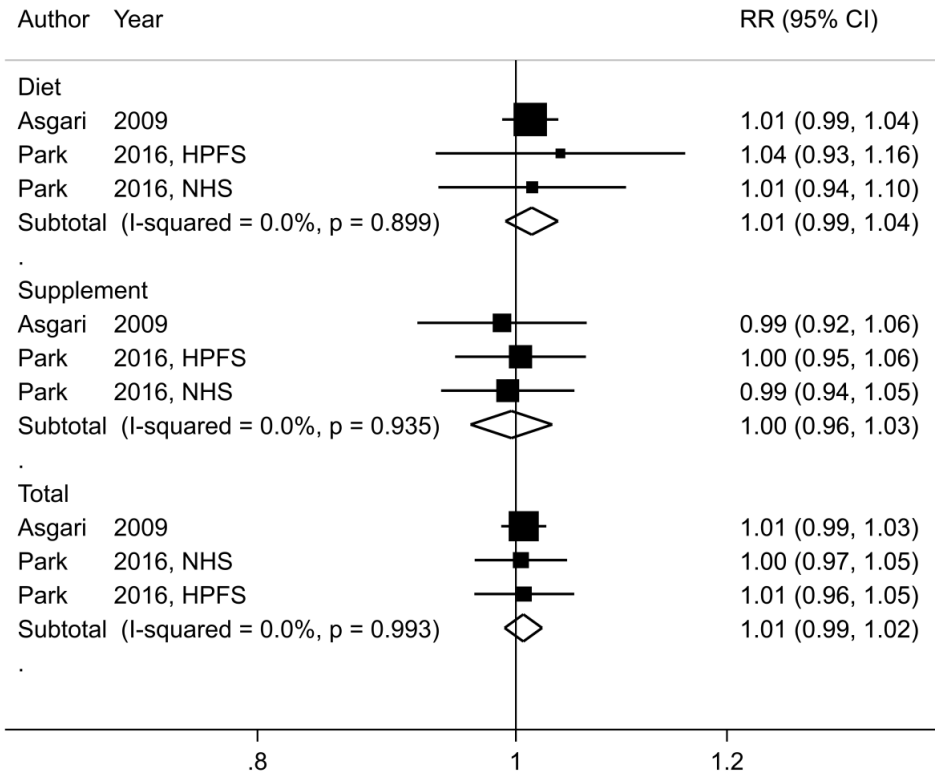
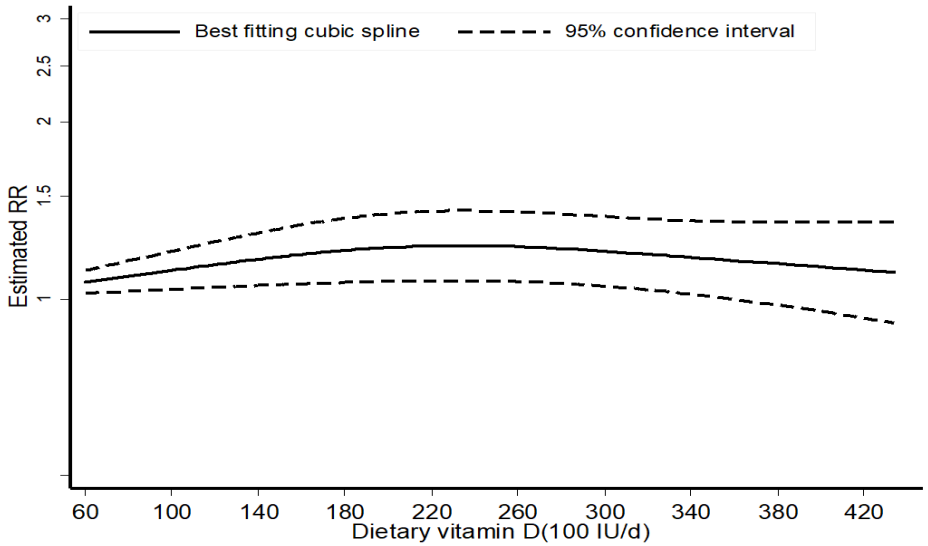
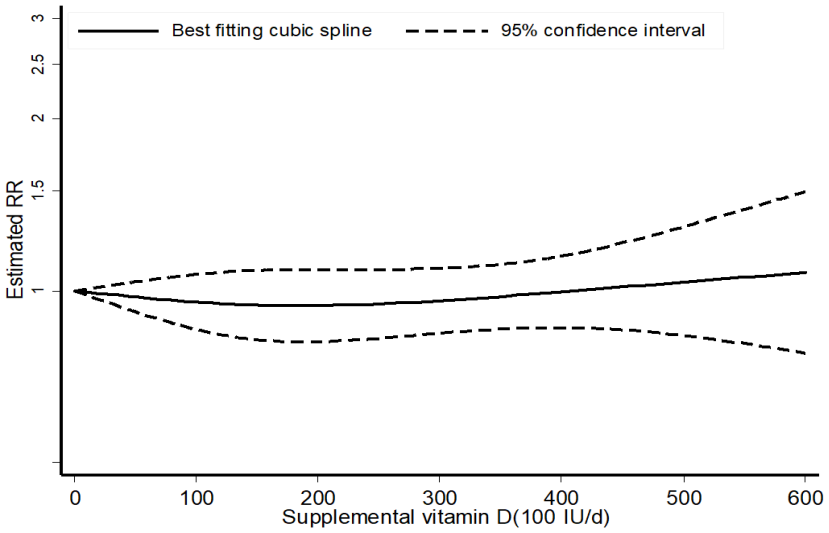


Figure 48 : Apports en vitamine D (alimentaires et complémentaires) et risque de mélanome : dose-réponse non linéaire

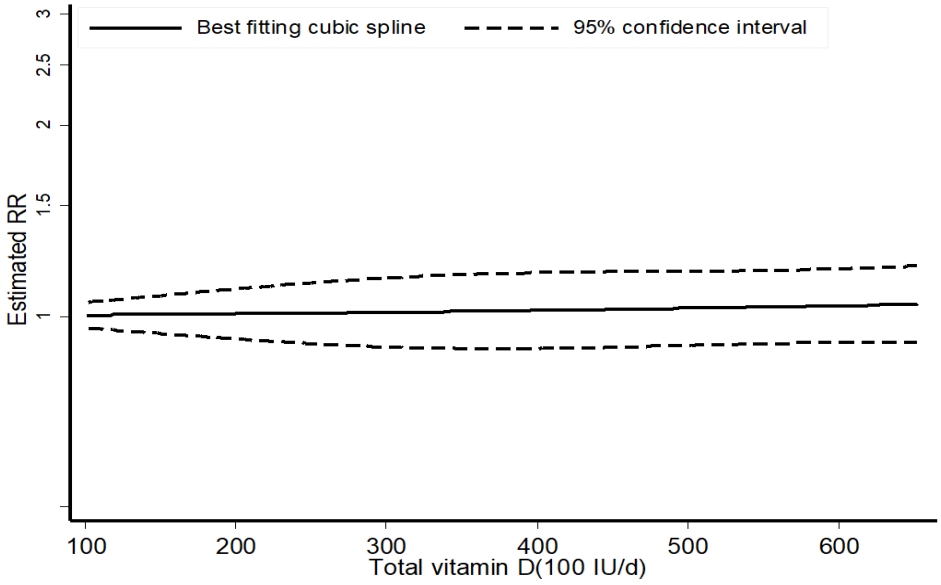
A. Apports alimentaires en vitamine D et risque de mélanome



B. Compléments en vitamine D et risque de mélanome



C. Apports totaux en vitamine D et risque de mélanome

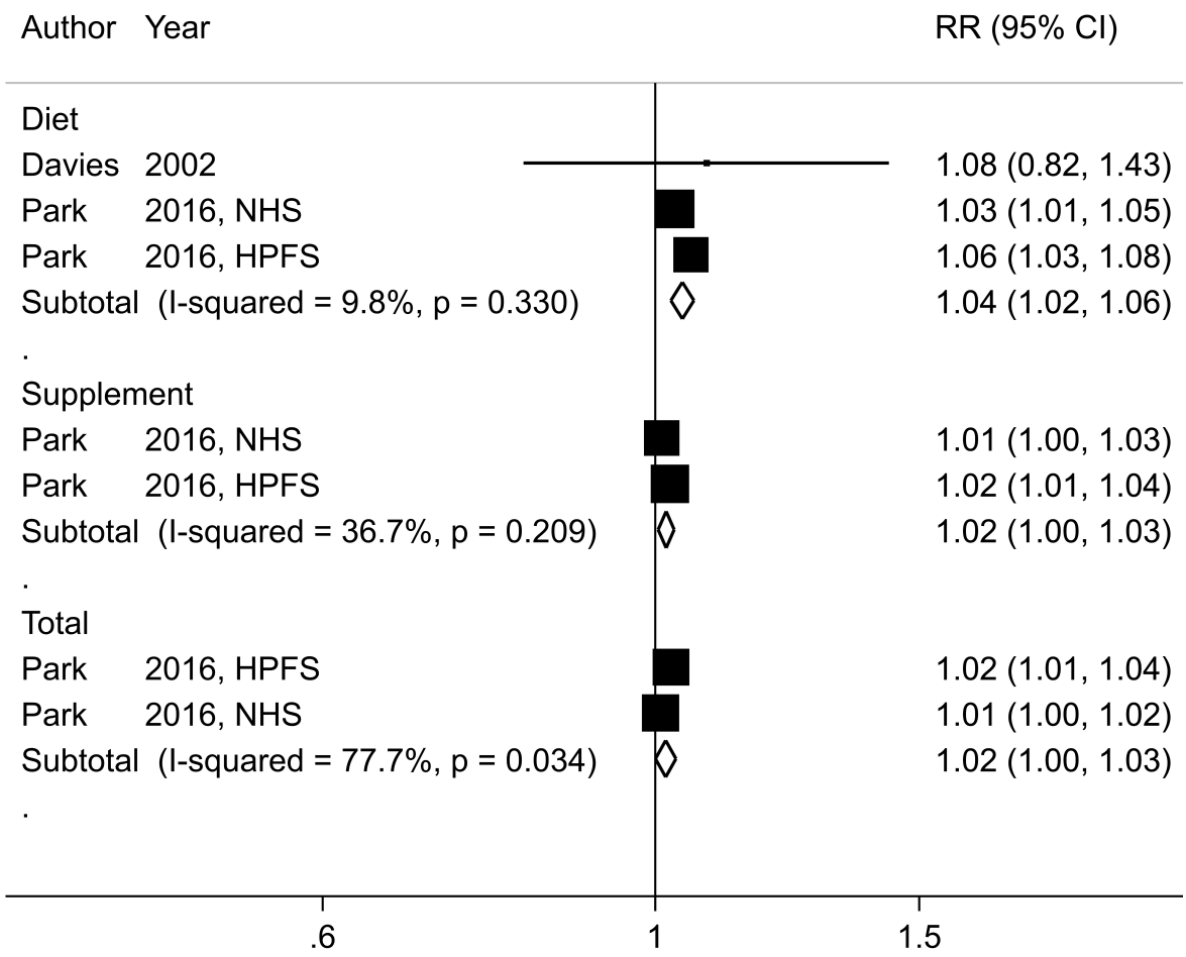


3.2.2 Carcinomes cutanés

Trois études prospectives, incluant 114 363 participants dont 20 949 cas de carcinomes cutanés, ont été incluses dans la méta-analyse étudiant l'influence de la vitamine D alimentaire sur le risque de CBC. Seulement deux études prospectives ont été incluses dans la méta-analyse évaluant l'influence de la vitamine D alimentaire et le risque de CSC.

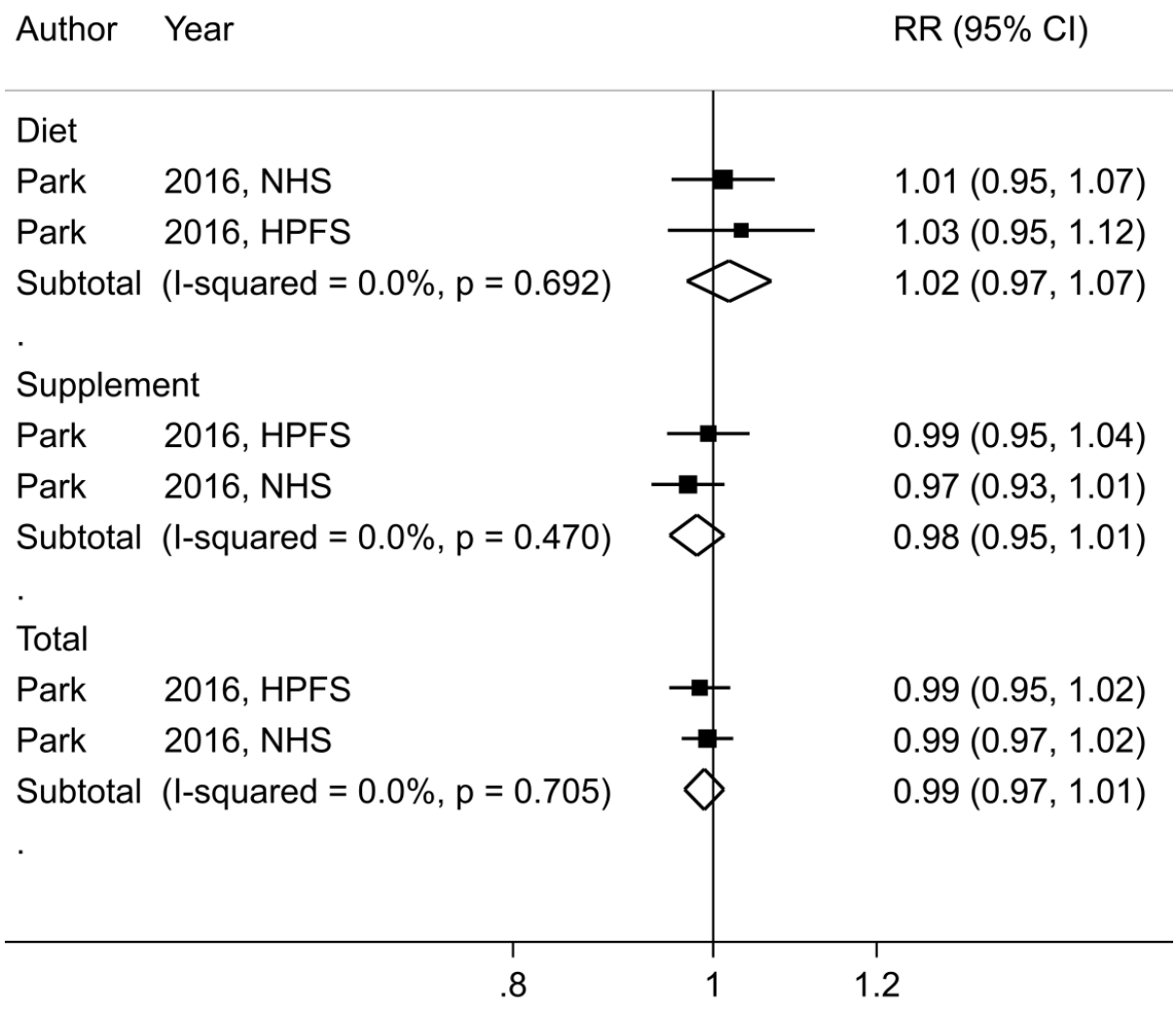
Bien que nous ayons observé des associations positives entre l'exposition à la vitamine D (RR global pour une augmentation de 100 UI/jour = 1,04 (IC à 95 % = 1,02-1,06) pour les apports alimentaires, 1,02 (IC à 95 % = 1,00-1,03) pour les apports complémentaires et 1,02 (IC à 95 % = 1,00-1, 03) pour les apports totaux) et le risque de CBC (**Figure 49**), aucune association significative n'a été trouvée entre les trois formes de vitamine D et le risque de CSC (**Figure 50**).

Figure 49 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation des apports en vitamine D (alimentaires, complémentaires, totaux) de 100 UI/jour et risque de CBC



En ce qui concerne le CSC, le RR global pour une augmentation de 100 UI/jour était de 1,02 (IC à 95 % = 0,97-1,07) pour la vitamine D alimentaire, de 0,98 (IC à 95 % = 0,95-1,01) pour la vitamine D complémentaire et de 0,99 (IC à 95 % = 0,97-1,01) pour la vitamine D totale (**Figure 50**). Là encore, aucune hétérogénéité n'a été détectée entre les différents types de cancers cutanés (tous les P-hétérogénéité étaient >0,30). Nous n'avons pas pu évaluer la relation dose-réponse de type non-linéaire entre les différentes formes de vitamine D et le risque de CBC et de CSC en raison du nombre faible d'études incluses et disponibles pour ces analyses.

Figure 50 : Méta-analyse de type dose-réponse pour une augmentation des apports en vitamine D (alimentaires, complémentaires, totaux) de 100 UI/jour et risque de CSC



3.3 Analyses en sous-groupes

3.3.1 Mélanome

Les associations positives entre les taux circulants de 25(OH)D et le risque de mélanome persistaient dans la plupart des analyses en sous-groupes, y compris dans les analyses par sexe, durée du suivi, nombre de cas, localisation géographique, risque de biais ainsi que par facteurs d'ajustement, notamment l'ajustement sur l'exposition solaire. Bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée entre les analyses en sous-groupes, nous avons trouvé une hétérogénéité statistiquement significative au sein des analyses en sous-groupes (**Tableau 45**).

Nos analyses de sensibilité excluant les études le plus influentes, une après l'autre, suggèrent que les associations entre les taux circulants de 25(OH)D et le risque de mélanome restaient positives et statistiquement significatives. Le RR global pour une augmentation de 30 nmol /L du 25(OH)D passait de 1,33 (IC à 95%=1,24–1,41) lorsque l'on excluait l'étude « Copenhagen City Heart Study » (625) à 1,51 (IC à 95%=1,11–2,07) lorsque l'étude de la « Copenhagen database (CopD) » a été exclue (**Annexe 26 A**).

3.3.2 Carcinomes cutanés

Nos analyses stratifiées par sexe suggèrent que l'augmentation du risque de carcinomes cutanés associée aux taux circulants de 25(OH)D semblait être restreinte aux femmes, alors qu'une association inverse a été observée chez les hommes, avec une hétérogénéité détectée selon le sexe (P-hétérogénéité = 0,01) (**Tableau 45**). Cependant, une seule étude portait sur les hommes.

Nous avons détecté une hétérogénéité entre les analyses en sous-groupes pour les carcinomes cutanés, y compris par localisation géographique, par le nombre de cas et le risque de biais. En effet, ces associations semblaient être plus fortes dans les études européennes ($P_{hétérogénéité}$ = 0,01), dans celles qui comportaient plus de 500 cas de cancers cutanés ($P_{hétérogénéité}$ = 0,04) ainsi que dans celles ayant un risque de biais modéré par rapport à celles présentant un risque de biais élevé ($P_{hétérogénéité}$ = 0,02). En outre, nous avons également détecté une hétérogénéité entre les analyses en sous-groupe par les facteurs d'ajustement, avec une forte association observée parmi les études incluant des ajustements sur la couleur des cheveux ($P_{hétérogénéité}$ = 0,02), la couleur de la peau ($P_{hétérogénéité}$ = 0,01), l'activité physique ($P_{hétérogénéité}$ = 0,05), le statut tabagique ($P_{hétérogénéité}$ = 0,05) et l'IMC ($P_{hétérogénéité}$ = 0,05).

Toutefois, aucune hétérogénéité n'a été observée dans les autres analyses en sous-groupe et les associations positives persistaient dans la plupart d'entre elles, bien que les intervalles de confiance de ces associations étaient larges et imprécis en raison du nombre faible de cas dans les sous-groupes (**Tableau 45**).

Enfin, dans les analyses de sensibilité excluant les études les plus influentes, le RR global pour une augmentation de 30 nmol/L des taux circulants de 25(OH)D passait de 1,24 (IC à 95%=1,07–1,42) lorsque l'on excluait l'étude « Copenhagen City Heart Study » (625) à 1,38 (IC à 95%=1,22–1,55) lorsque l'étude Osteoporotic Fractures (612) etait exclue (**Annexe 26 B**).

Les données dont nous disposions ne nous ont pas permis de réaliser des analyses en sous-groupes en ce qui concerne les relations entre la vitamine D alimentaire et complémentaire et le risque de carcinomes cutanés.

.

Tableau 45 : Analyses en sous-groupes de l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés

	Pour une augmentation du taux de 25(OH)D de 30 nmol/L									
	Mélanome					Carcinomes cutanés				
	N	RR (95% CI)	I^2 (%)	P-hétérogénéité entre les études[a]	P-hétérogénéité entre les sous-groupes[b]	N	RR (95% CI)	I^2 (%)	P-hétérogénéité entre les études[a]	P-hétérogénéité entre les sous-groupes[b]
Tous	6	1,42 (1,17-1,72)	55,1	0,05		8	1,30 (1,13-1,49)	86,7	<0,0001	
Sexe										
Hommes	1	1,11 (0,64-1,94)			0,52	1	0,79 (0,64-0,97)			0,01
Femmes	1	1,34 (1,04-1,74)				2	1,71 (1,46-2,01)	0,0	0,81	
Hommes et femmes	4	1,57 (1,14-2,17)	72,0	0,01		5	1,29 (1,15-1,46)	78,8	0,001	
Localisation géographique										
Amérique	1	1,34 (1,04-1,74)			0,42	4	1,31 (0,89-1,92)	91,1	<0,0001	0,01
Europe	4	1,45 (1,08-1,96)	71,2	0,02		3	1,37 (1,17-1,59)	84,0	0,002	
Australie	1	1,81 (0,89-3,67)				1	1,04 (0,87-1,24)			
Durée du suivi										
<10 ans	2	1,33 (1,25-1,42)	0,0	0,94	0,40	2	1,02 (0,63-1,67)	95,4	0,0001	0,48
≥10 ans	4	1,61 (1,01-2,58)	71,2	0,02		6	1,42 (1,17-1,72)	83,5	0,0001	
Nombre de cas										
<500	3	1,24 (0,96-1,60)	0,0	0,52	0,54	2	1,23 (0,99-1,52)	87,0	<0,0001	0,04
≥500	3	1,57 (1,15-2,15)	78,8	0,01		6	1,53 (1,08-2,17)	90,1	0,0001	
Risque de biais										
Faible	0				0,20					
Modéré	4	1,66 (1,09-2,52)	66,9	0,03		4	1,52 (1,13-2,06)	87,2	<0,0001	0,02
Elevé	2	1,32 (1,24-1,41)	0,0	0,50		4	1,15 (0,97-1,36)	87,5	<0,0001	
Facteurs d'ajustement										
Age										
Oui	6	1,42 (1,17-1,72)	55,1	0,05	NA	8	1,30 (1,13-1,49)	86,7	<0,0001	
Non	0					0				
Sexe										
Oui	4	1,57 (1,14-2,17)	72,0	0,01	0,79	5	1,29 (1,15-1,46)	78,8	0,001	0,94
Non	2	1,30 (1,03-1,64)	0,0	0,55		3	1,30 (0,75-2,26)	94,1	<0,0001	
Saison										
Oui	3	1,60 (1,03-2,48)	79,0	0,01	0,48	5	1,37 (1,02-1,83)	91,3	<0,0001	0,96

Non	3	1,33 (1,25-1,42)	0,0	0,57		3	1,23 (1,06-1,42)	68,7	0,04	
Exposition solaire										
Oui	3	1,34 (1,08-1,67)	0,0	0,57	0,99	3	1,42 (0,98-2,06)	88,5	<0,0001	0,40
Non	3	1,55 (1,08-2,25)	80,0	0,01		5	1,24 (1,05-1,47)	88,4	<0,0001	
Couleur des cheveux										
Oui	0				NA	2	1,71 (1,46-2,01)	0,0	0,81	0,01
Non	6	1,42 (1,17-1,72)	55,1	0,05		6	1,21 (1,04-1,40)	87,7	<0,0001	
Couleur de la peau										
Oui	1	1,81 (0,89-3,67)			0,40	1	1,04 (0,87-1,23)			0,02
Non	5	1,40 (1,14-1,72)	61,7	0,03		7	1,34 (1,16-1,56)	87,0	<0,0001	
Antécédents familiaux de cancers cutanés										
Oui	1	1,34 (1,04-1,74)			0,98	0				
Non	5	1,48 (1,13-1,94)	64,1	0,03		8	1,30 (1,13-1,49)	86,7	<0,0001	
Activité physique										
Oui	3	1,60 (1,03-2,48)	79,0	0,01	0,48	3	1,20 (0,80-1,80)	93,5	<0,0001	0,05
Non	3	1,33 (1,25-1,42)	0,0	0,57		5	1,36 (1,17-1,58)	78,0	0,001	
Statut tabagique										
Oui	2	1,86 (0,74-4,65)	88,9	0,003	0,32	3	1,20 (0,80-1,80)	93,5	<0,0001	0,05
Non	3	1,33 (1,25-1,42)	0,0	0,77		5	1,36 (1,17-1,58)	78,0	0,001	
IMC										
Oui	4	1,48 (1,04-2,11)	70,6	0,02	0,65	3	1,20 (0,80-1,80)	93,5	<0,0001	0,05
Non	2	1,33 (1,25-1,43)	0,0	0,40		5	1,36 (1,17-1,58)	78,0	0,001	
Alcool										
Oui	1	1,19 (0,87-1,63)			0,45	1	1,19 (1,06-1,33)	86,7	<0,0001	0,13
Non	5	1,50 (1,18-1,90)	0,62	0,32		7	1,32 (1,11-1,57)	88,1	<0,0001	
Niveau d'étude										
Oui	2	1,28 (1,05-1,56)	0,0	0,56	0,63	1	1,19 (1,06-1,33)	86,7	<0,0001	0,13
Non	4	1,63 (1,09-2,45)	71,3	0,01		7	1,32 (1,11-1,57)	88,1	<0,0001	

I^2 (%) est une mesure de la proportion de l'hétérogénéité attribuée à la variation entre les études. Les valeurs de I^2 égales à 25%, 50%, et 75% représentent respectivement une hétérogénéité faible, modérée et forte entre les études.

[a]P de l'hétérogénéité entre les études. Nous avons utilisé le Q-test de Cochrane

[b]P de l'hétérogénéité entre les sous-groupes ou catégories issue de la méta-régression

4. DISCUSSION

Dans cette méta-analyse incluant treize études prospectives, nous avons observé une augmentation du risque de mélanome et de carcinomes cutanés associée à des taux circulants élevés de 25(OH)D. Notre méta-analyse de type dose-réponse a révélé que chaque augmentation du taux de 25(OH)D de 30 nmol/L était associée à un risque accru de 42 %, 30 % et 41 % de mélanome, de carcinomes cutanés et de CBC, respectivement. Dans la méta-analyse de type dose-réponse non linéaire, l'association positive entre les taux circulants de 25(OH)D et le risque de carcinomes cutanés semblait être plus forte à des taux de 25(OH)D d'environ 60 nmol/L, puis elle redevenait faible au-delà de ce niveau. Par ailleurs, alors que les apports alimentaires, complémentaires, et les apports totaux en vitamine D n'étaient pas associés aux risques de mélanome et de CSC, ces derniers étaient légèrement associés à une augmentation du risque de CBC, bien qu'aucune hétérogénéité par type de cancers cutanés n'ait été détectée. Des résultats similaires ont été observés dans les méta-analyses comparant des niveaux élevés par rapport à des niveaux faibles de vitamine D.

4.1 Données épidémiologiques : comparaison avec la littérature

Les données épidémiologiques ayant exploré l'influence des taux circulants de 25 (OH)D, et des apports alimentaires et complémentaires en vitamine D sur le risque de cancers cutanés montrent des résultats divergents. En effet, deux études cas-témoin ont suggéré un effet bénéfique de la vitamine D sur le risque de mélanome (202,607), tandis que la majorité des études cas-témoin ont montré une association inverse entre le taux de vitamine D et le risque de cancers cutanés (626–628). Des études expérimentales ont également montré que les taux circulants de 25(OH)D ou les apports alimentaires en vitamine D pouvaient prévenir la survenue de cancers cutanés (629,630). En revanche, de nombreuses études prospectives ont suggéré que des concentrations élevées de vitamine D étaient au contraire associées à un risque accru de mélanome et de carcinomes cutanés (604,605,609,624), alors que les apports alimentaires en vitamine D n'étaient pas associés au risque de ces cancers (202,211,606,616,631,632). En ce concerne la prise de compléments alimentaires en vitamine D, plusieurs études n'ont pas montré d'association avec le risque de carcinomes cutanés (240,618) ou de mélanome (281,615–617,633).

Par ailleurs, une méta-analyse, menée sur 4 études cas-témoin ou de cohorte publiées entre 2009 et 2013, a rapporté une association positive entre les taux plasmatiques de vitamine D et le risque de carcinomes cutanés (RR = 1,64, IC à 95% = 1,02-2,65) ; cependant, il n'y avait pas d'association entre l'apport alimentaire en vitamine D et le risque de carcinomes cutanés (RR=1,03, IC à 95%=0,95-1,13) ou de mélanome (RR=0,86, IC à 95%=0,63-1,13) (610), ce qui concorde avec les résultats d'une autre méta-analyse (603). En revanche, ces deux méta-analyses n'ont pas pu évaluer les relations de type dose-réponse ni effectuer des analyses en sous-groupes ; pourtant ces type d'analyses sont essentiels

pour prendre en compte certains facteurs de confusion afin d'expliquer l'hétérogénéité des résultats entre les études publiées. De plus, la courbe de la relation entre les taux plasmatiques de vitamine D et les cancers cutanés n'a pas été évaluée ; or, cette courbe fournit des indications sur la valeur optimale du niveau de 25(OH)D, qui peut être utilisée pour la prévention du cancer de la peau. Enfin, les précédentes méta-analyses ont combiné les résultats des études de cohorte et des études cas-témoins (603,610). Cependant, il a été recommandé de réaliser des méta-analyses compilant des études prospectives étant donné le niveau de preuve plus important qui leur est associé. Etant donné que le recrutement s'effectue après la survenue de la maladie, il est en effet préférable d'exclure les études cas-témoin à cause de leur design rétrospectif, des biais de sélection et de classement et donc de leur faible niveau de preuve scientifique.

Notre méta-analyse est la première à explorer la relation dose-réponse et la courbe entre les taux plasmatique de vitamine D et le risque de cancers cutanés, incluant uniquement des études de cohorte ; elle est également la première à réaliser des analyses en sous-groupes de ces associations. Dans cette méta-analyse, nous avons constaté que des taux circulants élevés de 25(OH)D étaient associés à un risque important de mélanome et de carcinomes cutanés, ce qui concorde avec les deux précédentes méta-analyses. De plus, nous avons trouvé une relation de type dose-réponse non-linéaire entre les niveaux de 25(OH)D et le risque de carcinomes cutanés, le RR global le plus fort étant observé à un niveau d'environ 60 nmol/L de 25(OH) D, ce qui peut être considéré comme une concentration insuffisante en vitamine D. Alors que des taux circulants de 25(OH)D inférieurs à 50 nmol/L ont été associés à une carence grave en vitamine D, des taux circulants compris entre 50 et 74 nmol/L ont été décrits comme étant des taux d'insuffisance en vitamine D, et des taux entre 75-99 nmol/L sont considérés comme étant des taux suffisants en vitamine D (634,635). Des taux sériques de 25(OH)D compris entre 100 et 150 nmol/L ont été décrits comme adéquats pour la santé (634,635). Conformément à nos résultats, une récente étude prospective a suggéré que des taux plus élevés de 25(OH)D étaient associés à une incidence plus élevée de cancers de la peau, avec un hazard ratio pouvant atteindre un pic autour des concentrations de 80 nmol/L (613).

En revanche, contrairement à nos résultats, des nombreuses études épidémiologiques ont suggéré qu'une forte teneur en vitamine D dans le sang pouvait avoir un effet bénéfique vis-à-vis du risque de plusieurs maladies chroniques (636,637), y compris le cancer. Des études expérimentales ont en effet démontré que les taux circulants de 25(OH)D pouvaient influencer la survenue de certains cancers, tels que le cancer côlon, de l'estomac, du rein et de la peau, par un mécanisme de régulation négative de la croissance cellulaire (629,630) mais aussi par modulation du système immunitaire (638).

4.2 Hypothèses mécanistiques

L'augmentation du risque de cancers cutanés associée à des concentrations élevées de vitamine D est probablement liée à une exposition importante aux UV qui entraîne à la fois des taux de vitamine D plus élevés et un risque accru de cancers cutanés. Il est bien établi que l'exposition aux UV est un facteur de risque de cancer de la peau. Dans la littérature, il semblerait que les effets nocifs de l'exposition aux UV sur la peau impliquent des dommages cellulaires directs et des altérations de la fonction immunitaire. En effet, l'exposition aux UV induit des dommages à l'ADN, une immunosuppression, un stress oxydatif et des réponses inflammatoires, qui ont tous un rôle important dans le photovieillissement cutané et la carcinogénèse cutanée (140,423,639,640). Alors que les UVA et les UVB jouent tous deux un rôle important dans le développement des cancers cutanés (140), des comparaisons de données provenant de Norvège, d'Australie et de Nouvelle-Zélande suggèrent que les CSC et CBC sont principalement liés aux UVB, tandis que les UVA jouent un rôle plus important pour le mélanome (641). De plus, plusieurs études suggèrent que l'exposition aux UVB induit des mutations génétiques, qui à leur tour favoriseraient la cancérogenèse (642–644). Par ailleurs, alors que le rayonnement UVB contribue à augmenter le risque de cancer de la peau, des études écologiques ont rapporté une corrélation inverse entre les doses d'UVB solaires et le risque des cancers non cutanés (645–648).

Une autre hypothèse pour expliquer l'association positive entre taux circulants de 25(OH)D et risque de cancer de la peau est l'influence de facteurs génétiques. En effet, plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées au rôle des polymorphismes du gène *VDR* sur la survenue de cancers (649,650), y compris de cancers cutanés (651,652). Trois méta-analyses ont suggéré que certains variants du gène *VDR*, en particulier BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), A-1012G (rs4516035), TaqI (rs731236) et ApaI (rs7975232), pouvaient influencer le risque de cancers cutanés (653–655). Etant donné que la vitamine D exerce une fonction sur la protéine VDR, en se liant à celle-ci, qui régule finalement différents niveaux d'activité biologique, il est probable que certains polymorphismes du gène *VDR* affectent la capacité d'interaction de la vitamine D à son ligand, ce qui conduirait à un niveau de l'activité biologique différent pouvant entrainer une augmentation du risque de cancers cutanés. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer le rôle potentiel du gène *VDR* sur la survenue du cancer de la peau ainsi que pour explorer les interactions de ces associations avec l'exposition au soleil et la vitamine D. Néanmoins, une récente étude, menée sur les données génétiques de la cohorte *UK Biobank*, selon une approche non biaisée appelée randomisation mendélienne, n'a pas trouvé de relation entre les variants génétiques du gène *VDR* et le risque de mélanome (656).

En ce qui concerne la vitamine D alimentaire, nos résultats suggèrent que les apports alimentaires et complémentaires en vitamine D n'étaient pas associés au risque de mélanome et de CSC ; nous avons en revanche constaté une association positive entre la vitamine D alimentaire et le risque de CBC, bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée par type de cancer de la peau. En effet, les données des cohortes NHS et HPFS ont été incluses dans les analyses explorant le risque de CBC (614). L'augmentation du risque de CBC associée à la vitamine D alimentaire etait principalement attribuée aux aliments riches en vitamine D, tels que le poisson et les produits céréaliers, qui ont été associés au risque de CBC dans ces deux études américaines. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'arsenic présent dans le poisson et les produits céréaliers, y compris les céréales du petit déjeuner et le riz, pourrait expliquer cette augmentation de risque. Dans l'alimentation occidentale, en particulier aux Etats-Unis, le poisson et les produits céréaliers sont des sources alimentaires importantes d'arsenic (657,658), ce dernier est reconnu comme étant un facteur de risque environnemental pouvant causer un cancer de la peau en provoquant un stress oxydatif, en altérant la fonction immunitaire ou en augmentant la génotoxicité (659,660). Une étude de cohorte en Europe a suggéré que la co-exposition à l'arsenic et aux rayonnements UV sur le lieu de travail pouvait être associée à un risque accru de cancer de la peau (661). Une autre étude cas-témoin a également montré une association positive entre le risque de CBC et l'exposition à l'arsenic provenant de l'eau potable (662).

Malgré nos hypothèses, une récente étude poolée de 25 études a montré qu'un taux de vitamine D plus faible était associé à une épaisseur de mélanome plus importante et à des taux de mortalité plus élevés chez les patients atteints de mélanome (663). Plusieurs études ont suggéré qu'un taux de vitamine D plus élevé pouvait conférer un meilleur pronostic du mélanome (610,664). Il a également été rapporté que l'exposition aux UV était associée à un meilleur pronostic et à un taux de survie plus élevé de plusieurs cancers (665), et certains auteurs ont proposé que cela incluait le cancers cutanés (666,667), ce qui pourrait s'expliquer par des taux sériques élevés de vitamine D induits par l'exposition aux UV conduisant à un meilleur pronostic. En effet, les propriétés anti-prolifératives et pro-apoptotiques de la vitamine D ont effectivement été démontrées dans des études animales et in vitro (319,320), et il a été démontré que le 1,25(OH)D régule de multiples voies de signalisation impliquées dans la différenciation, l'inflammation, l'invasion, l'angiogenèse et la métastase (668).

4.3 Forces et limites de la méta-analyse

4.3.1 Forces

Notre méta-analyse a plusieurs points forts, notamment l'inclusion uniquement des études de cohorte prospective, la taille d'échantillon relativement importante et l'évaluation des analyses de type de dose-réponse linéaire et non linéaire. De plus, nous avons effectué des analyses en sous-groupes en utilisant la méta-régression pour expliquer l'hétérogénéité entre les études. Par ailleurs, le biais de publication a été également évalué et nos résultats ne suggèrent aucun biais de publication.

Enfin, comme évoqué précédemment, il s'agit de la première méta-analyse explorant la courbe de la relation dose-réponse entre exposition à la vitamine D et le risque des trois types de cancers cutanés.

4.3.2 Limites

Comme de nombreuses méta-analyses publiées, notre méta-analyse présente quelques limites. Tout d'abord, il est important de noter que les études sur les taux circulants de vitamine D incluses dans cette méta-analyse ont recueilli un échantillon sanguin une seule fois au cours du suivi, ce qui peut introduire un biais dans nos résultats étant donné que les taux circulants de vitamine D peuvent varier durant la période de suivi. De plus, la plupart des études incluses n'ont pas réalisé d'analyses de sensibilité en excluant les cas diagnostiqués 2, 4, 6 ou ≥8 ans après le prélèvement afin d'évaluer si le temps de latence entre la mesure du taux de vitamine D et le diagnostic des cancers cutanés a une influence sur les résultats. Ainsi, nous n'avons pas pu explorer les analyses selon la temporalité. En revanche, il a été rapporté que des taux plasmatiques de 25(OH)D, mesurés une fois à l'inclusion, pouvaient refléter l'exposition aux rayonnements UV sur le long terme et avoir un impact sur le risque de cancers cutanés (604). En soutien de cette hypothèse, des études antérieures ont rapporté une corrélation de 0,70 entre des mesures répétées du taux plasmatique de 25(OH)D chez des individus au cours du suivi, suggérant qu'une seule mesure à l'inclusion pouvait être utilisée comme une approximation sur le long terme (669).

D'autres limites de cette méta-analyse incluent le risque de biais des études incluses, notamment l'erreur de mesure dans l'évaluation de la vitamine D alimentaire, et une confusion résiduelle, en particulier en ce qui concerne l'exposition solaire.

Enfin, certaines de nos analyses étaient basées sur un faible nombre d'études. Par exemple, il ne nous a pas été possible de réaliser des analyses en sous-groupes selon le niveau d'exposition solaire, la saison et certains facteurs pigmentaires.

5. Conclusion

Nos résultats suggèrent que des taux circulants élevés de 25(OH)D sont associés à un risque accru de mélanome et de carcinomes cutanés. Étant donné que l'exposition solaire est la principale source de vitamine D sérique, l'augmentation du risque de cancers cutanés associée à des taux élevés de vitamine D dans le sang pourrait être liée à l'exposition au soleil, variable pour laquelle nous ne disposions pas d'informations dans les études incluses. En revanche, bien que les apports alimentaires, complémentaires, et les apports totaux en vitamine D n'étaient pas associés au risque de mélanome et de CSC, nous avons observé une relation positive modeste entre ces variables et le risque de CBC.

Globalement, les résultats de cette étude suggèrent qu'il est essentiel d'éviter l'exposition solaire sans protection durant des périodes prolongées dans le but d'obtenir des quantités suffisantes en vitamine D. Afin de réduire la prévalence des cancers cutanés, un apport adéquat en vitamine D doit être obtenu via une alimentation saine ou par les compléments en vitamine D.

CHAPITRE IX: SYNTHESE ET CONCLUSION GENERALE

1. SYNTHESE ET DISCUSSION DES PRINCIPAUX RESULTATS

Ce projet doctoral a permis de mieux comprendre les associations complexes entre certains facteurs nutritionnels et risque de cancers cutanés dans les cohortes E3N et EPIC.

Dans la première partie de ce projet doctoral, nous nous sommes intéressés à l'influence des antioxydants alimentaires et complémentaires sur le risque de cancers cutanés dans la cohorte prospective E3N. Dans un premier temps, nous avons examiné les **relations entre l'adhésion au régime méditerranéen (RM) et le risque de cancers cutanés**. Dans cette large étude française, nous avons mis en évidence que le score d'adhésion au RM était associé à une diminution du risque de cancers cutanés, plus particulièrement de mélanome et de CBC. Plus précisément, nous avons constaté que les femmes qui présentaient un score d'adhésion au RM le plus élevé (6-9) avaient un risque de cancers cutanés 17% plus faible par rapport à celles qui présentaient un score d'adhésion faible (0-3). Nos analyses par type de cancers cutanés ont montré que l'association était plus forte pour le mélanome, dont le risque associé à un score élevé comparé à faible était réduit de 28%, puis pour le CBC, dont le risque était plus faible de 23%. En revanche, le score d'adhésion au RM n'était pas associé au risque de CSC. En outre, nous avons montré que la consommation isolée des aliments ou nutriments contenus dans le RM n'était pas associée au risque de cancers cutanés. Nos résultats pourraient être expliqués par deux hypothèses : 1) un régime riche en aliments et nutriments antioxydants comme le RM pourrait contrecarrer les effets néfastes de l'exposition solaire par le biais des antioxydants qu'il contient, et 2) le RM, qui suit de près les principes d'une alimentation anti-inflammatoire, pourrait contrecarrer l'inflammation causée par l'exposition solaire et ainsi réduire le risque de cancers cutanés.

Pour mieux comprendre ces associations, plusieurs perspectives de recherche pourraient être envisagées. En effet, les relations entre l'adhésion au RM et le risque de mélanome pourraient être étudiées dans de grandes enquêtes de cohorte prospective ayant collecté des données alimentaires plusieurs fois au cours du suivi, afin de prendre en compte le changement d'habitudes alimentaires des participants. Il est important également de répliquer ces résultats dans une étude ayant des données plus précises sur l'exposition solaire, en particulier lors de loisirs, qui a le potentiel de varier fortement selon les individus ; l'accès à de telles données permettrait en effet d'examiner plus précisément l'impact de l'exposition solaire en tant que facteur confondant ou d'interaction dans les relations entre RM et risque de mélanome. Enfin, il serait intéressant d'élargir l'évaluation de ces associations à une population d'étude comprenant des hommes, afin de comparer les résultats entre les sexes, ainsi qu'aux autres types de cancer cutané, afin de produire des informations utiles à la prévention globale de ces cancers.

Afin de mieux comprendre le rôle des antioxydants sur le risque de cancers cutanés, le second volet de cette partie a porté sur l'étude des **associations entre la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène et vitamines A, C, et E et le risque de carcinomes cutanés**. Nous avons également exploré les interactions potentielles avec le niveau d'exposition solaire et l'apport alimentaire en antioxydants dans la même population d'étude. Nous avons mis en évidence des associations positives entre la consommation de compléments en vitamines A et le risque de carcinomes cutanés, en particulier de CBC, et entre la consommation de compléments en vitamine E et le risque de CBC et CSC. Néanmoins, bien que la consommation de compléments en bêta-carotène était associée à un risque plus élevé de CSC, elle n'était pas associée au risque de CBC. Il n'y avait pas d'association entre la consommation de compléments en vitamine C et le risque de carcinomes cutanés. Par ailleurs, les associations positives entre la consommation de compléments en vitamine A ou en vitamine E et le risque de carcinomes cutanés étaient plus fortes chez les participantes ayant des niveaux plus élevés d'exposition résidentielle aux UV dans l'enfance. Ces résultats suggèrent que le niveau d'exposition solaire pourrait moduler l'impact de la consommation de compléments alimentaires sur la survenue de cancers cutanés. Lorsque nous avons considéré la consommation de compléments alimentaires en dépendant du temps, la prise de compléments alimentaires en bêta-carotène, et vitamines A et E était associée à une augmentation du risque des carcinomes cutanés.

Globalement, la prise de compléments alimentaires de ces nutriments était donc associée à une augmentation du risque de cancers cutanés dans notre étude. Ces résultats, qui confortent ceux décrits dans la littérature, pourraient être expliqués par les fortes doses d'antioxydants contenues dans les compléments, les apports alimentaires n'étant pas associés au risque de carcinomes cutanés. En revanche, notre étude est la première à montrer une interaction potentielle avec l'exposition solaire, et les résultats des analyses stratifiées suggèrent que certains antioxydants (tels que les vitamines A et E dans notre étude) pourraient agir comme pro-oxydants dans le contexte de niveaux d'exposition solaire élevés. Pour aller plus loin dans le test de cette hypothèse, la recommandation ici encore est que ces relations devraient être examinées dans de grandes enquêtes de cohorte prospective contenant des données sur l'exposition solaire récréationnelle, afin de répliquer et mieux comprendre cette interaction. De plus, idéalement, les travaux futurs devraient se baser sur une étude ayant des données disponibles sur la dose et la durée d'utilisation des compléments alimentaires, avec des données répétées au cours du suivi, dans le but d'étudier une relation dose-effet potentielle dans l'association entre la prise de ces compléments et le risque de cancers cutanés. La mise en place de la cohorte E4N, rassemblant les enfants des femmes E3N, ainsi que leurs pères biologiques et les petits-enfants des femmes E3N, permettra de reproduire ce travail chez les hommes ainsi que chez des participants plus jeunes et ainsi d'élargir les recherches sur ce sujet.

Dans la deuxième partie de ce projet, nous avons étudié les associations entre la **consommation d'agrumes et le risque de cancers cutanés** dans la cohorte européenne EPIC. Nos résultats ont montré que la consommation totale d'agrumes (fruits frais et jus) était linéairement et positivement associée au risque de cancers cutanés, particulièrement de CBC et de CSC. Nos analyses stratifiées ont montré que la consommation d'agrumes fruits était positivement associée au risque de mélanome, tandis que la consommation de jus d'agrumes était associée au risque de carcinomes cutanés (CBC et CSC). Ces associations sont plausibles biologiquement, étant donné le caractère phototoxique et photocarcinogène des furocoumarines se trouvant en grande quantité dans les agrumes. Il a été rapporté que les furocoumarines alimentaires pouvaient augmenter le risque de cancers cutanés, celles-ci pouvant potentialiser l'absorption cutanée des rayonnements UV. Une interaction avec l'exposition solaire est donc également très plausible. Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence cette interaction de façon statistiquement significative ; cependant, nos données d'exposition solaire dans la cohorte EPIC, basées sur le nombre d'heures d'activité physique en extérieur en été, étaient peu précises et incomplètes.

Pour approfondir ces résultats, qui corroborent les deux études prospectives menées récemment sur le sujet, des données prospectives sur la consommation de différents types de furocoumarines alimentaires ainsi que sur l'exposition totale aux UV sont nécessaires. Aussi, afin de mieux comprendre les mécanismes de photo-toxicité des aliments riches en furocoumarines, il est crucial d'explorer le lien entre les taux sanguins de furocoumaines et les comportements d'exposition solaire par rapport au risque de cancers cutanés. De plus, afin de clarifier les activités et les risques potentiels pour la santé des furocoumarines alimentaires, les futurs travaux devront tenter de déterminer les doses de furocoumarines orales nécessaires pour entrainer les concentrations tissulaires de furocoumarines qui peuvent provoquer une perturbation de l'ADN et induire ainsi une carcinogenèse cutanée. En outre, les biomarqueurs cellulaires liés à l'exposition des furocoumarines, tels que les liaisons croisées de l'ADN et les marqueurs du stress oxydatifs doivent être identifiés pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la relation entre les apports en furocoumarines et le risque de cancer de la peau.

Dans la troisième partie de ce travail, afin de mieux comprendre l'influence de la consommation d'alcool sur le risque de cancers cutanés, nous avons étudié les **associations entre la consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et le risque de cancers cutanés** dans la cohorte EPIC, séparément chez les hommes et les femmes. Nous avons constaté que la consommation d'alcool à l'inclusion était linéairement et positivement associée au risque de cancers cutanés dans les deux sexes, en particulier avec le CBC. Chez les hommes, la consommation d'alcool au cours de la vie était positivement associée au risque de cancers cutanés, en particulier de carcinomes cutanés ; en revanche, chez les femmes, la relation était plus modeste et non statistiquement significative, et elle n'était observée que pour le risque de CBC. Nos résultats par type d'alcool suggèrent que les consommations

de liqueurs et de vin étaient associées à un risque plus élevé de cancers cutanés dans les deux sexes, en particulier au risque de carcinomes cutanés chez les hommes, et au risque de CBC chez les femmes. Ces résultats, observés dans la majorité des études prospectives, pourraient s'expliquer par l'acétaldéhyde, un métabolite majeur de l'éthanol connu pour ses effets mutagènes et cancérigènes directs.

La relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés demande à être investiguée dans une autre étude de cohorte prospective disposant d'informations sur les facteurs de risque des cancers cutanés, qui n'étaient pas disponibles dans la cohorte EPIC, en particulier l'exposition solaire, les facteurs pigmentaires et les antécédents familiaux de cancers cutanés. Comme pour les projets précédents, une interaction potentielle est en effet à examiner avec ces facteurs, et ceux-ci pourraient également jouer le rôle de facteurs de confusion, ce qui n'a pas pu être exploré dans notre étude. Par ailleurs, il a été rapporté que la consommation d'alcool pouvait diminuer la concentration d'antioxydants dans la peau (285). En outre, la consommation excessive d'alcool a été associée à des taux plus élevés de coups de soleil chez les adultes américains (284), et une étude expérimentale a montré une diminution des taux de caroténoïdes au niveau de la peau après consommation d'alcool (670). Ces données suggèrent que l'alcool pourrait être un facteur de confusion ou un modificateur d'effet potentiel des relations entre facteurs nutritionnels antioxydants et risque de cancers cutanés, ce qui n'a pas pu être pris en compte dans les modèles étudiés ; les recherches futures devraient donc étudier l'impact potentiel de l'alcool sur ces associations.

La quatrième partie de ce travail avait pour objectif d'explorer l'**impact des patterns alimentaires riches en acides gras oméga-3 et oméga-6 sur l'épaisseur du mélanome** dans une large cohorte de patients diagnostiqués avec un mélanome primaire. Nous avons identifié deux profils alimentaires : un profil alimentaire 1 « riche en viande, poisson et graisses » et un profil alimentaire 2 « riche en poisson, et faible en viande et graisses ». Nous avons mis en évidence que le fait d'avoir une alimentation « riche en viande, poisson et graisses » était associée à un mélanome épais, tandis qu'une alimentation « riche en poisson, faible en viande et en graisses » était inversement associée à l'épaisseur du mélanome. Par ailleurs, l'association positive et significative entre le profil alimentaire « riche en viande, poisson et graisses » et l'épaisseur du mélanome semblait être restreinte aux patients ayant déclaré des comorbidités graves au moment du diagnostic de mélanome et chez ceux ayant des antécédents familiaux de mélanome. Il s'agit de la première étude explorant les associations potentielles entre les profils alimentaires et l'épaisseur du mélanome et nos résultats sont conformes à notre hypothèse selon laquelle une alimentation riche en acides gras oméga-6 pro-inflammatoires serait associée à un mélanome épais.

Ces résultats étant nouveaux, ils nécessitent d'être confirmés dans d'autres populations. Il serait intéressant de répliquer ces résultats dans les cohortes E3N et EPIC, et d'examiner l'influence

potentielle d'une alimentation riche en acides gras oméga-3 et -6 sur d'autres facteurs liés à la survie du mélanome, comme la récidive et la mortalité.

Enfin, afin de mieux comprendre le rôle de la vitamine D sur la survenue des cancers cutanés, un sujet qui fait l'objet d'une controverse depuis plusieurs années, nous avons réalisé une **revue systématique de la littérature et une méta-analyse de type dose-réponse sur les associations entre la vitamine D (alimentaire, complémentaire et circulants) et le risque de cancers cutanés**. Treize études prospectives ont été incluses dans cette méta-analyse. Nous avons observé une augmentation du risque de mélanome et de carcinomes cutanés associée à des taux circulants élevés de 25(OH)D. Notre méta-analyse de type dose-réponse suggère que chaque augmentation du taux de 25(OH)D de 30 nmol/L était associée à un risque accru de 42 %, 30 % et 41 % de mélanome, de carcinomes cutanés et de CBC, respectivement. Dans la méta-analyse de type dose-réponse non linéaire, nous avons trouvé que l'association positive entre taux circulants de 25(OH)D et risque de carcinomes cutanés était plus forte à des taux de 25(OH)D d'environ 60 nmol/L, puis qu'elle redevenait faible au-delà de ce niveau. Ces résultats pourraient être expliqués par une exposition importante aux UV qui entraîne à la fois des taux de vitamine D plus élevés et un risque de cancers cutanés et suggèrent que l'effet de l'exposition à la vitamine D sur le risque de ces cancers ne peut être distingué de celui de l'exposition solaire.

En revanche, les données épidémiologiques actuellement disponibles ne permettent pas d'émettre de conclusion claire en ce qui concerne l'impact de l'exposition à la vitamine D (alimentaire, complémentaire, taux circulants) sur les facteurs pronostiques de mélanome. En ce qui concerne les taux sanguins de vitamine D, les données épidémiologiques actuelles suggèrent qu'un taux faible pourrait être associé à une épaisseur plus importante de la tumeur, à un stade tumoral avancé ainsi qu'à une ulcération, comparé à des concentrations élevées de 25(OH)D (671–673). Cependant, ces précédentes études différaient fortement en termes de méthodologie car la plupart des études étaient des séries de cas (671,673), et peu d'études épidémiologiques ou prospectives ont été menées sur cette question (672). Par ailleurs, l'influence de la vitamine D alimentaire et complémentaire sur la survie après mélanome est actuellement inconnue, et malgré l'existence de données suggérant un rôle potentiel de cette vitamine sur le mélanome, aucune étude épidémiologique n'a à ce jour exploré l'influence de la vitamine D (alimentaire et complémentaire) sur la survie après mélanome. Au vu des limites des données actuellement disponibles, nous étudierons l'influence de la vitamine D, sous ses différentes formes, sur la survie après mélanome au sein d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC, dans le cadre d'un projet de recherche financé par l'Institut National du Cancer (MELVITAD). Notre objectif est de clarifier les relations entre l'exposition à la vitamine D, sous ses différentes formes et la survie après mélanome, afin 1) d'évaluer l'équilibre bénéfices/risques de la vitamine D vis-à-vis des facteurs pronostiques du mélanome, et 2) définir les niveaux optimaux de vitamine D pour les patients atteints de mélanome.

2. IMPLICATIONS EN TERMES DE SANTE PUBLIQUE

Le cancer de la peau est l'un des cancers les plus fréquents et son incidence n'a cessé d'augmenter ces 30 dernières années dans les populations à peau blanche. L'exposition aux UV étant le seul facteur de risque environnemental reconnu pour ce cancer, se protéger de ces rayonnements reste actuellement la seule prévention possible pour réduire son risque de cancers cutanés. L'hypothèse de l'influence d'une alimentation saine comme moyen de prévention pour réduire le risque de cancers cutanés est encore peu étudiée et peu d'études épidémiologiques de grande taille sont disponibles sur ce sujet.

Dans le contexte actuel du manque de données permettant une conclusion claire en ce qui concerne les relations entre facteurs nutritionnels et risque de cancers cutanés, les résultats de ce projet de thèse, conduit dans des grandes cohortes prospectives avec un recueil de données précises sur l'alimentation, nous ont permis de contribuer à clarifier les connaissances disponibles dans ce domaine.

Notre étude est la première à avoir montré une association inverse entre l'adhésion au régime méditerranéen et le risque de mélanome. S'ils sont confirmés dans d'autres populations, notamment dans des études au design robuste telles que des grandes enquêtes de cohorte en population générale, avec recueil de données précises et répétées sur l'alimentation et l'exposition solaire, nos résultats pourraient suggérer que l'adhésion au régime méditerranéen pourrait réduire le risque de mélanome. Cependant, ces résultats viennent s'ajouter à ceux menés sur d'autres types de cancer, pour lesquels un impact bénéfique du régime méditerranéen a été mis en évidence ; la confirmation future de nos résultats viendrait donc renforcer la recommandation d'adopter un régime méditerranéen vis-à-vis de son impact sur le risque de cancer et la santé en général.

En ce qui concerne les compléments alimentaires, nos résultats s'inscrivent dans une littérature contradictoire quant à leur impact sur le risque de carcinomes cutanés. Il ne parait donc pas essentiel pour l'instant d'introduire des recommandations sur la prise de compléments alimentaires en antioxydants vis-à-vis du risque de ces cancers. En revanche, si répliqués dans d'autres études, les résultats montrant des interactions entre prise de compléments alimentaires, et exposition solaire ou apports alimentaires du nutriment considéré sur le risque de cancers cutanés, ont le potentiel, à terme, de mener à une régulation plus précise de l'utilisation de ces compléments. L'utilisation de compélments alimentaires étant en augmentation importante dans la population générale française, comme dans d'autres populations, il apparaît en effet crucial de mieux comprendre leurs effets à long terme sur le risque de cancers cutanés afin d'adapter, si nécessaire, les stratégies de prévention contre ces cancers.

De plus, nos résultats ont permis de confirmer, dans une population européenne, les recherches précédentes qui ont mis en évidence une augmentation du risque de cancers cutanés associée à la consommation d'agrumes dans des populations américaines. A ce stade, aucune recommandation précise ne peut être engagée en ce qui concerne la consommation d'agrumes. Cependant, si ces

résultats se confirment dans d'autres études prospectives, ces connaissances pourraient être utilisées là encore dans le développement de programmes de prévention de ces cancers, notamment si une interaction avec l'exposition solaire se confirme dans d'autres jeux de données.

Les résultats que nous avons obtenus sur l'augmentation du risque de cancers cutanés associée à la consommation d'alcool viennent renforcer les données de la littérature existante. Etant donné l'accumulation de données en faveur d'un impact délétère de l'alcool sur le risque de cancers cutanés, la priorité immédiate serait que le WCRF considère ces nouveaux travaux dans la prochaine mise à jour des recommandations sur la consommation d'alcool et le risque de cancers cutanés. Par ailleurs, en attendant la confirmation de ces résultats et au vu des résultats publiés ces dernières décennies, il est à l'heure actuelle indispensable d'encourager le public à réduire sa consommation d'alcool afin de minimiser le risque de développer un cancer, ce qui incluera sans doute, à terme, les cancers cutanés.

Nos résultats sur les omégas-3 et -6 chez des patients atteints de mélanome primaire ont également montré qu'une alimentation riche en acides gras omégas-3 pouvait avoir un impact sur certains facteurs pronostiques importants du mélanome tels que l'épaisseur de la tumeur. Cette étude étant la première menée sur cette question, ses résultats ne permettent pas en l'état de mettre à jour les messages de prévention envers les patients atteints de mélanome. En revanche, nos analyses ouvrent un nouveau champ de recherche sur l'impact de l'alimentation sur les facteurs pronostiques du mélanome, qu'il est important d'approfondir afin d'améliorer nos connaissances sur les facteurs modifiables pouvant avoir un impact bénéfique sur la survie après mélanome. A terme, ces résultats ont donc le potentiel d'avoir un impact important dans le développement d'une stratégie de prévention tertiaire du mélanome.

Enfin, les résultats issus de ce projet de recherche ont permis d'améliorer les connaissances disponibles en ce qui concerne l'influence de la vitamine D vis-à-vis du cancer de la peau. Ils ont confirmé que les taux sériques de 25(OH)D étaient associés à un risque accru de mélanome et de carcinomes cutanés. Au vu de la complexité de l'étude de la vitamine D sur le risque de cancers cutanés, et de l'influence de l'exposition solaire sur la production de la vitamine D sérique, les messages de santé publique pour la prévention des cancers cutanés demeurent difficiles à établir. Il est essentiel d'en savoir davantage sur cette question afin de potentiellement développer des stratégies de prévention primaire et secondaire de ce cancer. Néanmoins, les résultats de cette étude suggèrent qu'il est crucial d'éviter l'exposition solaire sans protection durant des périodes prolongées dans le but d'obtenir des quantités suffisantes en vitamine D. Afin d'éviter un risque accru de cancers cutanés, un apport adéquat en vitamine D doit être obtenu via une alimentation saine ou par les compléments en vitamine D.

Au total, l'ensemble de ces résultats pourrait, à terme, avoir un impact sur les stratégies de prévention primaire et tertiaire des cancers cutanés et contribuer à préciser les messages de prévention pour ces cancers.

Annexe 1: Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre score d'adhésion au RM et risque de cancers cutanés (avec le ratio acides gras mono/polyinsaturés sur les acides gras saturés), cohorte E3N (N=67 332)

	Score d'adhésion au régime méditerranéen				
	Faible (0–3)	**Moyen (4–5)**	**Fort (6–9)**	$P_{\text{-tendance}}$	Pour une unité d'augmentation du score
	HR (IC 95 %)	**HR (IC 95 %)**	**HR (IC 95 %)**		**HR (95% CI)**
Cancers cutanés[1]					
Nombre de cas	667	977	530		
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0,94 (0,85-1,04)	0,88 (0,79-0,99)	0,03	0,97 (0,94-1,00)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0,94 (0,85-1,03)	0,87 (0,78-0,98)	0,02	0,97 (0,94-0,99)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0,94 (0,85-1,03)	0,87 (0,77-0,97)	0,01	0,96 (0,94-0,99)
Mélanome					
Nombre de cas	123	200	81		
Modèle 1[2]	1 [Référence]	1,05 (0,84-1,32)	0,75 (0,56-0,99)	0,06	0,95 (0,90-1,01)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	1,07 (0,86-1,35)	0,77 (0,58-1,03)	0,11	0,96 (0,90-1,02)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	1,06 (0,85-1,33)	0,76 (0,57-1,00)	0,08	0,95 (0,90-1,02)
CBC					
Nombre de cas	423	615	329		
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0,93 (0,83-1,06)	0,87 (0,75-1,00)	0,05	0,97 (0,93-1,00)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0,92 (0,82-1,05)	0,84 (0,73-0,98)	0,02	0,96 (0,93-0,99)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0,93 (0,82-1,05)	0,84 (0,72-0,97)	0,01	0,96 (0,93-0,99)
CSC					
Nombre de cas	65	99	68		
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0,97 (0,71-1,32)	1,13 (0,80-1,58)	0,49	1,03 (0,95-1,12)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0,98 (0,71-1,34)	1,15 (0,81-1,63)	0,42	1,04 (0,96-1,12)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0,98 (0,71-1,34)	1,14 (0,80-1,61)	0,47	1,03 (0,95-1,12)

[1]Dont 171 participants ayant un cancer cutané de type indéterminé
[2]Ajusté sur l'âge et stratifié sur l'année de naissance
[3]Ajusté en plus du modèle 1 sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les doses UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion et l'énergie totale.
[4]Ajusté en plus du modèle 2 sur le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et la consommation de café.

Annexe 2: Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre score d'adhésion au RM et risque de cancers cutanés, en excluant la consommation d'alcool du score du RM, cohorte E3N (N=67 332)

	Score d'adhésion au régime méditerranéen				
	Faible (0–3)	**Moyen (4–5)**	**Fort (6–9)**	$P_{\text{-tendance}}$	Pour une unité d'augmentation du score
	HR (IC 95 %)	**HR (IC 95 %)**	**HR (IC 95 %)**		**HR (IC 95 %)**
Cancers cutanés[1]					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0,95 (0,84-1,06)	0,88 (0,78-0,99)	0,02	0,98 (0,95-1,01)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0,94 (0,83-1,05)	0,86 (0,76-0,97)	0,01	0,97 (0,94-1,00)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0,93 (0,83-1,04)	0,84 (0,74-0,95)	0,004	0,97 (0,94-0,99)
Mélanome					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0,86 (0,66-1,11)	0,82 (0,62-1,08)	0,18	0,95 (0,89-1,02)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0,87 (0,67-1,13)	0,84 (0,64-1,12)	0,27	0,96 (0,90-1,03)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0,85 (0,66-1,11)	0,82 (0,62-1,09)	0,20	0,96 (0,89-1,02)
CBC					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0,92 (0,80-1,07)	0,85 (0,73-0,99)	0,02	0,97 (0,94-1,00)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0,91 (0,80-1,07)	0,81 (0,69-0,95)	0,006	0,96 (0,93-0,99)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0,90 (0,78-1,04)	0,79 (0,68-0,93)	0,002	0,96 (0,92-0,99)
CSC					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	1,41 (0,95-2,09)	1,33 (0,88-2,01)	0,31	1,05 (0,97-1,15)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	1,44 (0,96-2,14)	1,37 (0,90-2,09)	0,26	1,06 (0,97-1,16)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	1,42 (0,95-2,11)	1,32 (0,87-2,02)	0,34	1,05 (0,96-1,15)

[1]Dont 171 participants ayant un cancer cutané de type indéterminé
[2]Ajusté sur l'âge et stratifié sur l'année de naissance
[3]Ajusté en plus du modèle 1 sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les doses UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion et l'énergie totale.
[4]Ajusté en plus du modèle 2 sur le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et la consommation de café.

Annexe 3: Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre score d'adhésion au RM et risque de cancers cutanés, en remplaçant la consommation d'alcool par le vin dans le score du RM, cohorte E3N (N=67 332)[1]

	Score d'adhésion au régime méditerranéen				
	Faible (0–3)	**Moyen (4–5)**	**Fort (6–9)**	$P_{-tendance}$	Pour une unité d'augmentation du score
	HR (IC 95 %)	**HR (IC 95 %)**	**HR (IC 95 %)**		**HR (IC 95 %)**
Cancers cutanés[1]					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0.98 (0.89-1.07)	0.92 (0.82-1.04)	0.17	0.98 (0.96-1.01)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0.97 (0.88-1.08)	0.91 (0.80-1.02)	0.10	0.98 (0.95-1.00)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0.96 (0.87-1.07)	0.88 (0.79-0.99)	0.05	0.97 (0.95-0.99)
Mélanome					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0.97 (0.76-1.22)	0.91 (0.70-1.20)	0.51	0.97 (0.91-1.03)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0.98 (0.77-1.23)	0.93 (0.70-1.22)	0.60	0.97 (0.91-1.04)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0.97 (0.76-1.22)	0.89 (0.69-1.19)	0.51	0.97 (0.91-1.03)
CBC					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0.93 (0.82-1.06)	0.89 (0.77-1.03)	0.12	0.98 (0.94-1.01)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0.91 (0.80-1.04)	0.86 (0.74-1.00)	0.05	0.97 (0.94-1.00)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	0.91 (0.80-1.03)	0.85 (0.73-0.98)	0.02	0.96 (0.93-0.99)
CSC					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	1.30 (0.94-1.81)	1.19 (0.82-1.73)	0.39	1.05 (0.97-1.14)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	1.31 (0.94-1.83)	1.20 (0.83-1.76)	0.36	1.06 (0.97-1.15)
Modèle 3[4]	1 [Référence]	1.30 (0.93-1.82)	1.17 (0.80-1.72)	0.44	1.05 (0.96-1.14)

[1]Dont 171 participants ayant un cancer cutané de type indéterminé
[2]Ajusté sur l'âge et stratifié sur l'année de naissance
[3]Ajusté en plus du modèle 1 sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les doses UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion et l'énergie totale.
[4]Ajusté en plus du modèle 2 sur le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique et la consommation de café.

Annexe 4: Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre score d'adhésion au RM et risque de cancers cutanés, après ajustement complémentaires sur les antécédents d'examens de dépistage gynécologiques (frottis et mammographies), cohorte E3N (N=67 332)[1]

	Score d'adhésion au régime méditerranéen				
	Faible (0–3)	**Moyen (4–5)**	**Fort (6–9)**	$P_{-tendance}$	Pour une unité d'augmentation du score
	HR (IC 95 %)	**HR (IC 95 %)**	**HR (IC 95 %)**		**HR (IC 95 %)**
Cancers cutanés[1]					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0.89 (0.81, 0.98)	0.83 (0.73, 0.93)	0.001	0.97 (0.94, 0.99)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0.88 (0.80, 0.98)	0.82 (0.73, 0.93)	0.001	0.97 (0.94, 0.99)
Mélanome					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0.89 (0.71, 1.11)	0.72 (0.54, 0.96)	0.02	0.95 (0.89, 1.01)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0.89 (0.71, 1.11)	0.72 (0.54, 0.96)	0.02	0.94 (0.89, 1.00)
CBC					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	0.86 (0.76, 0.97)	0.77 (0.66, 0.90)	0.0006	0.96 (0.93, 0.99)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	0.86 (0.76, 0.97)	0.77 (0.66-0.89)	0.005	0.96 (0.93, 0.99)
CSC					
Modèle 1[2]	1 [Référence]	1.01 (0.74, 1.37)	1.08 (0.75, 1.55)	0.68	1.05 (0.96, 1.14)
Modèle 2[3]	1 [Référence]	1.01 (0.74, 1.37)	1.08 (0.75, 1.54)	0.70	1.04 (0.96, 1.14)

[1]Dont 171 participants ayant un cancer cutané de type indéterminé

[2]Stratifié sur l'année de naissance, et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les doses UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion, l'énergie totale, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC, l'activité physique, la consommation de café.

[3]Ajusté en plus des variables citées ci-dessus sur les antécédents d'examens de dépistage gynécologiques (frottis et mammographies).

Annexe 5: OR (intervalles de confiance (IC) à 95 %) de l'association entre certains comportements liés à l'exposition solaire et score d'adhésion du RM chez les témoins, étude E3N-SunExp (N = 3295)[1]

	Faible (0-5) (%)	Moyen/Fort (6-9) (%)	OR (IC à 95%)
Nombre de coups de soleil après 25 ans			
Jamais	41,6	41,7	1
1	14,9	17,2	1,10 (0,88-1,38)
2-3	23,1	19,3	0,88 (0,71-1,09)
4-5	6,2	7,4	1,18 (0,85-1,61)
≥6	5,4	4,6	0,82 (0,56-1,41)
Manquant	8,7	9,6	-
$P_{-tendance}$			0,77
Utilisation de crème solaire après 25 ans			
Pas de protection	14,9	14,7	1
IPS 8	8,2	9,6	1,23 (0,87-1,75)
IPS 8-15	13,3	15,5	1,22 (0,96-1,62)
IPS 15-30	26,8	28,1	1,23 (0,98-1,56)
IPS >30	27,5	33,0	1,64 (1,27-2,12)
Missing	9,3	6,0	-
$P_{-tendance}$			0,05
Réapplication de la crème solaire			
Jamais	15,5	14,6	1
Parfois	56,4	57,1	1,16 (0,92-1,45)
Toujours	16,5	17,0	1,28 (0,97-1,67)
Manquant	11,6	10,3	-
$P_{-tendance}$			0,10
Utilisation de lampes UV			
Non	90,7	91,0	1
Oui	9,2	8,9	0,91 (0,70-1,20)
Nombre d'heures d'exposition solaire totale au cours de la vie			
Tercile 1	34,5	32,0	1
Tercile 2	32,4	34,4	1,13 (0,93-1,37)

Tercile 3	33,1	33,6	1,04 (0,86-1,26)
$P\text{-}_{tendance}$			0,57
Nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle*			
Tercile 1	30,8	31,9	1
Tercile 2	35,3	34,3	0,96 (0,79-1,16)
Tercile 3	34,9	33,8	0,94 (0,78-1,14)
$P\text{-}_{tendance}$			0,86
Nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle*			
Tercile 1	32,0	32,6	1
Tercile 2	34,9	30,6	0,96 (0,79-1,17)
Tercile 3	33,1	36,8	1,13 (0,94-1,36)
$P\text{-}_{tendance}$			0,17

[1]OR était ajusté sur l'âge

*Terciles étaient découpés comme suit: 16799,12 et 26774,13 pour le nombre d'heures d'exposition solaire total au cours de la vie; 12545,75 et 21443,07 pour le nombre d'heures d'exposition solaire résidentiel ; 10156,01 et 16365,05 pour les nombre d'heures d'exposition solaire récréationnel.

Annexe 6 : Fréquence de consommation des différents compléments alimentaires à chaque questionnaire au cours du suivi, cohorte E3N

	Q4 (1995) (n=63 063)		Q6 (2000) (n=59 702)		Q7 (2002) (n=58 643)	
	Utilisatrices (%)	**Non-utilisatrices (%)**	**Utilisateurs (%)**	**Non-utilisateurs (%)**	**Utilisateurs (%)**	**Non-utilisateurs (%)**
Bêta-carotène	1401 (2,2)	61662 (97,8)	1471 (2,5)	58231 (97,5)	1749 (3,0)	56894 (97,0)
Vitamine A	2135 (3,4)	60928 (96,6)	1766 (3,0)	57934 (97,0)	2315 (4,0)	56328 (96,0)
Vitamine C	3666 (5,8)	59397 (94,2)	3574 (6,0)	56126 (94,0)	4350 (7,4)	54293 (92,6)
Vitamine E	3363 (5,3)	59700 (94,7)	3193 (5,4)	56509 (94,6)	4038 (7,0)	54605 (93,0)

Annexe 7: Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95%) de l'association entre consommation de compléments alimentaires (variable dépendante du temps) et risque de carcinomes cutanés, cohorte E3N (suivi 1995 – 2014, N=63 242)

	Carcinomes cutanés (CBC et CSC)			**CBC**			**CSC**			
	HR (IC à 95%)[1]	**HR (IC à 95%)[2]**	**HR (IC à 95%)[3]**	**HR (IC à 95%)[1]**	**HR (IC à 95%)[2]**	**HR (IC à 95%)[3]**	**HR (IC à 95%)[1]**	**HR (IC à 95%)[2]**	**HR (IC à 95%)[3]**	$P_{hétérogénéité}$
Bêta-carotène										
Jamais	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Passée ou actuelle	1,36 (1,17-1,59)	1,31 (1,12-1,53)	1,24 (1,06-1,45)	1,38 (1,17-1,63)	1,33 (1,12-1,57)	1,26 (1,06-1,49)	1,43 (0,98-2,09)	1,36 (0,93-1,98)	1,25 (0,85-1,82)	0,94
Vitamine A										
Jamais	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Passée ou actuelle	1,33 (1,16-1,53)	1,30 (1,13-1,49)	1,23 (1,07-1,41)	1,38 (1,20-1,59)	1,34 (1,16-1,55)	1,28 (1,11-1,48)	1,30 (0,93-1,82)	1,27 (0,91-1,77)	1,17 (0,84-1,63)	0,58
Vitamine C										
Jamais	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Passée ou actuelle	1,15 (1,02-1,29)	1,12 (1,01-1,25)	1,07 (0,95-1,20)	1,16 (1,03-1,31)	1,13 (1,00-1,28)	1,08 (0,96-1,23)	1,08 (0,81-1,44)	1,05 (0,79-1,40)	0,98 (0,73-1,30)	0,67
Vitamine E										
Jamais	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Passée ou actuelle	1,31 (1,17-1,59)	1,26 (1,13-1,41)	1,19 (1,09-1,34)	1,32 (1,17-1,49)	1,27 (1,13-1,44)	1,21 (1,07-1,36)	1,27 (0,97-1,68)	1,25 (0,95-1,64)	1,16 (0,87-1,53)	0,78

[1]Modèle 1 : Stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge
[2]Modèle 2: Stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de taches de rousseur, le nombre de nævi, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés et la dose UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion
[3]Modèle 3: Ajusté sur les facteurs du Modèle 2 et sur le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique

Annexe 8 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de compléments alimentaires et risque de carcinomes cutanés selon le niveau d'exposition UV dans le département de naissance et de résidence à l'inclusion, cohorte E3N (N= 59 307)[1]

	Carcinomes cutanés (CBC et CSC)			
	HR (IC 95%)[2]	**HR (IC 95%)[2]**	**HR (IC 95%)[2]**	P-interaction
	Tercile 1	**Tercile 2**	**Tercile 3**	
Dose UV journalière moyenne dans le département de naissance (utilisée comme approximation de l'exposition solaire dans l'enfance) (kJ/m²)	2,30 ± 0,07	2,47 ± 0,07	2,80 ± 0,15	
Compléments en bêta-carotène				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	0,90 (0,57-1,40)	1,40 (0,98-2,00)	1,17 (0,80-1,72)	0,37
Compléments en vitamine A				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	0,85 (0,59-1,24)	1,50 (1,13-2,00)	1,75 (1,34-2,29)	0,01
Compléments en vitamine C				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	0,76 (0,56-1,03)	1,12 (0,87-1,45)	1,23 (0,96-1,58)	0,08
Compléments en vitamine E				
Non	1 Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	0,93 (0,69-1,25)	1,33 (1,04-1,69)	1,56 (1,25-1,94)	0,05
	Tercile 1	**Tercile 2**	**Tercile 3**	
Dose UV journalière moyenne dans le département de résidence à l'inclusion (utilisée comme approximation de l'exposition solaire à l'âge adulte) (kJ/m²)	2,31 ± 0,07	2,49 ± 0,08	2,84 ± 0,15	
Compléments en bêta-carotène				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	0,97 (0,62-1,51)	1,23 (0,81-1,87)	1,27 (0,91-1,79)	0,60
Compléments en vitamine A				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,24 (0,90-1,70)	1,68 (1,23-2,29)	1,34 (1,00-1,73)	0,41

Annexe 8 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de compléments alimentaires et risque de carcinomes cutanés selon le niveau d'exposition UV dans le département de naissance et de résidence à l'inclusion, cohorte E3N (N= 59 307)[1]

	Carcinomes cutanés (CBC et CSC)			P-interaction
	HR (IC 95%)[2]	**HR (IC 95%)[2]**	**HR (IC 95%)[2]**	
Compléments en vitamine C				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	0,92 (0,70-1,22)	1,14 (0,85-1,52)	1,07 (0,84-1,36)	0,63
Compléments en vitamine E				
Non	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	
Oui	1,09 (0,83-1,44)	1,54 (1,19-2,00)	1,28 (1,03-1,60)	0,26

[1]3 756 femmes qui n'ont pas répondu au questionnaire alimentaire envoyé en 1993 ont été exclus de cette analyse
[2]Stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de taches de rousseur, le nombre de nævi, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, la dose UV journalière moyenne dans les départements de naissance et de résidence à l'inclusion, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique

Annexe 9 : Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes et risque de cancers cutanés par pays, cohorte EPIC (n=270 112)

		Agrumes (fruits frais et jus)				Agrumes fruits frais				Jus d'agrumes			
		Tercile 1	Tercile 2	Tercile 3	P-tendance	Tercile 1	Tercile 2	Tercile 3	P-tendance	Tercile 1	Tercile 2	Tercile 3	P-tendance
Moyenne de consommation (g/day)		15.7	65.2	188.7		6.7	33.8	126.1		0.3	7.2	94.5	
Suède													
	Cancers cutanés	1	1.17 (0.97-1.41)	0.95 (0.79-1.15)	0.73	1	1.20 (1.00-1.43)	1.27 (1.01-1.60)	0.03	1	1.07 (0.57-2.02)	0.98 (0.83-1.14)	0.76
	Mélanome	1	1.09 (0.81-1.45)	0.85 (0.63-1.15)	0.33	1	1.38 (1.03-1.85)	1.91 (1.34-2.71)	0.0003	1	1.40 (0.62-3.17)	0.72 (0.55-0.93)	0.01
	CBC	1	1.12 (0.10-16.16)	2.17 (0.22-21.40)	0.50	1	0.92 (0.10-8.29)	2.12 (0.13-35.95)	0.68	1			
	CSC	1	1.25 (0.97-1.60)	1.08 (0.84-1.39)	0.48	1	1.05 (0.84-1.33)	0.88 (0.64-1.21)	0.55	1	0.87 (0.32-2.36)	1.26 (1.02-1.55)	0.03
Danemark													
	Cancers cutanés	1	1.08 (1.01-1.16)	1.10 (1.02-1.19)	0.006	1	1.05 (0.98-1.13)	1.05 (0.96-1.14)	0.21	1	1.00 (0.93-1.08)	1.09 (1.01-1.17)	0.03
	Mélanome	1	0.86 (0.68-1.10)	0.94 (0.73-1.22)	0.52	1	1.02 (0.80-1.29)	1.01 (0.75-1.36)	0.92	1	0.92 (0.72-1.17)	0.85 (0.65-1.10)	0.21
	CBC	1	1.12 (1.04-1.21)	1.11 (1.02-1.20)	0.009	1	1.07 (0.99-1.15)	1.02 (0.93-1.12)	0.42	1	1.01 (0.93-1.09)	1.10 (1.01-1.19)	0.02
	CSC	1	0.90 (0.68-1.19)	1.25 (0.96-1.64)	0.15	1	0.90 (0.68-1.18)	1.25 (0.93-1.70)	0.28	1	1.16 (0.88-1.54)	1.37 (1.03-1.83)	0.03
Pays-Bas													
	Cancers cutanés	1	1.09 (0.84-1.40)	1.11 (0.84-1.47)	0.48	1	1.30 (0.98-1.72)	1.36 (0.99-1.88)	0.09	1	1.08 (0.68-1.72)	1.15 (0.73-1.82)	0.44
	Mélanome	1	0.93 (0.64-1.36)	0.98 (0.64-1.49)	0.96	1	1.25 (0.83-1.87)	1.12 (0.69-1.84)	0.77	1	0.82 (0.42-1.62)	0.86 (0.44-1.67)	0.90
	CBC	1	0.57 (0.18-1.76)	0.62 (0.19-2.00)	0.53	1	0.64 (0.21-1.97)	0.33 (0.09-1.25)	0.09	1	1.51 (0.19-12.23)	1.45 (0.18-11.49)	0.85
	CSC	1	1.27 (0.87-1.85)	1.28 (0.85-1.94)	0.31	1	1.70 (1.09-2.68)	2.14 (1.29-3.56)	0.004	1	1.29 (0.64-2.59)	1.42 (0.72-2.83)	0.28
Allemagne													
	Cancers cutanés	1	1.07 (0.91-1.27)	0.95 (0.78-1.16)	0.73	1	1.11 (0.95-1.30)	1.03 (0.69-1.54)	0.31	1	0.98 (0.77-1.24)	0.99 (0.79-1.25)	0.96
	Mélanome	1	1.17 (0.82-1.67)	1.15 (0.77-1.72)	0.47	1	1.21 (0.78-1.66)	0.58 (0.24-1.40)	0.90	1	1.73 (0.93-3.21)	1.68 (0.91-3.10)	0.24
	CBC	1	1.05 (0.85-1.28)	0.88 (0.69-1.13)	0.41	1	1.13 (0.93-1.37)	1.34 (0.83-2.16)	0.13	1	0.90 (0.68-1.20)	0.93 (0.71-1.23)	0.79
	CSC	1	0.90 (0.45-1.79)	0.64 (0.26-1.55)	0.34	1	0.60 (0.30-1.20)	0.53 (0.07-4.39)	0.15	1	0.62 (0.27-1.42)	0.49 (0.21-1.12)	0.10
Grèce													
	Cancers cutanés	1	0.83 (0.42-1.66)	0.90 (0.42-1.90)	0.80	1	0.74 (0.30-1.85)	0.97 (0.41-2.29)	0.81	1	1.56 (0.45-5.37)	_	_
	Mélanome	1	0.93 (0.32-2.71)	1.11 (0.34-3.67)	0.86	1	1.05 (0.25-4.46)	1.20 (0.30-4.90)	0.75	1	1.35 (0.27-6.71)	_	_
	CBC	1	0.91 (0.30-2.76)	0.75 (0.22-2.54)	0.63	1	0.31 (0.07-1.47)	0.77 (0.22-2.79)	0.84	1	1.55 (0.19-12.66)	_	_
	CSC	1	_	_	_	1	0.08 (0.01-6.80)	0.30 (0.01-17.99)	0.72	1	_	_	_
Espagne		1											
	Cancers cutanés	1	1.01 (0.82-1.25)	1.10 (0.90-1.34)	0.31	1	0.96 (0.75-1.22)	1.04 (0.83-1.29)	0.60	1	1.31 (1.08-1.60)	1.28 (1.03-1.61)	0.005
	Mélanome	1	1.17 (0.67-2.04)	1.39 (0.82-2.34)	0.19	1	0.78 (0.41-1.48)	1.16 (0.69-1.97)	0.42	1	1.61 (0.97-2.66)	1.93 (1.18-3.16)	0.005
	CBC	1	0.95 (0.74-1.22)	1.03 (0.81-1.31)	0.70	1	0.81 (0.61-1.09)	0.93 (0.71-1.20)	0.90	1	1.26 (0.99-1.59)	1.11 (0.84-1.47)	0.20
	CSC	1	1.05 (0.59-1.88)	1.04 (0.59-1.83)	0.91	1	1.93 (0.94-3.97)	1.37 (0.68-2.77)	0.81	1	1.34 (0.77-2.35)	1.46 (0.76-2.80)	0.19
Italie													
	Cancers cutanés	1	1.13 (0.93-1.39)	1.13 (0.92-1.40)	0.32	1	1.20 (0.93-1.54)	1.20 (0.94-1.54)	0.25	1	1.00 (0.83-1.22)	1.10 (0.92-1.32)	0.32
	Mélanome	1	1.65 (0.97-2.81)	1.56 (0.89-2.76)	0.22	1	1.70 (0.84-3.46)	1.93 (0.96-3.89)	0.08	1	1.18 (0.74-1.87)	1.10 (0.69-1.74)	0.67
	CBC	1	1.10 (0.87-1.39)	1.10 (0.86-1.41)	0.52	1	1.12 (0.84-1.49)	1.09 (0.83-1.45)	0.72	1	1.04 (0.83-1.31)	1.13 (0.91-1.40)	0.28
	CSC	1	0.62 (0.26-1.48)	0.76 (0.31-1.89)	0.65	1	0.53 (0.19-1.49)	0.80 (0.32-2.04)	0.97	1	0.28 (0.08-1.00)	0.83 (0.36-1.94)	0.58

Annexe 10: Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95%) de l'association entre consommation d'agrumes (fruits frais et jus) et risque de cancers cutanés, par sexe, cohorte EPIC (n=270 112)

	Hommes					Femmes						
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-tendance		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	$P_{-tendance}$	$P_{heterogeneité}$
Cancers cutanés						**Cancers cutanés**						
Nombre de cas	1 470	1 020	825	670		Nombre de cas	1 116	1 099	1 130	1 118		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,15 (1,06-1,25)	1,21 (1,11-1,32)	1,15 (1,04-1,27)	0,001	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,07 (0,99-1,17)	1,13 (1,04-1,23)	1,17 (1,07-1,27)	0,0002	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,11 (1,03-1,21)	1,16 (1,06-1,27)	1,10 (0,99-1,21)	0,008	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,05 (0,96-1,14)	1,10 (1,01-1,20)	1,12 (1,03-1,22)	0,006	
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,10 (1,01-1,19)	1,13 (1,03-1,24)	1,06 (0,96-1,18)	0,06	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,04 (0,95-1,13)	1,09 (1,00-1,19)	1,12 (1,02-1,23)	0,009	0,67
Mélanome						**Mélanome**						
Nombre de cas	236	161	115	111		Nombre de cas	159	179	208	202		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,02 (0,84-1,25)	0,96 (0,76-1,20)	0,97 (0,76-1,22)	0,67	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,02 (0,82-1,26)	1,21 (0,98-1,50)	1,11 (0,90-1,38)	0,15	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,98 (0,80-1,21)	0,91 (0,72-1,14)	0,91 (0,72-1,16)	0,34	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,01 (0,81-1,25)	1,19 (0,96-1,48)	1,09 (0,88-1,36)	0,22	
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,98 (0,80-1,21)	0,91 (0,72-1,15)	0,92 (0,72-1,18)	0,40	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,98 (0,79-1,22)	1,14 (0,92-1,43)	1,04 (0,82-1,31)	0,48	0,28
CBC						**CBC**						
Nombre de cas	983	694	564	428		Nombre de cas	814	722	726	673		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,20 (1,09-1,32)	1,26 (1,14-1,40)	1,20 (1,07-1,36)	<,001	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,05 (0,95-1,16)	1,09 (0,99-1,21)	1,13 (1,02-1,25)	0,01	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,16 (1,05-1,28)	1,20 (1,07-1,34)	1,14 (1,01-1,29)	0,003	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,02 (0,92-1,13)	1,05 (0,95-1,17)	1,08 (0,97-1,20)	0,13	
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,13 (1,02-1,25)	1,17 (1,05-1,30)	1,10 (0,97-1,25)	0,02	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,02 (0,92-1,12)	1,06 (0,95-1,17)	1,08 (0,97-1,21)	0,12	0,95
CSC						**CSC**						
Nombre de cas	201	127	111	109		Nombre de cas	111	155	151	200		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,07 (0,85-1,33)	1,25 (0,99-1,59)	1,17 (0,91-1,49)	0,09	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,24 (0,97-1,59)	1,22 (0,95-1,57)	1,39 (1,10-1,77)	0,01	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,05 (0,83-1,31)	1,22 (0,96-1,55)	1,15 (0,89-1,47)	0,14	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,21 (0,94-1,55)	1,19 (0,92-1,53)	1,35 (1,06-1,72)	0,02	
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,02 (0,81-1,29)	1,18 (0,92-1,50)	1,09 (0,85-1,41)	0,31	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,19 (0,93-1,54)	1,19 (0,91-1,54)	1,37 (1,06-1,77)	0,02	0,27

[1]Modèle 1: modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur le centre, et l'âge au recrutement.
[2]Modèle 2 : modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'énergie.
[2]Modèle 3 : modèle 2 avec ajout d'ajustements sur la consommation totale des légumes, la consommation des fruits autres que les agrumes, la consommation de jus autre les jus d'agrumes ainsi que la consommation du café.

Annexe 11: Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95%) de l'association entre consommation d'agrumes fruits frais et risque de cancers cutanés, par sexe, cohorte EPIC (n=270 112)

	Hommes						Femmes						
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-tendance		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	$P_{-tendance}$	$P_{heterogeneité}$
Cancers cutanés						**Cancers cutanés**						
Nombre de cas	1 499	938	890	658		Nombre de cas	1 041	1 030	1 236	1 156		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,10 (1,01-1,19)	1,21 (1,11-1,32)	1,15 (1,04-1,28)	<,0001	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,06 (0,97-1,15)	1,08 (1,00-1,18)	1,14 (1,04-1,24)	0,004	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,05 (0,97-1,14)	1,17 (1,07-1,27)	1,11 (1,00-1,24)	0,002	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,03 (0,94-1,12)	1,05 (0,96-1,14)	1,10 (1,00-1,20)	0,03	0,77
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,02 (0,94-1,11)	1,12 (1,02-1,23)	1,07 (0,95-1,19)	0,06	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,03 (0,94-1,12)	1,04 (0,95-1,13)	1,08 (0,98-1,19)	0,11	
Mélanome						**Mélanome**						
Nombre de cas	224	171	132	96		Nombre de cas	136	188	232	192		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,07 (0,88-1,31)	1,11 (0,89-1,39)	1,12 (0,86-1,46)	0,29	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,08 (0,86-1,35)	1,28 (1,03-1,59)	1,40 (1,11-1,77)	0,001	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,03 (0,84-1,26)	1,06 (0,85-1,33)	1,07 (0,82-1,40)	0,55	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,08 (0,86-1,35)	1,27 (1,02-1,58)	1,39 (1,10-1,76)	0,002	0,40
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,04 (0,84-1,28)	1,10 (0,87-1,39)	1,13 (0,85-1,51)	0,33	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,08 (0,86-1,36)	1,24 (0,98-1,56)	1,32 (1,02-1,70)	0,02	
CBC						**CBC**						
Nombre de cas	1040	576	605	448		Nombre de cas	777	637	767	754		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,07 (0,97-1,19)	1,24 (1,11-1,37)	1,15 (1,02-1,30)	0,0006	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,03 (0,92-1,14)	1,04 (0,94-1,15)	1,04 (0,94-1,16)	0,43	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,07-1,32)	1,11 (0,98-1,26)	0,009	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,99 (0,89-1,10)	1,00 (0,90-1,11)	1,00 (0,90-1,12)	0,94	0,27
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,99 (0,89-1,09)	1,12 (1,01-1,25)	1,04 (0,91-1,19)	0,18	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,99 (0,89-1,10)	0,99 (0,89-1,11)	1,00 (0,99-1,12)	0,95	
CSC						**CSC**						
Nombre de cas	190	160	106	92		Nombre de cas	92	172	191	162		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,20 (0,97-1,49)	1,02 (0,80-1,30)	1,19 (0,90-1,57)	0,36	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,33 (1,03-1,72)	1,23 (0,95-1,58)	1,49 (1,14-1,94)	0,01	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,18 (0,95-1,46)	1,01 (0,79-1,29)	1,18 (0,89-1,56)	0,40	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,30 (1,00-1,68)	1,19 (0,92-1,53)	1,44 (1,10-1,88)	0,03	0,20
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,14 (0,92-1,42)	0,95 (0,73-1,23)	1,08 (0,80-1,46)	0,85	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,27 (0,98-1,65)	1,18 (0,90-1,54)	1,48 (1,10-1,98)	0,03	

[1]Modèle 1: modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur le centre, et l'âge au recrutement.
[2]Modèle 2 : modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'énergie.
[2]Modèle 3 : modèle 2 avec ajout d'ajustements sur la consommation totale des légumes, la consommation des fruits autres que les agrumes, la consommation de jus d'agrumes ainsi que la consommation du café.

Annexe 12: Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de jus d'agrumes et risque de cancers cutanés, par sexe, cohorte EPIC (n=270 112)

	Hommes					Femmes						
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-tendance		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	$P_{-tendance}$	$P_{heterogeneité}$
Cancers cutanés						**Cancers cutanés**						
Nombre de cas	990	830	1,044	1,121		Nombre de cas	1,099	895	1,110	1,359		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,04 (0,94-1,15)	1,15 (1,04-1,26)	1,23 (1,13-1,35)	<,0001	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,02 (0,93-1,12)	1,06 (0,97-1,16)	1,10 (1,01-1,20)	0,01	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,00 (0,91-1,10)	1,07 (0,98-1,18)	1,14 (1,04-1,26)	0,001	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,99 (0,90-1,09)	1,01 (0,93-1,11)	1,04 (0,96-1,14)	0,27	
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,99 (0,90-1,10)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (1,02-1,23)	0,007	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,99 (0,90-1,09)	1,02 (0,93-1,12)	1,05 (0,96-1,15)	0,17	0,30
Mélanome						**Mélanome**						
Nombre de cas	191	121	165	146		Nombre de cas	204	134	184	226		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,04 (0,81-1,34)	1,17 (0,92-1,48)	0,94 (0,74-1,18)	0,73	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,03 (0,82-1,31)	1,01 (0,81-1,25)	0,98 (0,80-1,20)	0,75	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,01 (0,78-1,30)	1,10 (0,86-1,39)	0,87 (0,69-1,11)	0,35	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,02 (0,80-1,29)	0,98 (0,78-1,22)	0,95 (0,77-1,16)	0,54	
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,00 (0,78-1,30)	1,09 (0,85-1,40)	0,87 (0,68-1,11)	0,33	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,01 (0,79-1,30)	0,98 (0,78-1,24)	0,95 (0,77-1,18)	0,61	0,70
CBC						**CBC**						
Nombre de cas	558	581	748	782		Nombre de cas	686	644	753	852		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,07 (0,95-1,20)	1,18 (1,05-1,33)	1,33 (1,19-1,50)	<,0001	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,00 (0,89-1,11)	1,04 (0,93-1,16)	1,08 (0,97-1,20)	0,11	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,02 (0,90-1,15)	1,10 (0,98-1,24)	1,22 (1,09-1,38)	0,0002	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,96 (0,86-1,08)	0,98 (0,88-1,10)	1,01 (0,90-1,12)	0,72	
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,01 (0,90-1,14)	1,08 (0,96-1,22)	1,20 (1,06-1,35)	0,0009	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,97 (0,86-1,09)	1,00 (0,88-1,12)	1,02 (0,91-1,14)	0,57	0,35
CSC						**CSC**						
Nombre de cas	199	94	98	157		Nombre de cas	163	85	139	230		
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	0,94 (0,72-1,22)	1,05 (0,81-1,38)	1,24 (0,99-1,55)	0,04	HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,09 (0,83-1,44)	1,33 (1,04-1,70)	1,35 (1,10-1,67)	0,002	
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,92 (0,71-1,20)	1,02 (0,78-1,34)	1,20 (0,96-1,50)	0,09	HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,05 (0,80-1,39)	1,28 (1,00-1,63)	1,30 (1,05-1,61)	0,009	
HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	0,90 (0,69-1,18)	0,98 (0,75-1,30)	1,16 (0,92-1,45)	0,17	HR (IC 95 %) (Modèle 3) [3]	1 [Référence]	1,03 (0,77-1,37)	1,26 (0,96-1,65)	1,33 (1,05-1,67)	0,008	0,40

[1]Modèle 1: modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement.
[2]Modèle 2 : modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'énergie.
[2]Modèle 3 : modèle 2 avec ajout d'ajustements sur la consommation totale des légumes, la consommation totale de fruits, la consommation de jus autres que les agrumes ainsi que la consommation du café

Annexe 13: Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'agrumes fruits frais et risque de cancers cutanés, cohorte EPIC (n=476 160)*

	Consommation d'agrumes fruits frais				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-tendance
Nombre de participants	116 875	121 192	118 884	119 209	
Moyenne de consommation (g/jour)	2,8	16,9	47,1	130,6	
Cancers cutanés					
Nombre de cas	3 449	3 859	3 560	3 226	
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,02 (0,97-1,07)	1,07 (1,02-1,12)	1,07 (1,02-1,12)	0,002
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,99 (0,94-1,04)	1,03 (0,98-1,08)	1,03 (0,98-1,09)	0,10
Mélanome					
Nombre de cas	633	672	643	533	
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,01 (0,90-1,13)	1,04 (0,93-1,17)	1,06 (0,94-1,20)	0,31
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	0,99 (0,89-1,11)	1,02 (0,91-1,14)	1,03 (0,91-1,17)	0,57
CBC					
Nombre de cas	2 111	2 463	2 160	2 000	
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,03 (0,97-1,09)	1,10 (1,03-1,17)	1,05 (0,99-1,12)	0,03
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,00 (0,94-1,06)	1,06 (0,99-1,12)	1,01 (0,95-1,08)	0,35
CSC					
Nombre de cas	464	527	477	464	
HR (IC 95 %) (Modèle 1) [1]	1 [Référence]	1,06 (0,93-1,20)	1,01 (0,88-1,15)	1,16 (1,01-1,32)	0,08
HR (IC 95 %) (Modèle 2) [2]	1 [Référence]	1,03 (0,90-1,16)	0,98 (0,86-1,12)	1,13 (0,98-1,29)	0,19

[1]Modèle 1: modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement.
[2]Modèle 2 : modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'énergie.
*Les analyses intègrent les centres n'ayant pas de données sur la consommation de jus d'agrumes (n=206 048, y compris les participants de France (n=67 403), du Royaume-Uni (n=75 416), de Norvège (n=33 975), de Naples (n=4 953) et d'Umeá (n=24 301)).

Annexe 14: Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'alcool à différents âges et risque de cancers cutanés, par sexe, cohorte EPIC

	Hommes				Femmes			
	Cancers cutanés	**Mélanome**	**CBC**	**CSC**	**Cancers cutanés**	**Mélanome**	**CBC**	**CSC**
	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]
Consommation d'alcool à l'âge de 20 (g/jour)								
Non-consommateurs	0,94 (0,84-1,05)	1,08 (0,79-1,49)	0,92 (0,81-1,05)	0,97 (0,72-1,30)	0,92 (0,86-0,97)	0,83 (0,71-0,97)	0,94 (0,88-1,01)	0,88 (0,74-1,05)
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,07 (0,99-1,16)	1,01 (0,80-1,27)	1,08 (0,99-1,18)	1,15 (0,92-1,44)	1,01 (0,94-1,09)	1,02 (0,85-1,22)	1,05 (0,97-1,14)	0,89 (0,72-1,11)
>15	1,05 (0,97-1,14)	0,99 (0,78-1,26)	1,08 (0,98-1,19)	0,99 (0,77-1,27)	1,06 (0,96-1,18)	1,35 (1,07-1,70)	1,02 (0,90-1,16)	1,03 (0,71-1,50)
P-tendance	0,02	0,67	0,007	0,74	0,0002	<,0001	0,01	0,48
Consommation d'alcool à l'âge de 30 (g/jour)								
Non-consommateurs	0,94 (0,82-1,07)	0,89 (0,58-1,35)	0,93 (0,79-1,09)	1,00 (0,71-1,42)	0,92 (0,86-0,99)	0,89 (0,74-1,06)	0,94 (0,86-1,01)	0,90 (0,71-1,11)
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,04 (0,95-1,14)	0,98 (0,75-1,28)	1,03 (0,92-1,14)	1,10 (0,86-1,43)	1,02 (0,96-1,08)	1,07 (0,90-1,26)	1,03 (0,95-1,11)	1,03 (0,83-1,28)
>15	1,09 (0,99-1,19)	1,03 (0,79-1,34)	1,08 (0,97-1,20)	1,09 (0,84-1,41)	1,00 (0,92-1,09)	1,01 (0,81-1,25)	1,03 (0,93-1,14)	0,88 (0,64-1,21)
P-tendance	0,007	0,48	0,03	0,49	0,008	0,08	0,02	0,56
Consommation d'alcool à l'âge de 40 (g/jour)								
Non-consommateurs	1,02 (0,83-1,26)	1,10 (0,62-1,93)	0,97 (0,76-1,23)	1,71 (0,84-3,45)	0,95 (0,87-1,02)	0,95 (0,79-1,16)	0,95 (0,86-1,05)	0,88 (0,68-1,15)
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,14 (1,00-1,30)	0,98 (0,67-1,42)	1,12 (0,96-1,30)	1,72 (1,02-2,91)	1,01 (0,94-1,08)	0,95 (0,80-1,15)	1,02 (0,94-1,11)	1,07 (0,86-1,34)
>15	1,22 (1,08-1,38)	1,17 (0,83-1,65)	1,16 (1,01-1,34)	2,04 (1,23-3,36)	1,05 (0,96-1,14)	0,96 (0,77-1,19)	1,10 (1,00-1,22)	0,95 (0,71-1,26)
P-tendance	0,0006	0,25	0,01	0,02	0,03	0,9	0,008	0,43
Consommation d'alcool à l'âge de 50 (g/jour)								
Non-consommateurs	1,14 (0,89-1,47)	0,76 (0,48-1,19)	0,95 (0,71-1,28)	1,35 (0,50-3,59)	0,87 (0,76-1,00)	0,76 (0,48-1,19)	0,89 (0,76-1,04)	0,82 (0,46-1,44)
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,18 (1,01-1,38)	0,93 (0,66-1,30)	1,10 (0,93-1,31)	1,67 (0,90-3,11)	1,06 (0,96-1,18)	0,93 (0,66-1,30)	1,08 (0,96-1,20)	1,09 (0,72-1,65)
>15	1,26 (1,09-1,46)	0,96 (0,66-1,40)	1,16 (0,99-1,37)	1,83 (1,01-3,33)	1,09 (0,98-1,22)	0,96 (0,66-1,40)	1,14 (1,01-1,28)	0,85 (0,52-1,40)
P-tendance	0,006	0,51	0,02	0,07	0,001	0,51	0,0008	0,90

Annexe 15: Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et risque de cancers cutanés, par pays, pour une augmentation de 10g /jour d'alcool, cohorte EPIC (n= 450 112)[1]

		Hommes		Femmes	
		Consommation d'alcool à l'inclusion	Consommation d'alcool au cours de la vie	Consommation d'alcool à l'inclusion	Consommation d'alcool au cours de la vie
		HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]	HR (IC à 95 %)[1]
Danemark					
	Cancers cutanés	0,98 (0,97-1,00)	1,13 (0,71-1,79)	1,04 (1,00-1,07)	2,56 (1,51-4,34)
	Mélanome	0,97 (0,91-1,03)	0,55 (0,12-2,47)	0,97 (0,87-1,07)	0,47 (0,07-3,26)
	CBC	0,99 (0,96-1,01)	1,23 (0,74-2,07)	1,04 (1,00-1,07)	3,14 (1,77-5,58)
	CSC	1,00 (0,94-1,07)	1,19 (0,24-5,80)	1,01 (0,89-1,14)	2,14 (0,21-21,45)
Royaume-Uni					
	Cancers cutanés	0,99 (0,96-1,03)	1,80 (0,99-3,28)	1,04 (0,99-1,09)	1,42 (0,66-3,05)
	Mélanome	0,97 (0,87-1,10)	2,25 (0,36-14,25)	0,99 (0,87-1,14)	2,07 (0,44-9,68)
	CBC	0,98 (0,93-1,02)	1,45 (0,70-2,99)	1,05 (0,98-1,11)	1,42 (0,66-3,05)
	CSC	1,05 (0,97-1,14)	4,32 (1,10-17,04)	1,06 (0,92-1,21)	1,37 (0,26-7,33)
Pays-Bas					
	Cancers cutanés	1,06 (0,97-1,17)		0,98 (0,90-1,07)	0,49 (0,13-1,82)
	Mélanome	1,00 (0,85-1,18)		0,99 (0,87-1,13)	0,76 (0,01-7,25)
	CBC			0,93 (0,65-1,33)	1,15 (0,01-156,90)
	CSC	1,10 (0,96-1,25)		0,99 (0,88-1,12)	0,44 (0,07-2,68)
Allemagne					
	Cancers cutanés	1,01 (0,97-1,05)	1,75 (0,64-4,82)	1,02 (0,95-1,10)	1,00 (0,25-3,94)
	Mélanome	1,04 (0,96-1,13)	1,64 (0,19-14,10)	0,91 (0,75-1,11)	0,41 (0,02-7,72)
	CBC	1,00 (0,95-1,05)	2,32 (0,67-8,07)	1,06 (0,97-1,15)	1,35 (0,27-6,72)
	CSC	1,02 (0,87-1,18)	0,25 (0,01-7,76)	0,70 (0,33-1,48)	_
France					
	Cancers cutanés	_		0,99 (0,95-1,03)	0,81 (0,47-1,40)
	Mélanome	_		1,00 (0,92-1,09)	1,03 (0,31-3,46)
	CBC	_		0,97 (0,91-1,02)	0,75 (0,34-1,64)
	CSC	_		1,05 (0,92-1,19)	0,44 (0,10-3,39)
Espagne					
	Cancers cutanés	0,99 (0,95-1,03)	1,28 (0,48-3,40)	0,89 (0,74-1,07)	0,49 (0,15-1,61)
	Mélanome	1,02 (0,92-1,13)	0,62 (0,05-8,08)	0,88 (0,58-1,34)	0,18 (0,01-3,13)

	CBC	0,97 (0,92-1,03)	1,13 (0,35-3,68)	0,86 (0,68-1,09)	0,40 (0,1-1,66)
	CSC	0,98 (0,89-1,09)	4,02 (0,29-56,24)	1,15 (0,70-1,90)	_
Italie					
	Cancers cutanés	1,00 (0,95-1,06)	0,85 (0,31-2,36)	1,00 (0,93-1,08)	1,04 (0,39-2,78)
	Mélanome	1,00 (0,88-1,14)	1,33 (0,11-16,13)	1,09 (0,93-1,28)	3,58 (0,32-39,56)
	CBC	0,98 (0,92-1,04)	0,53 (0,16-1,72)	0,98 (0,90-1,08)	0,85 (0,27-2,72)
	CSC	1,14 (0,92-1,41)	3,33 (0,04-15,25)	0,76 (0,47-1,23)	1,26 (0,01-189,81)
Suède					
	Cancers cutanés	_	_	0,99 (0,92-1,07)	_
	Mélanome	_	_	0,96 (0,86-1,09)	_
	CBC	_	_	0,14 (0,01-1,66)	_
	CSC	_	_	1,02 (0,92-1,13)	_
Norvège					
	Cancers cutanés	_	_	1,51 (1,06-2,15)	_
	Mélanome	_	_	1,31 (0,84-2,03)	_
	CBC	_	_	_	_
	CSC	_	_	1,64 (0,81-3,31)	_

[1]Ajusté sur l'âge et stratifié sur le centre, le sexe et l'âge au recrutement et ajusté en plus sur niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, l'activité physique et l'énergie. Le modèle était ajusté en plus sur les autres types d'alcool.

Annexe 16 : Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de différents type d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et risque de cancers cutanés, par site, cohorte EPIC

	Cancers cutanés		**Mélanome**		**CBC**		**CSC**	
	Tête et cou/membres	Tronc	Tête et cou/membres	Trunk	Tête et cou/membres	Tronc	Tête et cou/membres	Tronc
	HR[1] (IC à 95%)	HR[1] (IC à 95%)	HR[1] (IC à 95%)	HR[1] (IC à 95%)	HR[1] (IC à 95%)	HR[1] (IC à 95%)	HR[1] (IC à 95%)	HR[1] (IC à 95%)
Hommes								
Consommation d'alcool à l'inclusion (g/jour)								
Non-consommateurs	0,95(0,80-1,12)	1,19 (0,87-1,64)	0,95 (0,60-1,51)	1,05 (0,60-1,83)	0,97 (0,78-1,20)	1,22 (0,79-1,90)	1,05 (0,75-1,48)	1,40 (0,52-3,79)
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,11 (1,01-1,24)	1,29 (1,07-1,57)	0,99 (0,75-1,31)	1,05 (0,60-1,83)	1,12 (0,98-1,28)	1,27 (0,98-1,64)	1,35 (1,08-1,70)	1,36 (0,69-2,69)
>15	1,15 (1,04-1,28)	1,30 (1,08-1,57)	0,99 (0,75-1,32)	1,47 (1,07-2,03)	1,14 (1,00-1,30)	1,14 (0,89-1,47)	1,40 (1,11-1,76)	1,67 (0,85-3,28)
P-tendance	0,001	0,04	0,93	0,02	0,03	0,77	0,004	0,23
Consommation d'alcool au cours de la vie (g/jour)								
Non-consommateurs	0,98 (0,70-1,38)	0,96 (0,47-1,98)	1,40 (0,49-3,98)	0,93 (0,22-3,96)	1,01 (0,68-1,51)	0,94 (0,38-2,36)	0,73 (0,29-1,82)	_
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,13 (1,01-1,27)	1,19 (0,96-1,48)	1,03 (0,70-1,51)	1,04 (0,68-1,59)	1,16 (1,00-1,33)	1,30 (0,99-1,70)	1,12 (0,85-1,48)	0,91 (0,39-2,12)
>15	1,15 (1,02-1,30)	1,17 (0,95-1,45)	0,97 (0,66-1,43)	1,15 (0,77-1,74)	1,15 (1,00-1,33)	1,21 (0,92-1,58)	1,27 (0,96-1,69)	0,98 (0,42-2,30)
P-tendance	0,03	0,23	0,64	0,39	0,10	0,35	0,05	0,81
Femmes								
Consommation d'alcool à l'inclusion (g/jour)								
Non-consommateurs	1,08 (0,99-1,18)	0,82 (0,67-1,01)	1,13 (0,95-1,36)	0,87 (0,63-1,22)	1,08 (0,95-1,22)	0,86 (0,65-1,14)	1,02 (0,84-1,24)	0,57 (0,27-1,19)
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,09 (1,02-1,17)	0,98 (0,86-1,12)	1,02 (0,89-1,18)	0,87 (0,67-1,12)	1,12 (1,03-1,23)	0,99 (0,83-1,18)	1,09 (0,93-1,29)	1,13 (0,71-1,81)
>15	1,03 (0,95-1,12)	0,93 (0,79-1,09)	0,95 (0,79-1,13)	0,78 (0,56-1,08)	1,05 (0,95-1,16)	0,94 (0,77-1,14)	1,05 (0,86-1,29)	1,31 (0,75-2,28)
P-tendance	0,75	0,72	0,20	0,30	0,44	0,95	0,50	0,05
Consommation d'alcool au cours de la vie (g/jour)								
Non-consommateurs	1,12 (1,00-1,26)	0,89 (0,67-1,17)	1,21 (0,94-1,57)	0,99 (0,58-1,71)	1,12 (0,97-1,29)	0,87 (0,62-1,24)	0,93 (0,69-1,26)	0,78 (0,23-2,67)
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]	1 [Référence]
5-14,9	1,02 (0,96-1,09)	1,08 (0,94-1,24)	1,03 (0,88-1,21)	1,04 (0,77-1,40)	1,03 (0,95-1,12)	1,05 (0,89-1,24)	1,01 (0,84-1,20)	1,30 (0,74-2,27)
>15	1,03 (0,93-1,13)	1,09 (0,91-1,31)	1,08 (0,87-1,34)	1,28 (0,88-1,86)	1,05 (0,93-1,17)	0,99 (0,79-1,25)	0,90 (0,69-1,19)	1,46 (0,70-3,02)
P-tendance	0,72	0,13	0,93	0,28	0,97	0,60	0,83	0,20

[1] Stratifié sur le centre, et l'âge au recrutement et ajustée sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, l'activité physique et l'énergie.

Annexe 17 : Hazard Ratios (HR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre consommation de différents type d'alcool à l'inclusion et au cours de la vie et risque de mélanome, par type histologique, cohorte EPIC[1]

Type histologique	LMM	Autre[+]	
	HR[1] (IC à 95%)	HR[1] (IC à 95%)	P-hétérogénéité
Hommes			
Consommation d'alcool à l'inclusion (g/jour)			
Non-consommateurs	1,17 (0,43-3,17)	1,05 (0,73-1,50)	
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	
5-14,9	1,17 (0,56-2,45)	1,07 (0,86-1,33)	
>15	1,37 (0,66-2,86)	1,15 (0,93-1,42)	0,31
P-tendance	0,50	0,23	
Consommation d'alcool au cours de la vie (g/jour)			
Non-consommateurs	2,51 (0,50-12,70)	1,39 (0,60-3,24)	
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	
5-14,9	1,45 (0,59-3,53)	1,00 (0,74-1,34)	
>15	1,29 (0,50-3,31)	1,09 (0,82-1,45)	0,64
P-tendance	0,97	0,59	
Femmes			
Consommation d'alcool à l'inclusion (g/jour)			
Non-consommateurs	1,16 (0,72-1,87)	1,07 (0,91-1,27)	
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	
5-14,9	0,84 (0,54-1,30)	1,01 (0,88-1,14)	
>15	0,74 (0,44-1,25)	0,95 (0,81-1,12)	0,72
P-tendance	0,10	0,32	
Consommation d'alcool au cours de la vie (g/jour)			
Non-consommateurs	1,53 (0,88-2,64)	1,14 (0,89-1,46)	
0-4,9	1 [Référence]	1 [Référence]	
5-14,9	0,84 (0,53-1,31)	1,04 (0,90-1,20)	
>15	1,13 (0,62-2,06)	1,11 (0,92-1,35)	0,91
P-tendance	0,31	0,60	

[1]Stratifié sur le centre et l'âge au recrutement et ajustée sur le niveau d'éducation, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'énergie. Les cas dont le type histologique était manquant (n = 7) ont été exclus de ces analyses.

+ Autre inclus les mélanomes à extension superficielle (superficial spreading melanoma SSM), les mélanomes nodulaires (nodular melanoma, NM) ainsi que les mélanomes acro-lentigineux (acro-lentiginous melanoma, ALM). LMM : mélanome sur lentigo malin (lentigo maligna melanoma

Annexe 18 : 39 groupes d'aliments utilisés dans la création de profil alimentaire issus de la régression à rang réduit

Groupes d'aliments	Items du questionnaire de fréquence alimentaire
Low-fat dairy	Skim milk, low-fat milk, low-fat soy milk, low-fat yoghurt, cottage cheese, other low-fat cheeses
Regular-fat dairy	Whole milk, regular soy milk, yoghurt, regular cheeses, cream
Berries	Strawberries, other berries
Citrus fruits	Orange or mandarin, grapefruit
Other fruits	Apple or pear; banana; peaches, apricots, plums or nectarines; grapes; cantaloupe or rockmelon; watermelon or other melon; mangoes; paw-paw; pineapple
Tinned or dried fruits	Canned apricots or peaches; other prepared fruit (canned or in plastic jars); sultanas, raisins, dates; dried apricots; other dried fruits;
Avocado	Avocado
Potato	Potato, boiled or baked; Potato, mashed or roast
Fried potato	Hot chips, wedges, hash browns
Red or yellow vegetables	Sweet potato, pumpkin, carrots, tomato
Brassica and leafy vegetables	Broccoli, cabbage, Brussels sprouts, cauliflower, coleslaw, spinach or silverbeet, lettuce
Peas and beans	Peas, green beans, bean sprouts, soybean, baked beans, other beans or lentils
Other vegetables	Sweet corn; eggplant, zucchini or squash; mushrooms, celery, pickled vegetables, gherkins, pickled vegetables
Olives	Olives
Meat	Beef as main dish or mixed dish; lamb as main dish or mixed dish; pork as main dish or mixed dish; hamburger patty, burger or rissole; regular minced meat; liver
Processed meat	Sausages, bacon, hot dogs or frankfurters, sausage roll or meat pie, other processed meats
Dark meat fish	Dark meat fish
Other fish or seafood	Canned tuna, other fish, fish cakes or fish sticks, other seafood
Poultry	Chicken with skin, chicken without skin
Egg	Egg including yolk
Meat substitute	Soy-based meat substitutes, nut-based meat substitutes
Nuts	Nuts
Low-fiber cereals	White bread or toast; scones, pikelets; white rice; pasta; other grains; crispbread, cracker; tortillas, pita bread, etc; low-fibre breakfast cereals
High-fiber cereals	Porridge; wholemeal, mixed grain, rye bread or toast; soy and linseed bread or toast; brown rice; high-fibre breakfast cereals (rolled oats, muesli, bran, whole wheat flakes or biscuits)
Cakes, pastries and biscuits	Cake; tart or sweet pie; pastry, pavlova, cheesecake, etc; sweet roll, bun; plain sweet biscuits; fancy biscuits
Sugar and sugar products	Milk chocolate bar or packet; dark chocolate bar or packet; lollies without chocolate; jam, marmalade, syrup or honey; sugar added to tea or coffee; ice cream, custard
Vegemite	Vegemite, marmite or promite
Savoury snacks	Popcorn; potato chips (crisps), corn chips, twisties, etc; pizza
Sauces and salad dressings	Oil and vinegar dressing, mayonnaise or other creamy salad dressing, low fat or fat-free mayonnaise, tomato sauce/ketchup, tomato pasta sauce, cream-based pasta sauce

Beer	Beer (regular, heavy, ordinary, Beer (low alcohol, light)
Wine	Red wine, white wine, sherry or port
Other alcoholic beverages	Cream liqueurs, other liqueurs, spirits, premixed drinks
Soft drinks and energy drinks	Cola – regular, cola – low calorie, cola – decaffeinated, other soft drink, other low-calorie soft drinks, cordial or other non-carbonated drinks, caffeinated drinks, sports or energy drinks
Juices	Orange juice, grapefruit juice, tomato juice, other fruit juices
Coffee	Regular coffee, decaffeinated coffee
Tea	Black tea, green tea, herbal or fruit tea
Water	Water (tap or bottled)
Cooking oils	Olive oil, canola oil, sunflower oil, grapeseed oil, blend of polyunsaturated vegetable oils, etc,
Solid fats	Margarine, other vegetable oil-based solid fat, peanut butter, Visible fat on meat, beef dripping, other animal fat, lard, butter, dairy blends

Annexe 19: Les caractéristiques des patients et des tumeurs à l'inclusion selon les terciles du profil alimentaire

	Profil alimentaire 1 « riche en viande, poisson et graisses »				**Profil alimentaire 2 « riche en poisson, et faible en viande et graisses »**			
	Tercile 1 N=209	Tercile 2 N=209	Tercile 3 N=216	P-value	Tercile 1 N=209	Tercile 2 N=210	Tercile 3 N=215	P-value
Âge au diagnostic (années) (SD)	61,7 (14,2)	62,0 (13,1)	62,8 (12,7)	0,67	61,9 (13,3)	61,1 (14,1)	63,5 (12,6)	0,16
IMC (SD)	28,1 (5,6)	28,2 (4,7)	28,6 (5,8)	0,65	28,7 (5,3)	28,3 (5,3)	27,8 (5,6)	0,28
Homme (%)	56,5	56,5	63,4	0,24	68,9	54,8	53,0	0,001
Fumeur (%)	6,2	5,7	10,2	0,04	9,1	8,1	5,1	0,54
Niveau universitaire ou collège (%)	22,5	22,0	16,7	0,41	14,3	22,4	24,2	0,11
Utilisation des mesures de protection solaire (%)								
Pas de protection	18,7	14,4	11,6		17,7	13,3	13,5	
Plus de 1 à 2 fois dans 50 % du temps	55,0	55,5	57,4		63,2	54,3	50,7	
Plus de 3 à 4 fois dans 50 % du temps	26,3	30,1	31,0	0,32	19,1	32,4	35,8	0,003
Examen dermatologique (%)								
Moins d'une fois par année (soi-même)	46,4	38,8	38,0		41,2	35,2	46,5	
Plus d'une fois par année (soi-même)	11,5	10,0	8,3		8,6	12,4	8,8	
Plus d'une fois par année (médecin)	42,1	51,2	53,7	0,16	50,2	52,4	44,7	0,16
Histoire personnelle de mélanomes (%)	22,0	21,1	16,7	0,33	20,6	20,0	19,1	0,92
Avoir un parent au premier degré atteint d'un mélanome (%)	25,8	26,3	30,6	0,52	31,1	25,2	26,5	0,36
Comorbidités [a] (%)	43,1	50,2	49,1	0,28	46,9	48,1	47,4	0,97
Ulcération (%)	30,6	39,2	42,6	0,03	43,1	34,3	35,4	0,13
Taux mitotique >3 per mm^2 (%)	26,8	28,7	28,7	0,88	28,2	26,2	29,8	0,71
Localisation anatomique (%)	42,1	39,3	45,8	0,65	43,1	41,0	43,6	0,41
Tête et cou								
Tronc	25,4	19,6	18,5		20,6	19,2	23,7	
Membres supérieurs	37,8	32,1	37,5		37,8	34,7	34,9	
Membres inférieurs	18,1	24,4	19,9		19,6	23,3	19,5	
Type histologique (%)	18,7	23,9	24,1	0,25	22,0	22,8	21,9	0,86
SSM								

Annexe 19: Les caractéristiques des patients et des tumeurs à l'inclusion selon les terciles du profil alimentaire

	Profil alimentaire 1 « riche en viande, poisson et graisses »				**Profil alimentaire 2 « riche en poisson, et faible en viande et graisses »**			
	Tercile 1 N=209	Tercile 2 N=209	Tercile 3 N=216	P-value	Tercile 1 N=209	Tercile 2 N=210	Tercile 3 N=215	P-value
NM	34,9	41,6	43,1		44,0	36,2	39,5	
Autre [b]	28,7	18,7	24,5		23,9	19,5	28,4	
Non classifié [c]	18,2	18,2	13,9		15,3	21,9	13,0	
Histoire personnelle de mélanomes (%)	18,2	21,5	18,5	0,19	16,8	22,4	19,1	0,06
Apports de nutriments								
Acides linoléique (g)	6,40 (2,70)	8,65 (2,79)	12,13 (4,25)	<0,001	11,14 (5,28)	8,19 (3,43)	7,49 (4,19)	<0,001
Acides α-linolénique (g)	0,63 (0,32)	0,90 (0,39)	1,18 (0,51)	<0,001	1,18 (0,59)	0,79 (0,41)	0,71 (0,47)	<0,001
Acide arachidonique (mg)	82,9 (41,4)	124,5 (47,5)	164,4 (64,9)	<0,001	155,1 (68,2)	111,3 (60,1)	100,1 (66,1)	<0,001
Acide eicosapentaénoïque (mg)	51,5 (66,2)	85,6 (92,3)	163,1 (174,0)	<0,001	70,6 (77,9)	73,5 (84,2)	193,7 (159,6)	<0,001
Acide docosahexaénoïque (mg)	70,4 (96,8)	133,4 (157,5)	244,6 (358,1)	<0,001	86,2 (112,0)	106,5 (140,0)	246,4 (327,5)	<0,001
Acide eicosapentaénoïque + Acide docosahexaénoïque (mg)	126,2 (170,1)	229,8 (249,4)	421,8 (516,8)	<0,001	162,6 (186,7)	173,9 (222,0)	449,6 (492,6)	<0,001
Ratio oméga-6/oméga-3[d]	7,8 (3,3)	7,6 (3,5)	7,3 (3,6)	0,03	8,1 (3,4)	8,1 (3,0)	6,5 (3,0)	<0,001
Acides gras totaux (g)	51,9 (21,9)	74,5 (18,2)	96,5 (31,4)	<0,001	94,5 (32,9)	68,0 (24,4)	59,9 (26,8)	<0,001
Energie	6,8 (2,5)	8,9 (2,3)	11,2 (3,1)	<0,001	11,0 (3,7)	8,5 (3,0)	7,8 (3,2)	<0,001

Abréviations: AA – Acide Arachidonique; EPA - Acide eicosapentaénoïque; DHA – Acide docosahexaénoïque ; SSM – mélanome à extension superficielle où superficial spreading melanoma; NM: mélanome nodulaire où nodular melanoma;

[a] Patient diagnostiqué avec des maladies cardiaques, un diabète, l'hypertension/accident vasculaire cérébral ou un cancer autres que le cancer de la peau

[b] Autre : mélanome sur lentigo malin (17,8%), mélanome desmoplastique (34,0%), mélanome naevoïde (22,6%), mélanome spitzoïde (4,7%), mélanome acro-lentigineux (7,6%), mélanome mixte (11,3%)

[c] Non-classifié : difficile de classer (12,2%), non déclaré (87,0%), et autres (0,8%)

[d] Oméga-6 a été estimé en additionnant l'acide linoléique et acide arachidonique et l'oméga-3 a été calculé en additionnant l'acide α-linolénique, acide eicosapentaénoïque et acide docosahexaénoïque

Annexe 20. Prevalence Ratio (PR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre les profils alimentaires obtenus à l'aide du RRR et l'épaisseur du mélanome >2mm stratifiée sur la comorbidité et antécédents familiaux de mélanome

	Profil alimentaire 1 : « riche en viande, poisson et graisses »					**Profil alimentaire 2 : « riche en poisson, et faible en viande et graisses »**				
	Tercile 1 référence	Tercile 2 PR (IC à 95%)	Tercile 3 PR (IC à 95%)	P-tendance	P-interaction	Tercile 1 référence	Tercile 2 PR (IC à 95%)	Tercile 3 PR (IC à 95%)	P-tendance	P-interaction
Comorbidité										
Non	1,00	1,05 (0,69, 1,59)	1,09 (0,65, 1,84)	0,73		1,00	1,04 (0,71, 1,53)	1,00 (0,66, 1,50)	0,98	
Oui	1,00	1,74 (1,14, 2,67)	1,83 (1,15, 2,92)	0,01	0,04	1,00	0,73 (0,52, 1,03)	0,82 (0,60, 1,14)	0,27	0,28
Antécédents familiaux de mélanome										
Non	1,00	1,28 (0,95, 1,72)	1,16 (0,81, 1,67)	0,42		1,00	0,92 (0,69, 1,24)	1,01 (0,76, 1,34)	0,91	
Oui	1,00	1,37 (0,59, 3,15)	2,32 (1,00, 5,35)	0,02	0,04	1,00	0,70 (0,41, 1,19)	0,58 (0,28, 1,24)	0,12	0,18

Abréviations ; PR - prévalence ratio ; IC : Intervalle de confiance

[a]Ajusté sur l'âge, le sexe, l'examen dermatologique et l'énergie

Annexe 21: Prevalence Ratio (PR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre les profils alimentaires obtenus à l'aide du RRR et l'épaisseur du mélanome >2mm

	Tercile 1	Tercile 2	Tercile 3	
	référence	PR (IC à 95%)	PR (IC à 95%)	P-tendance
Profil alimentaire simplifié 1 : « riche en viande, poisson et graisses »				
Nombre de patients (%)	210 (33,1)	209 (33,0)	215 (33,9)	
Non-ajusté	1,00	1,24 (0,95, 1,62)	1,45 (1,12, 1,86)	0,003
Ajusté[2]	1,00	1,20 (0,91, 1,57)	1,39 (1,04, 1,85)	0,02
Profil alimentaire simplifié 2: « riche en poisson, et faible en viande et graisses »				
Nombre de patients (%)	209 (33,0)	210 (33,1)	215 (33,9)	
Non-ajusté	1,00	0,80 (0,63, 1,02)	0,76 (0,60, 0,97)	0,02
Ajusté[2]	1,00	0,84 (0,66, 1,08)	0,82 (0,64, 1,05)	0,13

Abréviations ; PR - prévalence ratio ; IC : Intervalle de confiance

[a]Les scores simplifiés ont été calculés en additionnant la consommation des groupes d'aliments avec les coefficients de saturation |≥0,20| standardisés sur la moyenne et l'écart type de la population étudiée. Le profil alimentaire simplifié 1 = (viande + poisson à chair foncé + autres poissons + graisse animale + œuf + pois et haricots + viande transformée) ; le profil alimentaire simplifié 2= ((poisson à chair foncée + autres poissons) - (graisse animale + viande + viande transformée + huiles de cuisson)).

[2]Ajusté sur l'âge, le sexe, l'examen dermatologique et l'énergie

Annexe 22: Prevalence Ratio (PR) et intervalles de confiance (IC à 95 %) de l'association entre les acides gras omega-6 et omega-3 et l'épaisseur du mélanome >2mm

	Tercile 1	Tercile 2	Tercile 3	P-tendance
	référence	PR (IC à 95%)	PR (IC à 95%)	
Acides linoléique				
Nombre de patients	209	209	216	
Non-ajusté	1,00	1,03 (0,80-1,32)	1,07 (0,84-1,37)	0,59
Ajusté[a]	1,00	0,98 (0,75-1,28)	0,94 (0,68-1,30)	0,69
Acides α-linolénique				
Nombre de patients	209	210	215	
Non-ajusté	1,00	1,45 (1,12-1,86)	1,23 (0,94-1,61)	0,13
Ajusté[a]	1,00	1,40 (1,06-1,85)	1,14 (0,83-1,56)	0,56
Acide arachidonique				
Nombre de patients	209	210	215	
Non-ajusté	1,00	1,09 (0,84-1,42)	1,26 (0,99-1,62)	0,06
Ajusté[a]	1,00	1,05 (0,81-1,37)	1,19 (0,91-1,55)	0,20
Acide eicosapentaénoïque + docosahexaénoïque				
Nombre de patients	209	210	215	
Non-ajusté	1,00	1,16 (0,91-1,50)	1,15 (0,89-1,48)	0,28
Ajusté[a]	1,00	1,08 (0,83-1,39)	1,10 (0,85-1,42)	0,48
Acides gras oméga 3 (somme d'acide gras α-linolénique, eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque)				
Nombre de patients	209	210	215	
Non-ajusté	1,00	1,16 (0,90-1,50)	1,15 (0,89-1,48)	0,28
Ajusté[a]	1,00	1,08 (0,83-1,39)	1,10 (0,85-1,42)	0,48
Acides gras oméga 3 (somme d'acide gras linoléique, eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque)				
Nombre de patients	210	209	215	
Non-ajusté	1,00	1,02 (0,79-1,32)	1,22 (0,96-1,55)	0,11
Ajusté[a]	1,00	0,99 (0,76-1,28)	1,14 (0,88-1,49)	0,31
Ratio oméga 6/omega-3				
Nombre de patients	210	208	216	
Non-ajusté	1,00	0,90 (0,70-1,16)	1,02 (0,80-1,29)	0,86
Ajusté[a]	1,00	0,89 (0,69-1,14)	1,03 (0,81-1,30)	0,80

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
Skaaby T et al, 2014, Denmark	Pooled study: Monica10, Inter99, Health2006, Age: 18-71 years, M/W	369 KCs; 55 melanoma / 12 204, 11.3 years	Cancer registry	IDS-SYS 25-Hydroxy Vitamin D method (Monica10); HPLC (Inter99); Cobas e411(Health 2006)	KC, all	per 10 nmol/l Q 1 Q 2 Q 3 Q 4 P_{trend}	1.06 (1.02-1.10) 1 1.18 (0.86–1.61) 1.35 (0.99–1.83) 1.43 (1.05-1.93) 0.015	study, sex, education, season during which blood was drawn, physical activity, smoking habits, alcohol intake, intake of fish, and BMI
					KC, M	per 10 nmol/l	1.06 (1.00-1.12)	
					KC, W	per 10 nmol/l	1.06 (1.00-1.12)	
					Melanoma, all	per 10 nmol/l Q 1	1.06 (0.95-1.17) 1	Risk estimates by Cox proportional-

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						Q 2 Q 3 Q 4 P_{trend}	0.52 (0.21–1.33) 1.24 (0.60–2.60) 1.18 (0.56-2.48) 0.275	hazards regression model
					Melanoma, M Melanoma, W	per 10 nmol/l per 10 nmol/l	1.04 (0.90-1.21) 1.07 (0.93-1.23)	
Afzal S et al, 2013, Denmark	The Copenhagen City Heart Study (CCHS), Prospective Cohort, Age: 20-100 years, M/W	590 KCs; 78 melanoma / 10 060; 20.5 years	Danish cancer registry	DiaSorin LIAISON 25 (OH) vitamin D TOTAL assay	KC	per 10 nmol/l Clinical categories (nmol/l) ≤25	1.23 (1.14-1.32) 1	Age, sex, BMI, income, occupational physical activity, calendar month of blood draw,

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						25–49.9 ≥50 P_{trend} Seasonally adjusted tertiles T1 T2 T3 ≥100 vs. ≤25 nmol/l	2.60 (1.5-4.2) 5.04 (2.78-9.16) 3.10^{-8} 1 2.10 (1.2-3.80) 4.02 (2.45–6.60) 2.10^{-8} 5.28 (1.66-16.8)	cumulative tobacco consumption, physical intensity of leisure-time activities, running and cycling habits

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
					Melanoma	per 10 nmol/l Clinical categories (nmol/l) ≤25 25–49.9 ≥50 P_{trend} Seasonally adjusted	1.45 (1.22-1.73) 1 1.60(0.96-7.10) 4.72 (0.96- 23.30) 0.02	Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						tertiles T1 T2 T3 ≥100 vs. ≤25 nmol/l Sun-exposed sites (head and extremities) per 10 nmol/l	 1 6.30 (1.38–28.8) 6.30 (1.38–28.8) 0.03 9.58 (2.37-38.70) 1.58 (1.25–2.00)	

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						unexposed sites (trunk and other sites) per 10 nmol/l	 1.24 (0.93–1.66)	
van der Pols JC et al, 2013, Australia	Nambour skin cancer study (NSCS), Prospective analysis in adults who had participated in a skin cancer	300 BCC; 176 SCC; 17 melanoma / 1 191; 11 years	Questionnaires and skin examination with histological confirmation (100%)	LIAISON 25(OH)D assay	BCC	per 50 nmol/l <75 nmol/l ≥75 nmol/l <50 nmol/l ≥50 nmol/l	1.35 (0.94-1.93) 1 1.51 (1.10-2.07) 1 1.38 (0.95-2.00)	Age, sex, propensity to sunburn, skin colour, treatment allocation, elastosis neck, family history of skin cancer, freckling back, personal history of

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
	prevention trial (1992–1996) of daily sunscreen use and beta-carotene supplementation Age: 54 years, M/W				SCC	<50 nmol/l ≥75 nmol/l per 50 nmol/l <75 nmol/l ≥75 nmol/l <50 nmol/l ≥50 nmol/l <50 nmol/l	1 1.74 (1.13-2.67) 0.68 (0.42-1.11) 1 0.67 (0.44-1.03) 1 0.78 (0.50-1.23) 1	skin cancer before 1996, usual time spent outdoors Risk estimates by logistic regression model

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
					Melanoma	≥75 nmol/l per 50 nmol/l <75 nmol/l ≥75 nmol/l <50 nmol/l ≥50 nmol/l <50 nmol/l ≥75 nmol/l	0.61 (0.35-1.06) 2.70 (0.83-8.77) 1 2.71 (0.98-7.48) 1 1.53 (0.42-5.56) 1 2.75 (0.68- 11.17)	
	Nurses' Health	**BCC**	Self-reported	Radioimmunoassa	**BCC**			Age at blood

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
Liang G et al, 2012, USA	Study (NHS) and II, Nested Case Control, Age: 25-55 years, W	510/ 4056 controls NHS and NHS II 387/ 1641 controls, NHS 123/ 2415 controls, NHS II **SCC** 75/ 4056 controls, NHS and NHS II 67/ 1641 controls, NHS 8/ 2415 controls,	medical history annually verified by medical records	y or chemiluminescence immunoassay	NHS I and NHS II NHS I	Q1 Q2 Q3 Q4 P_{trend} ≤20.4 ng/ml 20.4-27.0 ng/ml 27.0-34.2 ng/ml >34.2 ng/ml P_{trend}	1 1.17(0.86–1.58) 1.54(1.15–2.07) 2.07 (1.52-2.80) <0.0001 1 1.18(0.83–1.68) 1.57(1.11–2.23) 2.28 (1.58-3.29) <0.0001	collection, cohort, hair colour, laboratory batch, number of sunburns, propensity to sunburn, season of blood draw, UVB flux, NHS and NHS II combined adjusted for cohort

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
		NHS II			NHS II	≤19.6 ng/ml 19.6-25.5 ng/ml 25.5-31.4 ng/ml >31.5 ng/ml P_{trend}	1 1.20(0.67-2.13) 1.63(0.93-2.85) 1.93 (1.10-3.37) 0.01	Risk estimates by logistic regression model
					NHS I and NHS II, summer	Q1 Q2 Q3 Q4 P_{trend}	1 0.68(0.37-1.27) 0.88(0.48-1.62) 0.93(0.51-1.71) 0.81	

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
					spring and fall	Q1	1	
						Q2	1.45(0.92-2.29)	
						Q3	2.10(1.35-3.28)	
						Q4	2.97 (1.90-4.63)	
						P_{trend}	<0.0001	
					winter	Q1	1	
						Q2	1.33(0.75-2.37)	
						Q3	1.44(0.81-2.57)	
						Q4	2.53 (1.36-4.72)	
						P_{trend}	0.006	

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
					UVB flux	Q1	1	
					≤113	Q2	1.49(1.02–2.18)	
						Q3	1.81(1.23-2.67)	
						Q4	2.66(1.78-3.97)	
						P_{trend}	<0.0001	
						Q1	1	
					>113	Q2	0.80(0.47-1.34)	
						Q3	1.25(0.78-1.98)	
						Q4	1.52(0.94-2.46)	

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						P_{trend}	0.03	
					Light pigmentation	Q1	1	
						Q2	1.08(0.69-1.68)	
						Q3	1.81(1.18-2.78)	
						Q4	2.31(1.50-3.56)	
						P_{trend}	<0.0001	
					Dark pigmentation	Q1	1	
						Q2	1.26(0.83–1.91)	
						Q3	1.38(0.91–2.08)	

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						Q4 P_{trend}	1.85(1.21–2.85) 0.005	
					SCC NHS I and NHS II	Q1 Q2 Q3 Q4 P_{trend}	1 1.40(0.60-3.28) 2.81(1.29-6.12) 3.77 (1.70-8.36) 0.0002	
						≤20.4 ng/ml 20.4-27.0 ng/ml	1 1.49(0.61-3.66)	

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
					NHS I NHS II	27.0-34.2 ng/ml >34.2 ng/ml P_{trend} ≤19.6 ng/ml 19.6-25.5 ng/ml 25.5-31.4 ng/ml >31.5 ng/ml P_{trend}	3.04(1.33-6.95) 3.96 (1.68-9.34) 0.0004 1 0.48(0.08-27.86) 2.62 (0.19-36.30) 4.95 (0.41-59.28) 0.15	
Major JM et al, 2012, Finland	Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer	92 melanoma/ 276 controls 18.2 years	Finnish cancer registry	LIAISON 25-OH Vitamin D Total Assay	Melanoma	Clinically-defined categories (nmol/l) ≤24.9	1	Age at randomization, cholesterol, date of blood draw, height,

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
	Prevention (ATBC), Nested Case Control, Age: 50-69 years, Men Smokers					25.00-37.49 37.50-49.99 ≥50 P_{trend} Season-adjusted residuals quartiles (nmol/l) <3.12 3.12–3.49 3.50–3.89 ≥3.90	1.04 (0.52-2.12) 0.60 (0.25-1.44) 1.32 (0.64-2.72) 0.51 1 1.20 (0.55-2.64) 1.56 (0.74-3.28) 0.96 (0.43-2.17)	propensity to sunburn, weight Risk estimates by logistic regression model

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						P_{trend}	0.49	
Tang JY et al, 2010, USA	Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study, Nested Case Control, Age: 65- years, M, Elderly	178 KC/ 930 controls	Self-reported	LC-mass spectroscopy	KC	≤15.9 ng/ml 16-20.8 ng/ml 20.9-25.1 ng/ml 25.2-29.8 ng/ml 29.9-58.3 ng/ml P_{trend} ≥32 vs. ≤31.9 ng/ml ≥29.9 vs. ≤15.9 ng/ml (Q5 vs. Q1)	1 0.94 (0.56–1.55) 0.93 (0.56–1.54) 0.86 (0.51–1.45) 0.54 (0.31-0.96 0.044 0.59 (0.34-1.01) 0.60 (0.37-0.98)	Age, BMI, cigarette smoking, clinic site, season of blood draw, outdoor walking activity Risk estimates by logistic regression model

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
Asgari M et al, 2010, USA	Kaiser Permanente Northern California (KPNC), Nested Case Control, Age: 54.9 years, M/W	220 BCC/ 220 controls; 8.74 years	Pathology reports	DiaSorin LIAISON 25(OH) Vitamin D Total Assay	BCC	clinical tertiles (ng/ml) ≤9.9 10-<30 ≥30 P_{trend} Per 1 ng/ml ≤14.69 ng/ml 14.70-20.06 ng/ml 20.07-24.67 ng/ml 24.68-29.78 ng/ml	 1 2.30 (0.70, 7.60) 3.61 (1.00- 13.10) 0.03 1.02 (1.00-1.05) 1 1.67 (0.84-3.34) 1.11 (0.51-2.43) 1.54 (0.70-3.37)	BMI, educational level, history of cancer, smoking status, x-ray, sun exposure surrogates (hours of exercise and leisure activities) Risk estimates by logistic regression model

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						>29.78 ng/ml P_{trend}	2.09 (0.95-4.58) 0.11	
Eide M et al, 2011, USA	Henry Ford Health System (HFHS), Prospective Cohort, Age: 65.9 years, M/W	240 KCs; 191 BCC; 77 SCC / 3 223, 9.8 years	Pathology reports	Radioimmunoassay	KC	<19 ng/ml 19-24 ng/ml 25-30 ng/ml ≥31 ng/ml P_{trend} ≥15 vs. <15 ng/ml	1 1.3 (0.9-1.9) 1.4 (0.96-2.1) 1.60 (1.10-2.30) 0.02 1.80 (1.10-2.90)	Age, sex Risk estimates by logistic regression
					BCC	≥15 vs. <15 ng/ml	1.70 (1.00-2.90)	

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
					SCC Less UV-Exposed, KC BCC SCC	≥15 vs. <15 ng/ml ≥15 vs. <15 ng/ml ≥15 vs. <15 ng/ml ≥15 vs. <15 ng/ml	1.70 (0.70-4.00) 2.2 (0.7-7.0) 3.2 (0.4-24.0) 1.7 (0.5-5.8)	model
Vojdeman et FJ al, 2019, Denmark	The Copenhagen database (CopD), Prospective cohort study, Age: median	5,045 KC; 684 melanoma/217,244	Danish Cancer Registry	LIAISON 25(OH)D assay	KC Melanoma	per 10 nmol/L Men and women Men Women	 1.09 (1.09–1.10) 1.11 (1.09–1.12) 1.09 (1.08–1.10)	Age in 1-year intervals, sex, month of sampling, and comorbidity Risk estimates by

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
	48.8 years, M/W					per 10 nmol/L, Men and women Men Women	 1.10 (1.08–1.13) 1.12 (1.08–1.17) 1.10 (1.07–1.13)	Cox proportional-hazards regression model
Kwon G et al, 2018, USA	Women's Health Initiative (WHI), Nested case-control study, postmenopausal women, Age: 50-79	718 melanoma /718 controls, 9 years	Self-reported medical history annually verified by medical records	Liquid chromatographye mass spectrometry (LC-MS)	Melanoma	≤20.0 ng/mL 20.1-29.9 ng/mL ≥30.0 ng/mL P_{trend}	1 1.79 (1.22-2.62) 1.59 (1.04-2.42) 0.01	Age, BMI, education, multivitamin and calcium intake, sun exposure history, history of skin cancer, physical activity, season

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
								of blood draw, smoking, time spent outdoors in the summer both in childhood and in adulthood, use of sunscreen, regional solar irradiance (in langleys), and having a medical visit in the last year

Annexe 23 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les taux circulants de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
								Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model

Note: BCC, Basal-cell carcinoma; BMI, Body mass index, KC, Keratinocyte cancer; M, Men; SCC, Squamous-cell carcinoma; UV: Ultraviolet; W, women

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés

Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
Asgari M et al, 2009, USA	The Vitamins and Lifestyle cohort study (VITAL), Prospective Cohort, Age: 50-76 years, M/W	455 melanoma / 68 611, 6 years 420/ 450/	Cancer registry	Total FFQ	Melanoma	*Dietary* *Supplement use, 10-year use of individual supplements* none Former/current vs. None 10 µg/day ≥15 µg/day	1 1.08 (0.82-1.43) 0 1.00 (0.71-1.40) 0.77 (0.34-1.72)	Age, gender, education, 1-degree family history melanoma, personal history of KC, ever had moles removed, freckles between ages 10 and 20 years, had ≥3 severe sunburns between ages 10 and 20 years, natural red/blond hair between ages 10 and 20 years,

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						P_{trend} *Dietary (*µg/d) 0-3 3.0-4.7 4.7-7.1 >7.1-53 P_{trend} *Diet plus supplement (µg/d)* 0-5.10 >5.1–9.5	0.67 1 1.09 (0.80–1.48) 1.41 (1.04–1.90) 1.31 (0.94–1.82) 0.05 1	and reaction to 1-h in strong sunlight; dietary and total intakes additionally adjusted for total energy intake Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						>9.5–14 >14-58 P_{trend}	0.91 (0.68-1.22) 0.97 (0.73-1.30) 1.05 (0.79-1.40) 0.56	
Davies TW et al, 2002, UK	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Norfolk (EPIC-Norfolk), Nested Case Control, Age: 65 (W), 67.8 (M), M/W	109 BCC /247 controls	East Anglian Cancer Registry	Dietary Validated self-reported 7-day food diary	BCC	*Dietary* Per 2.08 µg/day	1.07 (0.85-1.35)	BMI, red hair colour, dietary component Risk estimates by logistic regression model

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
Park SM et al, 2016, USA	Nurses' Health Study (NHS), and the Health Professionals Follow-up Study (HPFS), Prospective Cohort, Age: NHS: 30-55, W HPFS: 40–75, M	20,840 BCC; 2,329 SCC; 1,320 Melanoma/114116 24-26 years	Self-report verified by medical records	Dietary Semi-quantitative FFQ	**<u>BCC,</u>** NHS + HPFS	*Total* Q1 Q2 Q3 Q4 Q5 P_{trend}	1 1.03 (0.99-1.08) 1.08 (1.04-1.13) 1.10 (1.04-1.16) 1.10 (1.05, 1.15) 0.05	family history of melanoma , natural hair color, number of arm moles, skin reaction to sun exposure as a child/adolescent, number of lifetime blistering sunburns, average time spent in direct sunlight since high school, cumulative UV flux since baseline, body mass index, physical activity,

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						Dietary (U/d) Q1 Q2 Q3 Q4 Q5 P_{trend} *Supplement (*IU/d) None 1-99 100–199	 1 1.06 (1.01-1.11) 1.10 (1.05-1.16) 1.10 (1.06-1.15) 1.13 (1.08-1.18) <0.001 1 1.03 (0.99-1.08) 1.06 (0.99-1.13)	smoking status, intakes of total energy, alcohol, and citrus intake. Analyze for women were also adjusted for menopausal status and postmenopausal hormone use

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
					NHS	200-399 ≥400 P_{trend} *Total* 124.8 210.9 304.5 437.4 638.2 P_{trend}	1.05 (0.99-1.10) 1.07 (1.03-1.12) 0.03 1 1.02 (0.95-1.08) 1.08 (1.02-1.15) 1.13 (1.06-1.20) 1.12 (1.05-1.19) <0.0001	Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						Dietary (U/d) 97.6 145.0 185.2 233.6 314.4 P_{trend} *Supplement (IU/d)* 0 57.1 133.3	 1 1.03 (0.97-1.10) 1.13 (1.06-1.20) 1.11 (1.04-1.18) 1.13 (1.07-1.20) <0.001 1 1.02 (0.96-1.08) 1.03 (0.97-1.09) 1.07 (1.02-1.13) 1.09 (1.03-1.16)	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
					HPFS	266.2 400.0 P_{trend} *Total (IU/d)* 156.0 253.5 363.2 519.9 775.3 P_{trend}	<0.001 1 1.05 (0.98-1.13) 1.08 (1.01-1.16) 1.06 (0.99-1.14) 1.07 (1.00-1.15) 0.14	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						1 *Dietary (IU/d)* 126.3 192.3 245.8 311.0 433.8 P_{trend} *Supplement (IU/d)* 0 56.0	1 1.09 (1.02-1.16) 1.07 (1.00-1.15) 1.10 (1.03-1.18) 1.12 (1.04-1.20) <0.01 1 1.05 (0.99-1.13) 1.10 (1.02-1.17) 1.02 (0.96-1.08) 1.05 (0.98-1.12) 0.27	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						133.3 251.2 400.0 P_{trend}		
					<u>SCC,</u>		1	
							1.04 (0.91-1.19)	
							1.07 (0.94-1.23)	
					NHS + HPFS	*Total*	0.84 (0.73-0.96)	
						Q1	1.02 (0.89-1.17)	
						Q2	0.30	
						Q3		
						Q4		

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						Q5 P_{trend} *Dietary* Q1 Q2 Q3 Q4 Q5 P_{trend} *Supplement (IU/d)*	1 1.21 (0.84-1.73) 1.04 (0.76-1.43) 1.09 (0.86-1.38) 1.14 (0.95-1.36) 0.41 1 0.98 (0.85-1.11) 0.94 (0.82-1.07) 0.92 (0.82-1.04) 0.95 (0.82-1.09) 0.26	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						None 1-99 100–199 200-399 ≥400 P_{trend} *Total (IU/d)* 124.8 210.9 304.5 437.4	 1 1.04 (0.86-1.25) 1.04 (0.87-1.26) 0.83 (0.68-1.01) 1.00 (0.82-1.21) 0.33 1 1.45 (1.20-1.76) 1.23 (1.01-1.49)	
					NHS			

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						638.2 P_{trend} *Dietary (U/d)* 97.6 145.0 185.2 233.6 314.4 P_{trend} *Supplement (IU/d)*	1.23 (1.01-1.50) 1.25 (1.02-1.52) 0.43 1 1.04 (0.86-1.26) 0.96 (0.79-1.16) 0.98 (0.82-1.17) 1.00 (0.80-1.23) 0.70	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						0 57.1 133.3 266.2 400.0 P_{trend}	1 1.04 (0.86-1.25) 1.11 (0.92-1.34) 0.85 (0.70-1.04) 1.04 (0.85-1.26) 0.61	
					HPFS	*Total (IU/d)* 156.0 253.5 363.2	1 1.00 (0.83-1.21) 0.89 (0.73-1.07) 0.97 (0.80-1.17) 1.04 (0.86-1.26)	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						519.9 775.3 P_{trend} *Dietary (IU/d)* 126.3 192.3 245.8 311.0 433.8 P_{trend}	0.66 1 0.91 (0.76-1.10) 0.92 (0.76-1.11) 0.88 (0.75-1.04) 0.92 (0.76-1.11) 0.24	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						Supplement (IU/d) 0 56.0 133.3 251.2 400.0 P_{trend}	 1 1.12 (0.90-1.39) 1.05 (0.88-1.26) 1.04 (0.87-1.24) 1.09 (0.91-1.31) 0.71	
					<u>Melanoma,</u> NHS + HPFS	 *Total*	1 1.16 (0.97-1.39) 1.17 (0.95-1.43)	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						Q1 Q2 Q3 Q4 Q5 P_{trend} *Dietary* Q1 Q2 Q3 Q4	1.26 (0.98-1.62) 1.06 (0.88-1.28) 0.55 1 1.05 (0.88-1.24) 0.93 (0.78-1.11) 0.95 (0.81-1.12) 1.04 (0.87-1.26) 0.97	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						Q5	1	
						P_{trend}	1.24 (0.98-1.58)	
							1.10 (0.86-1.40)	
						*Supplement (*IU/d)	1.09 (0.85-1.39)	
						None	1.15 (0.90-1.49)	
						1-99	0.74	
						100–199		
						200-399		
						≥400	1	
						P_{trend}	1.18 (0.93-1.51)	
							1.29 (1.01-1.64)	
					NHS	*Total (IU/d)*	1.43 (1.12-1.81)	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						124.8 210.9 304.5 437.4 638.2 P_{trend} *Dietary (U/d)* 97.6 145.0 185.2 233.6	1.05 (0.81-1.36) 0.56 1 0.97 (0.77-1.22) 0.89 (0.70-1.12) 0.93 (0.74-1.15) 1.08 (0.83-1.40) 0.83	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						314.4 P_{trend} *Supplement (IU/d)* 0 57.1 133.3 266.2 400.0 P_{trend}	1 0.99 (0.76-1.30) 1.01 (0.77-1.31) 0.99 (0.76-1.29) 1.03 (0.78-1.35) 0.85 1 1.14 (0.87-1.47) 1.04 (0.80-1.36) 1.10 (0.84-1.43) 1.08 (0.82-1.41)	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
					HPFS	*Total (IU/d)* 156.0 253.5 363.2 519.9 775.3 P_{trend} *Dietary (IU/d)* 126.3 192.3 245.8	0.76 1 1.15 (0.89-1.48) 0.97 (0.74-1.28) 0.98 (0.77-1.24) 1.01 (0.78-1.32) 0.78	

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
						311.0 433.8 P_{trend} *Supplement (IU/d)* 0 56.0 133.3 251.2 400.0 P_{trend}		
Kwon G et al,	Women's Health Initiative (WHI),	718 melanoma /718 controls	Self-reported medical history	Questionnaire	Melanoma		1	Age, BMI, education,

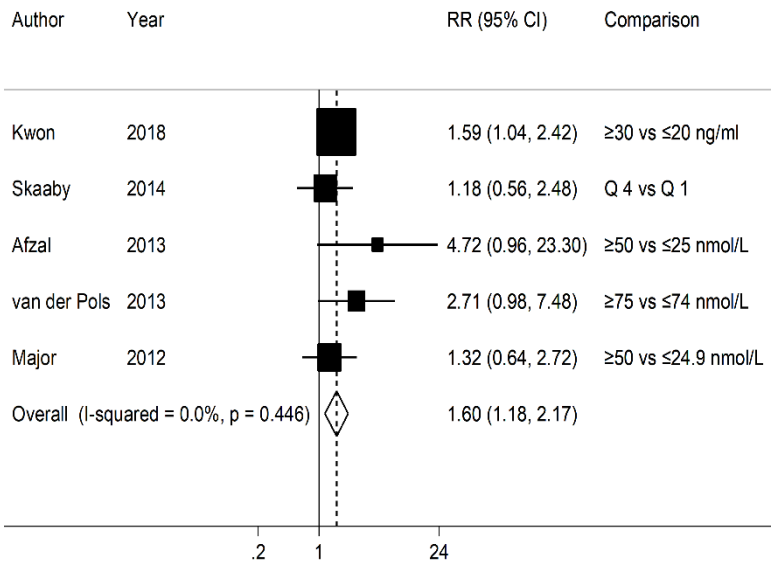
Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
2018, USA	Nested case-control study, postmenopausal women, Age: 50-79		annually verified by medical records			*Dietary (IU/d)* ≤400 IU <400 IU	0.80 (0.47-1.38)	multivitamin and calcium intake, sun exposure history, history of skin cancer, physical activity, season of blood draw, smoking, time spent outdoors in the summer both in childhood and in adulthood, use of sunscreen, regional solar irradiance (in langleys), and

Annexe 24 : Etudes prospectives pertinentes evaluant l'association entre les apports de vitamine D et risque de cancers cutanés								
Nom du 1er auteur, année de publication et pays	**Nom de l'étude, schéma ou design de l'étude, caractéristique de l'étude**	**Cas de cancers cutané, taille de l'échantillon étudié et durée de suivie**	**Identification de cas de cancer**	**Evaluation de l'exposition**	**Type de cancers cutanés étudié**	**Catégorie(s) d'exposition à la vitamine D**	**Estimation du risque : HR, RR, OR (IC à 95%)**	**Facteurs d'ajustement et test statisque utilisés**
								having a medical visit in the last year Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model

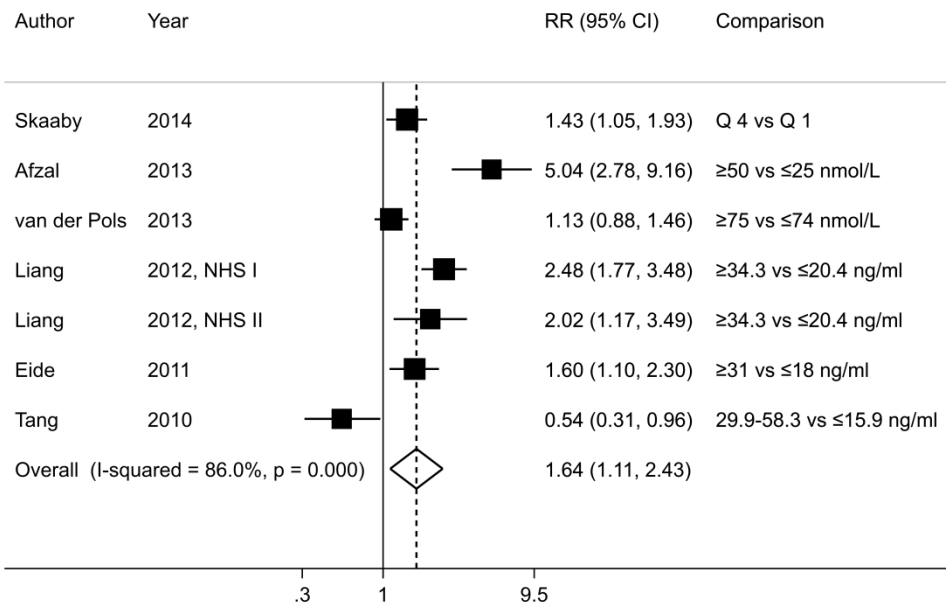
Note: BCC, Basal-cell carcinoma; BMI, Body mass index; FFQ, Food frequency questionnaire; KC, Keratinocyte cancer; M, Men; SCC, Squamous-cell carcinoma; UV: Ultraviolet; W, women

Annexe 25 : Meta-analyse comparants les taux les plus élevés vs. les plus faibles de 25(OH)D et risque de cancers cutanés. A, mélanome; B, cancers cutanés ; C, CBC et CSC

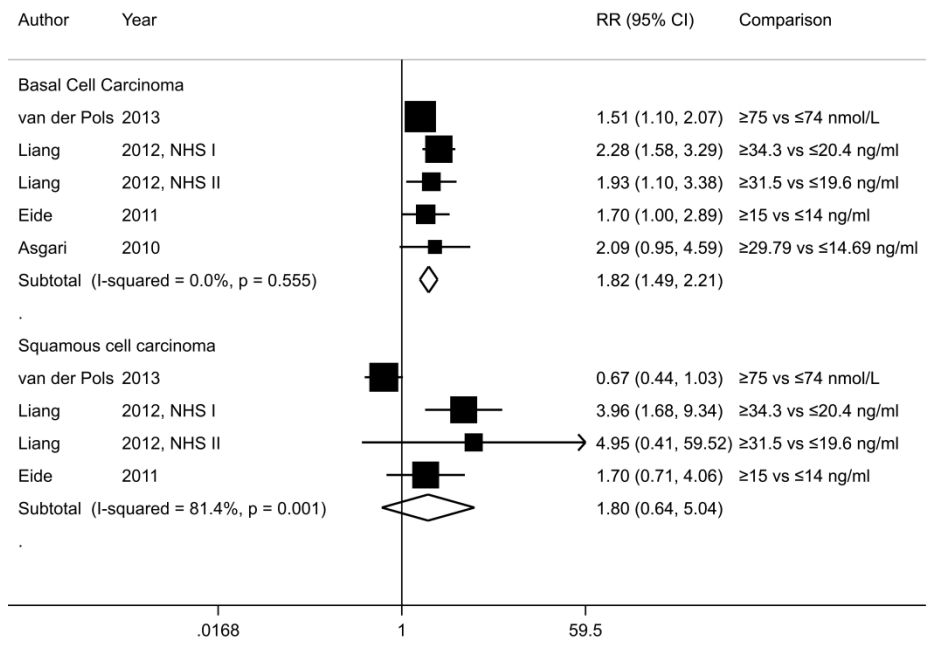
A



B

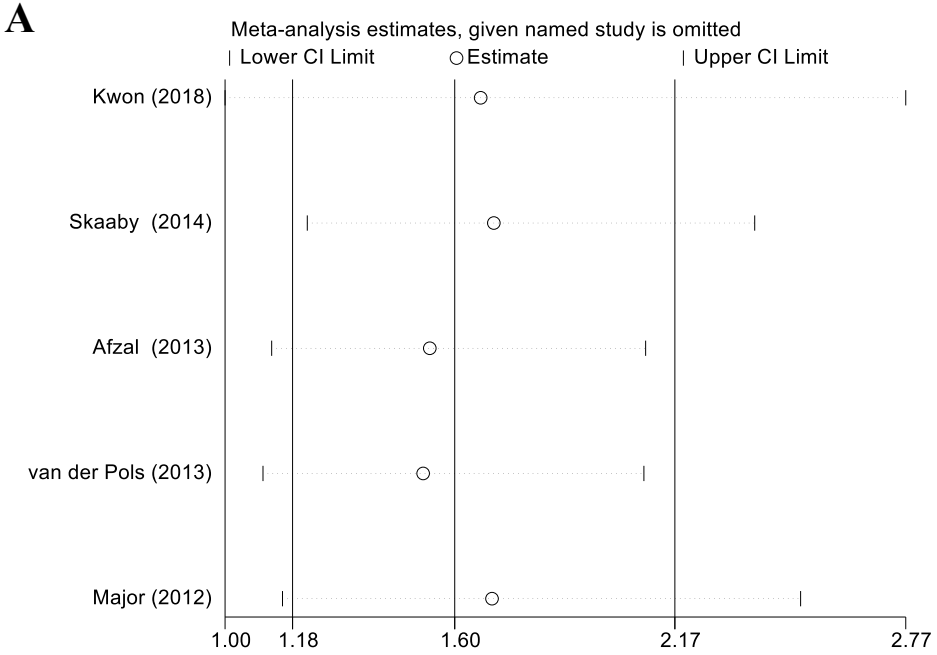


C



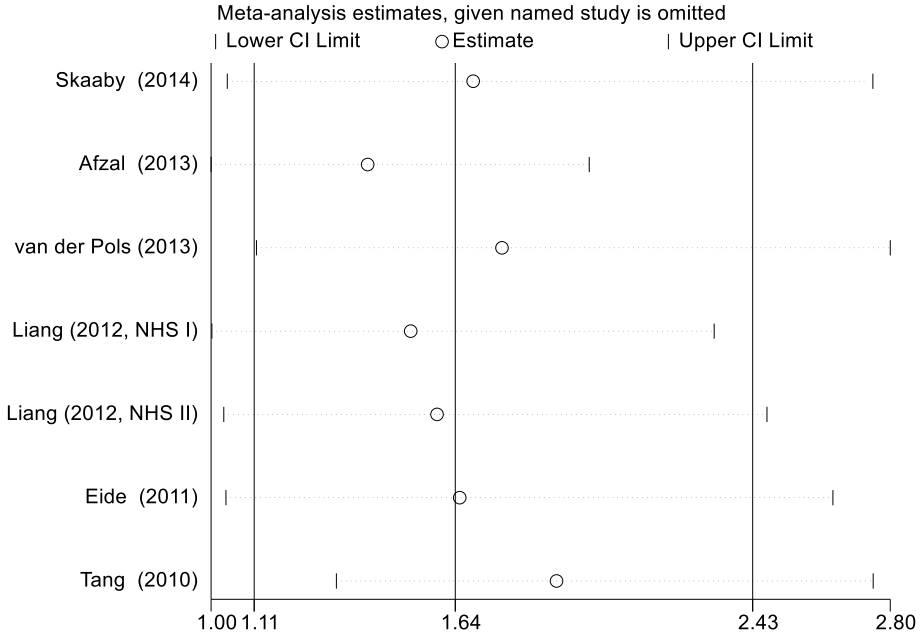
Annexe 26: Associations entre taux circulants de la vitamine D et risque de cancers cutanés (pour une augmentation du taux de 25(OH) de 30 nmol/L) : Analyse d'influence. A, mélanome et B, cancers cutanés

A



Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Kwon (2018)	1.664878	1.0011611	2.7686045
Skaaby (2014)	1.6989698	1.2146416	2.3764203
Afzal (2013)	1.5326798	1.1222427	2.0932257
van der Pols (2013)	1.5154991	1.0996221	2.0886605
Major (2012)	1.6943378	1.150347	2.4955783
Combined	1.5974503	1.1764587	2.1690922

B



Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Skaaby (2014)	1.6913186	1.0404853	2.7492542
Afzal (2013)	1.4120492	.99764717	1.9985852
van der Pols (2013)	1.7675792	1.1177347	2.7952394
Liang (2012, NHS I)	1.5259825	.9997589	2.3291843
Liang (2012, NHS II)	1.5956254	1.0312519	2.4688637
Eide (2011)	1.6557133	1.0370551	2.6434338
Tang (2010)	1.9119443	1.3292931	2.7499814
Combined	1.6440012	1.1117348	2.4311015

Annexe 27: Article 1 publié dans the American Journal of Clinical Nutrition « Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women »

Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women

Yahya Mahamat-Saleh,[1,2] Iris Cervenka,[1,2] Marie Al Rahmoun,[1,2] Isabelle Savoye,[3] Francesca Romana Mancini,[1,2] Antonia Trichopoulou,[4,5] Marie-Christine Boutron-Ruault,[1,2] and Marina Kvaskoff[1,2]

[1]Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP) - School of Medicine, Université Paris Sud - School of Medicine,Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ); INSERM (French National Institute for Health and Medical Research), Université Paris Saclay, Villejuif, France; [2]Gustave Roussy, Villejuif, France; [3]Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Brussels, Belgium; [4]Hellenic Health Foundation, Athens, Greece; and [5]WHO Collaborating Center for Nutrition and Health, Unit of Nutritional Epidemiology and Nutrition in Public Health, Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT

Background: The Mediterranean diet (MD) has been reported to be associated with lower cancer risk. However, while previous studies explored major single components of the MD, only 1 previous study has investigated adherence to the MD in relation to melanoma risk.

Objective: The aim of this study was to explore the relations between adherence to the MD and the risk of skin cancer, including melanomas, basal cell carcinomas (BCCs), and squamous cell carcinomas (SCCs).

Design: Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) is a prospective cohort of 98,995 French women aged 40–65 y in 1990. Dietary data were collected via a validated food questionnaire in 1993. Adherence to the MD was assessed using a 9-unit dietary score that incorporates intakes of fruit, vegetables, legumes, cereal products, olive oil, fish, dairy products, meat products, and alcohol. We used Cox proportional hazards regression models to compute HRs and 95% CIs adjusted for age and main known skin cancer risk factors.

Results: From 1993 to 2008, a total of 2003 skin cancer cases were ascertained among 67,332 women, including 404 melanomas, 1367 BCCs, and 232 SCCs. Score of adherence to the MD was associated with lower risk of skin cancer (HR: 0.83; 95% CI: 0.73, 0.93 for high compared with low score, $P_{trend} = 0.001$). MD score was also inversely and linearly associated with risks of melanoma (HR: 0.72; 95% CI: 0.54, 0.96; $P_{trend} = 0.02$) and BCC (HR: 0.77; 95% CI: 0.66, 0.90; $P_{trend} = 0.0006$) but not SCC (HR: 1.08; 95% CI: 0.75, 1.55; $P_{trend} = 0.68$), although with no heterogeneity across skin cancer types ($P_{heterogeneity} = 0.23$).

Conclusion: These findings suggest that adherence to the MD is associated with a lower skin cancer risk in women, particularly melanoma and BCC. If confirmed in future research, these findings may have important implications in skin cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 2019;110:993–1002.

Keywords: cohort studies, epidemiology, keratinocyte cancers, Mediterranean diet, melanoma

Introduction

Skin cancers are the most common cancers worldwide (1), and their incidence has been rising over the past decades (2–4). These cancers include cutaneous malignant melanoma, the most lethal type, resulting in 55,000 skin cancer–related deaths globally in 2012 (1, 5), and keratinocyte cancers, namely, basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC), which are associated with dramatic impacts on quality of life and health care costs (6, 7). Exposure to UV radiation is the major environmental risk factor for skin cancers (8) and currently the sole factor on which prevention can be based. Other risk

The E3N cohort from the French National Institute of Health and Medical Research (Inserm) was supported by the Mutuelle Générale de l'Education Nationale, the Gustave Roussy Institute, and the French League against Cancer (LNCC). YM-S, IC, and MAR were supported by research scholarships from the Paris Ile-de-France region, the French Ministry of Research, and the French National Cancer Institute, respectively.

This study is listed at clinicaltrials.gov as NCT03285230.

Supplemental Tables 1–4 and Supplemental Figure 1 are available from the "Supplementary data" link in the online posting of the article and from the same link in the online table of contents at https://academic.oup.com/ajcn/.

Address correspondence to MK (e-mail: marina.kvaskoff@gustaveroussy.fr).

Abbreviations used: BCC, basal cell carcinoma; E3N, Etude Epidemiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MD, Mediterranean diet; SCC, squamous cell carcinoma; SPF, sun protection factor.

Received February 26, 2019. Accepted for publication July 9, 2019.

First published online August 6, 2019; doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz173.

 Copyright © American Society for Nutrition 2019. All rights reserved.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

factors include pigmentary traits and family history of skin cancer (9).

An antioxidant-rich diet has been proposed to prevent skin cancer (10, 11). UV radiation was shown to generate free radicals that can induce premature skin aging and cutaneous carcinogenesis (12, 13), and experimental studies suggested that antioxidants, such as β-carotene and vitamins A, C, and E, could alleviate the UV-induced oxidative damage to the skin and act as chemopreventive agents for skin cancer (10, 13–16). Unfortunately, epidemiologic studies yielded inconsistent findings: while some investigations reported a lower skin cancer risk associated with intakes of fruit and vegetables (17, 18), which are known to be the main sources of dietary antioxidants, other studies reported no association (19, 20).

However, foods and nutrients are not consumed alone but as part of an overall diet, and exploring overall dietary patterns has been suggested to improve assessment of the diet–disease association compared with the single-nutrient approach, especially as components of these patterns may interact synergistically. In this context, the Mediterranean dietary pattern has been particularly investigated over recent years in relation to common chronic diseases (21), including cancer (22). The Mediterranean diet (MD) is characterized by a high consumption of plant foods, such as fruit, vegetables, cereals, and legumes, and of wine and olive oil, which are rich in polyphenols and other bioactive molecules with powerful antioxidant and anti-inflammatory properties (23). To date, only 1 study has explored the association between adherence to the MD and melanoma risk and highlighted an inverse association restricted to women with a moderate MD score (5, 6) and to those aged <50 y (24). However, this study was retrospective with a limited sample size, and associations with other skin cancer types could not be investigated. Therefore, we sought to examine the relations between adherence to the MD and the risk of skin cancer, including melanoma, BCC, and SCC, in a prospective cohort of 67,322 women with 15 y of follow-up.

Subjects and Methods

E3N cohort

E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) is an ongoing prospective cohort involving 98,995 women born in 1925–1950 and affiliated with a national health plan covering workers from the French National Education System (25). Women were enrolled in 1990 after returning a baseline self-administered questionnaire on lifestyle and medical history along with informed and signed consent. Participants then completed biennial follow-up questionnaires. The average response rate for each follow-up questionnaire was 83%. The E3N cohort received ethical approval from the French National Commission for Data Protection and Privacy (Commission Nationale Informatique et Libertés).

Identification of incident skin cancer cases

In each follow-up questionnaire, women were invited to report skin cancer events, which were then investigated and validated by requesting the contact details of the participants' physicians and permission to contact them to retrieve histologic records. Skin cancer events were mostly confirmed through pathology reports for 95% of cases (melanoma: 95%; BCC: 94%; SCC: 95%). A small proportion of cancer events was obtained from insurance files and death certificates. In the absence of a pathology report, 4% of cases were ascertained through confirmation from the women's physicians; 1% was self-reported. In the present study, we considered both invasive and *in situ* skin cancer cases, which represent 87% and 13% of cases, respectively.

Data collection

Diet.

In 1993, dietary data were collected via a self-administered food questionnaire assessing consumption of 208 food items. The questionnaire included quantitative questions with a booklet of photographs to facilitate estimation of portion sizes and frequency of consumption, as well as qualitative questions on food groups. Estimated individual nutrient intakes were obtained using a food-composition table derived from the updated French national database (26). The questionnaire was validated using twelve 24-h recalls carried out monthly as the reference, and its reproducibility was tested after 1 y (27). For the food groups included in this study, the correlation coefficients ranged from 0.40 to 0.75 for reproducibility and from 0.25 to 0.67 for validity (27).

MD.

A score of adherence to the MD was measured using 9 key components of the MD as proposed by Trichopoulou et al. (21) in 1995, which includes intakes of fruit, vegetables, legumes, cereal products, lipids (ratio of monounsaturated to saturated lipids), fish, dairy products, meat products, and alcohol. Because olive oil is the main source of monounsaturated fat in the Greek diet, the original MD score used the monounsaturated-to-saturated lipid ratio (23). However, because in the French diet the main sources of monounsaturated fatty acids are pork and poultry, we used a revised version of the score in which the lipid ratio was replaced by olive oil intake (28). Values of 0 or 1 were assigned to each of 9 components, using the medians of intake among participants (except for olive oil and alcohol) as cut-off values: for components frequently consumed in the MD (fruit, vegetables, legumes, cereal products, and fish), participants were assigned a value of 1 for intakes above the median and a value of 0 otherwise. For components traditionally less consumed in the MD (dairy and meat products), a value of 0 was assigned for intakes above the median and a value of 1 otherwise. For alcohol, a value of 1 was given to women consuming a moderate amount of alcohol (5–25 g/d) and a value of 0 otherwise. The scoring for olive oil was modified because of the large proportion of nonconsumers in our population (~60%): a value of 1 was assigned to consumers and of 0 to nonconsumers. Therefore, the sum of values for each component could take values from 0 (no adherence) to 9 points (maximum adherence). The MD score was further classified into approximate tertiles to reflect low (0–3), medium (4, 5), or high (6–9) adherence to the MD to achieve 3 categories with a similar number of participants in each group, as reported previously (22).

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

Skin cancer risk factors.

Data on pigmentary traits, such as skin sensitivity to the sun (high, moderate, low), number of nevi and of freckles (very many, many, few/none), skin (very fair, fair, medium, dark, very dark) and hair color (red, blond, light brown, dark brown, black), and education (<12, 12–15, ≥15 y), were collected through questionnaire at inclusion. Family history of skin cancer was collected in 2000. To estimate average levels of residential sun exposure during childhood and adulthood, we linked data on county of birth and of residence at baseline to a database containing mean daily UV radiation doses in French counties provided by the Joint Research Center of the European Commission (29).

Other factors.

Height was collected at baseline and in the 1994, 2000, 2002, and 2005 questionnaires, and self-reported weight and smoking status (nonsmoker, former, or current smoker) were available in each questionnaire. BMI was calculated at each time point by dividing weight (kilograms) by height (squared meters) (<18.5, 18.5–24.9, 25–30, >30 kg/m^2). In this study, because mean BMI was stable across questionnaires, we only considered BMI at baseline in the adjustment models. Baseline physical activity was assessed in metabolic equivalents of task (hours per week, assessed in tertiles) using data on time spent walking, biking, swimming, playing tennis, or fitness exercising in a typical week over the past year. Each questionnaire inquired about history of health screening tests, and we have used number of screening tests since the last questionnaire (mammography, Pap smear, and colonoscopy) as a proxy for frequency of health screening.

Study population

Women contributed person-time from the return date of the dietary questionnaire until the date of skin cancer or any other cancer diagnosis, date of last completed questionnaire, or date of end of follow-up (June 2008), whichever occurred first. From the population of 98,995 women, we excluded women who did not return the dietary questionnaire sent in 1993 (n = 29,891), those with a prevalent cancer at baseline in 1993 (n = 421), and those with extreme energy intake values (<1st and >99th percentiles of the distribution) (n = 1351), leaving a final sample of 67,322 women.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SAS package (version 9.4; SAS Institute). As previously published in this study population (30–32), the primary outcome of this research was the overall risk of skin cancer, and the secondary outcome variables were the risks of cutaneous melanoma, BCC, and SCC. We estimated HRs and 95% CIs for the association between MD score and skin cancer risk using Cox proportional hazards regression models with age as the time scale. The proportional hazards assumption was tested using Schoenfeld residuals (33) and was satisfied. We first assessed MD score in a categorical approach (i.e., low, medium, and high), then through a continuous approach (1-point increments in score). The lowest MD score (0–3) was used as the reference category in the models. Tests for linear trend were performed using an ordinal variable across MD score tertiles. Primary models were adjusted for age and stratified by birth cohort (in 5-y categories) to consider a possible cohort effect (model 1) (34–36), then also adjusted for pigmentary traits, family history of skin cancer (yes, no), levels of residential sun exposure in childhood and at baseline (tertiles), and energy intake (g/d, continuous) (model 2). Model 3 was further adjusted for BMI, physical activity, smoking status (nonsmoker, former, or current smoker), education (<12, 12–15, ≥15 y), and coffee intake (g/d, tertiles). BMI, smoking status, education, physical activity, and coffee intake are several lifestyle factors that may be associated with a healthy diet, particularly with the MD, and thereby may act as confounders of the association between MD score and skin cancer risk. Previous studies have shown an association between these factors and melanoma risk (37–40). In particular, we showed that coffee, but not tea, was associated with a reduced melanoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) cohort study (41). To exclude potential residual confounding by these lifestyle factors, we thus took these variables into account in the analyses (37–40). We analyzed melanoma risk according to anatomic site and histologic subtype using competing-risk models with the cause-specific hazards approach. For these analyses, we excluded cases with missing information on anatomic site (n = 22) or histologic subtype (n = 22). Tests for heterogeneity were performed to compare estimates over strata using Wald χ^2 tests (42). We also assessed associations between single dietary components of the MD and skin cancer risk. We performed sensitivity analyses by replacing olive oil in the MD score by the ratio of mono/polyunsaturated to saturated lipids to compare our revised version of the MD score with previous versions (22, 43). Because alcohol intake has been positively associated with skin cancer risk in recent meta-analyses (44, 45), and as wine is likely the most consumed alcoholic beverage in the Mediterranean region, we performed sensitivity analyses by *1*) excluding the alcohol component from the MD score, and *2*) replacing alcohol with wine in the MD score.

To explore the hypothesis that the association between MD score and skin cancer risk is explained by sun exposure behaviors, we examined the associations between behavioral sun exposure and MD score in the controls of E3N-SunExp, a case-control study nested in E3N including 1558 skin cancer cases and 3647 matched controls (matched on age, county of birth, education, and length of follow-up in the cohort) in whom we collected detailed information on the participants' residential and recreational UV exposure over lifetime (31). We used age-adjusted logistic regression models, excluding 352 participants with missing data on diet. We evaluated potential effect modification by relevant factors using Wald tests. Values were missing in <5% of observations for all adjustment variables and were imputed to the median or modal categories in our population. All statistical tests were 2-sided, and significance was set at the 0.05 level.

Results

From 1993 to 2008, 404 melanoma, 1367 BCC, and 232 SCC cases were ascertained among the 67,332 included women. The MD score distribution was as follows: low (31%), medium (46%), and high (23%). Participants with a high MD score were slightly

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

older and more likely to have medium/dark skin, as well as higher levels of residential sun exposure, education, and physical activity than those with a low MD score (**Table 1**). However, they were less likely to be overweight/obese or smokers. As expected, participants with a high MD score were more likely to have high intakes of fruit, vegetables, legumes, cereal products, fish, and olive oil; a higher ratio of unsaturated to saturated lipids; and lower intakes of dairy and meat products (**Supplementary Table 1**).

Score of adherence to the MD was associated with lower skin cancer risk in the fully adjusted model (HR: 0.83; 95% CI: 0.73, 0.93 for high compared with low, $P_{trend} = 0.001$; HR: 0.97; 95% CI: 0.94, 0.99 per unit increase in MD score) (**Table 2**). When considering skin cancer type, adherence to the MD was inversely and linearly associated with risks of melanoma (HR: 0.72; 95% CI: 0.54, 0.96 for high compared with low, $P_{trend} = 0.02$) and BCC (HR: 0.77; 95% CI: 0.66, 0.90, $P_{trend} = 0.0006$; HR: 0.96; 95% CI: 0.93, 0.99 per unit increase). However, we found no association between MD score and SCC risk (HR: 1.08; 95% CI: 0.75, 1.55 for high compared with low, $P_{trend} = 0.68$), although we detected no heterogeneity across skin cancer types ($P_{heterogeneity} = 0.23$). The results did not substantially change throughout the 3 models tested.

When assessing the relations between single dietary components in the MD score and skin cancer risk, we found an inverse association between the score associated with vegetable intake and overall skin cancer risk (HR: 0.90; 95% CI: 0.81, 0.97); however, other components of the MD score were not associated with skin cancer risk (**Table 3**).

In stratified analyses according to body site and histologic type of melanoma, associations seemed stronger for melanoma on the trunk and upper limbs and for superficial spreading melanoma. However, we detected no heterogeneity across subtypes ($P_{heterogeneity} = 0.23$) or sites ($P_{heterogeneity} = 0.60$) (**Table 4**).

Stratified analyses showed no substantial difference in the association between MD score and skin cancer risk across categories of selected factors (**Supplementary Table 2**). Results remained similar when considering the previous version of the MD score that considers the ratio of unsaturated to saturated lipids instead of olive oil (22, 43) (**Supplementary Table 3**). In a sensitivity analysis excluding the alcohol component from the MD score, we observed little changes in the results by 1-unit increment and in the associations between MD score and skin cancer risk overall and BCC risk (data not tabulated). However, the inverse association with melanoma was no longer statistically significant (HR: 0.82; 95% CI: 0.62, 1.09 for high compared with low, $P_{trend} = 0.20$). We had the same observations in another sensitivity analysis in which we replaced alcohol with wine consumption: the results were not substantially modified, except for melanoma, for which the association was no longer statistically significant (HR: 0.89; 95% CI: 0.69, 1.19 for high compared with low, $P_{trend} = 0.51$). Finally, results were unchanged when associations between MD score and skin cancer risk were also adjusted for health screening (data not tabulated).

When investigating the potential associations between behavioral sun exposure and MD score among the controls of E3N-SunExp, we found that sunscreen use after age 25 y was positively associated with a higher score of adherence to the MD [sunscreen use with sun protection factor (SPF) 8: OR: 1.23; 95% CI: 0.87, 1.75; SPF 8–15: OR: 1.22; 95% CI: 0.96, 1.62; SPF 15–30: OR: 1.23; 95% CI: 0.98, 1.56; SPF >30: OR: 1.64; 95% CI: 1.27, 2.12 compared with no sunscreen; $P_{trend} = 0.05$]. However, other UV exposure factors, such as number of sunburns since age 25 y, reapplication of sunscreen, tanning bed use, and lifetime hours of total, residential, or recreational sun exposure, were not associated with the MD score (**Supplementary Table 4**).

Discussion

In this large prospective cohort of women, we found that a high score of adherence to the MD was associated with a lower skin cancer risk, particularly of melanoma and BCC. However, single components of the MD were generally not associated with skin cancer risk, except for vegetable intake, which was inversely associated with overall skin cancer risk. To our knowledge, this study is the first investigation to prospectively examine associations between the MD pattern and skin cancer risk.

Previous studies have suggested a protective effect of the MD on health and longevity (21, 23). A recent meta-analysis including 4 million subjects suggested a beneficial effect of the MD on the occurrence of several chronic diseases, including cancer (28). However, while numerous investigations explored associations between single components of the MD and skin cancer risk (17, 20, 46), few explored the MD pattern: only 1 Italian case-control study is available on melanoma (24). The latter study showed no overall association between MD score and melanoma risk; however, there was an inverse association in women with a moderate score (5, 6) and in those aged <50 y. In contrast, we found no evidence of effect modification by age or birth cohort in our study. Differences compared with our results may be explained by a relatively small population in the Italian study (205 cases/400 controls) and by the difference in the age structure of our study populations: the Italian study included a majority of women aged <60 y (mean: 53 y), whereas E3N women were aged 40–65 y in 1990 and thus 58–83 y at the end of follow-up (mean: 65 y). The authors also mentioned that residual confounding may have occurred because of a lack of information on several factors (nevi/freckling, family history of skin cancer, smoking, physical activity).

Another Italian case-control study explored single components of the MD pattern and has shown a lower melanoma risk associated with the use of fresh herbs and high intakes of fruit, carrots, cruciferous and dark-green vegetables, and fish (47). Two case-control studies also reported associations with single components of the MD: intake of cereal products was inversely associated with BCC risk in Italy (20), and fish, cereal products, fruit, and vegetable intakes were also inversely associated with melanoma risk in the United States (17). These results are consistent with our findings of a lower overall skin cancer risk associated with vegetable intake.

Several potential mechanisms could explain a lower risk of skin cancer in relation to the MD pattern. First, in our study, a high MD score was associated with high intakes of antioxidant nutrients, such as β-carotene, retinol, and vitamins C and E, and with high intakes of folate, vitamin D, and coffee. A high MD score has also been reported to be associated with

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

TABLE 1 Baseline characteristics of study subjects according to score of adherence to the MD, E3N cohort ($N = 67,332$)[1]

Characteristic	Score of adherence to the MD			*P* value[2]
	Low (0–3)	Medium (4–5)	High (6–9)	
Total	20,879 (31.0)	30,709 (45.6)	15,744 (23.4)	
Age at baseline, y	52.4 ± 6.6	52.8 ± 6.6	53.2 ± 6.6	<0.0001
Skin sensitivity to the sun				
High	6047 (29.0)	8620 (28.1)	4133 (26.2)	
Moderate	10,268 (49.2)	15,168 (49.4)	8060 (51.2)	
Low	4564 (21.8)	6921 (22.5)	3551 (22.6)	<0.0001
Skin color				
Very fair/fair	12,654 (60.6)	18,210 (59.3)	9140 (58.1)	
Medium/dark/very dark	8225 (39.4)	12,499 (40.7)	6604 (41.9)	<0.0001
Hair color				
Red	344 (1.6)	493 (1.6)	260 (1.6)	
Blond	2095 (10.1)	3043 (9.9)	1588 (10.2)	
Light brown	12,663 (60.6)	18,522 (60.3)	9410 (59.7)	
Dark brown/black	5777 (27.7)	8651 (28.2)	4486 (28.5)	0.67
Number of nevi				
Very many	2275 (10.9)	3302 (10.8)	1674 (10.6)	
Many	9096 (43.6)	13,269 (43.2)	6857 (43.6)	
A few/none	9508 (45.5)	14,138 (46.0)	7213 (45.8)	0.78
Number of freckles				
Very many	1053 (5.0)	1545 (5.0)	818 (5.2)	
Many	5889 (28.3)	8907 (29.0)	4621 (29.4)	
A few	4956 (23.7)	7522 (24.5)	3864 (24.5)	
None	8981 (43.0)	12,735 (41.5)	6441 (40.9)	0.002
Family history of skin cancer				
No	20,664 (98.9)	30,374 (98.9)	15,563 (98.8)	
Yes	215 (1.1)	335 (1.1)	181 (1.2)	0.54
Level of residential sun exposure at birth, kJ/m^2	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.2	2.6 ± 0.2	<0.0001
Level of residential sun exposure at baseline, kJ/m^2	2.5 ± 0.3	2.6 ± 0.3	2.6 ± 0.3	<0.0001
Education level, y				
<12	3201 (15.3)	4168 (13.6)	2034 (12.9)	
12–15	10,665 (51.1)	15,695 (51.1)	7956 (50.6)	
≥15	7013 (33.6)	10,846 (35.3)	5754 (36.5)	<0.0001
BMI, kg/m^2				
<18.5	3030 (14.5)	4472 (14.5)	2299 (14.6)	
18.5–24	13,350 (63.9)	19,773 (64.4)	10,398 (66.0)	
25–29	3632 (17.4)	5223 (17.0)	2567 (16.3)	
≥30	867 (4.2)	1241 (4.0)	480 (3.1)	<0.0001
Smoking status				
Nonsmoker	12,457 (59.6)	17,885 (58.2)	8989 (57.1)	
Former smoker	6209 (29.8)	9727 (31.7)	5297 (33.6)	
Current smoker	2213 (10.60)	3097 (10.1)	1458 (9.3)	<0.0001
Physical activity level, METs-h/wk				
Tertile 1 (≤27.3)	7886 (37.7)	9883 (32.2)	4307 (27.4)	
Tertile 2 (27.4–50.8)	6677 (32.0)	10,156 (33.1)	5231 (33.2)	
Tertile 3 (>50.8)	6316 (30.3)	10,670 (34.7)	6206 (39.4)	<0.0001

[1] Values are presented as *n* (%) or mean ± SD. E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MD, Mediterranean diet; METs, metabolic equivalents of task.

[2] Values were estimated using χ^2 tests for categorical variables and ANOVA tests for continuous variables.

higher total antioxidant capacity from diet (48) and higher circulating levels of antioxidants (49). Experimental studies have shown that dietary intakes of antioxidants reduce oxidative DNA damage and increase the skin's ability to neutralize free radicals, thereby contributing to alleviate skin photodamage (50, 51). Epidemiological studies have shown that diets rich in carotenoids; vitamins A, C, and E; polyphenols; and flavones may lower melanoma risk (45–48). Furthermore, we observed that a higher MD score was associated with low intakes of saturated fat (known as proinflammatory) and high intakes of mono- and polyunsaturated fats, and omega-3 polyunsaturated fatty acids are known to be associated with lower inflammation levels (52, 53). Results from observational studies indeed suggested that a greater adherence to the MD was associated with a reduction in various inflammatory factors such as C-reactive protein and IL-6 (54) and that the MD has anti-inflammatory effects (55). Chronic inflammation is linked to the development and progression of multiple cancers, including of the skin (56), and anti-inflammatory nutrients may have a beneficial influence on skin cancer risk (57–59).

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

TABLE 2 HRs and 95% CIs for score of adherence to the MD in relation to incident skin cancer risk, E3N cohort ($N = 67,332$)[1]

	Score of adherence to the MD				
	Low (0–3) HR (95% CI)	Medium (4–5) HR (95% CI)	High (6–9) HR (95% CI)	*P*-trend	Per 1-unit increment in MD score HR (95% CI)
Skin cancer ($n = 2174$)[2]					
Number of cases	716	970	488		
Model 1[3]	1 [Reference]	0.91 (0.82, 1.00)	0.87 (0.77, 0.97)	0.01	0.98 (0.95, 1.01)
Model 2[4]	1 [Reference]	0.90 (0.81, 0.99)	0.84 (0.75, 0.95)	0.004	0.97 (0.95, 1.00)
Model 3[5]	1 [Reference]	0.89 (0.81, 0.98)	0.83 (0.73, 0.93)	0.001	0.97 (0.94, 0.99)
Melanoma ($n = 404$)					
Number of cases	141	185	78		
Model 1[3]	1 [Reference]	0.89 (0.71, 1.10)	0.72 (0.55, 0.95)	0.02	0.95 (0.89, 1.01)
Model 2[4]	1 [Reference]	0.90 (0.72, 1.13)	0.74 (0.56, 0.98)	0.04	0.95 (0.89, 1.02)
Model 3[5]	1 [Reference]	0.89 (0.71, 1.11)	0.72 (0.54, 0.96)	0.02	0.95 (0.89, 1.01)
BCC ($n = 1367$)					
Number of cases	460	608	299		
Model 1[3]	1 [Reference]	0.89 (0.79, 1.00)	0.83 (0.72, 0.96)	0.009	0.97 (0.94, 1.01)
Model 2[4]	1 [Reference]	0.87 (0.77, 0.98)	0.79 (0.68, 0.92)	0.001	0.96 (0.93, 1.00)
Model 3[5]	1 [Reference]	0.86 (0.76, 0.97)	0.77 (0.66, 0.90)	0.0006	0.96 (0.93, 0.99)
SCC ($n = 232$)					
Number of cases	68	104	60		
Model 1[3]	1 [Reference]	1.01 (0.74, 1.37)	1.09 (0.77, 1.54)	0.63	1.05 (0.96, 1.13)
Model 2[4]	1 [Reference]	1.02 (0.75, 1.39)	1.12 (0.78, 1.60)	0.55	1.05 (0.97, 1.15)
Model 3[5]	1 [Reference]	1.01 (0.74, 1.37)	1.08 (0.75, 1.55)	0.68	1.05 (0.96, 1.14)

[1] Values were estimated with the use of Cox proportional hazards models. BCC, basal cell carcinoma; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MD, Mediterranean diet; METs, metabolic equivalent of task; SCC, squamous cell carcinoma.

[2] A total of 171 participants with unknown skin cancer types.

[3] Adjusted for age (timescale) and stratified by birth cohort (1925–1930, 1930–1935, 1935–1940, 1940–1945, 1945–1950).

[4] Also adjusted for skin sensitivity to sun exposure (high, moderate, low), number of nevi (very many, many, few/none), number of freckles (very many, many, few, none), skin color (very fair/fair, medium/dark/very dark), hair color (red, blond, light brown, dark brown, black), family history of skin cancer (yes, no), levels of residential sun exposure at birth and at baseline (tertiles), and energy intake (continuous).

[5] Also adjusted for BMI (<18.5, 18.5–24, 25–30, >30 kg/m^2), physical activity (METs-h per week, assessed in tertiles), smoking status (nonsmoker, former, or current smoker), education level (<12, 12–15, ≥15 y), and coffee intake (tertiles). Tests for heterogeneity using the *Q* test were performed to compare estimates over strata. $P_{heterogeneity}$ across skin cancer types was 0.23.

While we found inverse linear associations between the MD score and melanoma and BCC risks, there was no association with SCC risk in our study. However, given the absence of heterogeneity in estimates across skin cancer types, this may be explained by the lower number of SCC cases in our population. It is also possible that SCC develops through different pathways than other skin cancer types. Generally, melanoma and BCC have similar associations with regard to potential risk factors, and SCC seems to be sensitive to a different risk factor profile. For example, melanoma and BCC are known to be associated with childhood and intermittent sun exposure (60), while SCC is more determined by cumulative chronic sun exposure (61, 62). Number of nevi is associated with melanoma and BCC but not with SCC (63), and while smoking is inversely associated with melanoma and BCC, it is positively associated with SCC risk (64). It is thus plausible that the MD affects melanoma and BCC but not SCC. Further studies are needed to investigate this hypothesis.

We also found no association between single components of the MD score and skin cancer risk, except for vegetable intake and skin cancer, which could be because food items may have small individual effects that are visible only as part of an overall dietary pattern, when cumulative and synergistic effects of multiple foods are being considered. Indeed, it has been suggested that biological interactions between different dietary components may be difficult to detect when studying single food items (65). When we excluded the alcohol component from the MD score or replaced alcohol with wine consumption in the score, we observed that the association with melanoma had lost statistical significance. This can be explained by the fact that alcohol consumption is inversely associated with melanoma risk in our study population (66), which is likely due to the fact that women in the cohort are moderate drinkers (median alcohol intake: 7.9 g/d) and mostly consume wine, 2 characteristics associated with the MD and considered a healthy pattern in the score.

Our study has several limitations that should be considered in the interpretation of our findings. Dietary intakes and potential confounding factors were self-reported, and some degree of misclassification cannot be excluded. However, such misclassification is likely to be nondifferential because dietary factors were collected prior to skin cancer diagnosis and thus to only reduce the study power. We estimated the MD score through a single baseline dietary assessment, which could not consider dietary changes during follow-up. In addition, it could be hypothesized that participants with a higher adherence to the MD use the medical care system or perform health screening tests more frequently and thus are more likely to be health-conscious and have their pigmented lesions removed. However, our results were similar after adjustment for health screening tests, suggesting that our findings are not mainly explained by

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

TABLE 3 Adjusted HRs and 95% CIs for intake of dietary components of the MD score in relation to incident skin cancer risk, E3N cohort ($N = 67,332$)[1]

MD score component	Skin cancer HR (95% CI)[2]	Melanoma HR (95% CI)[2]	BCC HR (95% CI)[2]	SCC HR (95% CI)[2]
Fruit				
0	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1	1.02 (0.94, 1.12)	1.12 (0.91, 1.37)	1.00 (0.90, 1.12)	1.06 (0.81, 1.38)
Vegetables				
0	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1	0.90 (0.81, 0.97)	0.87 (0.71, 1.06)	0.91 (0.82, 1.02)	0.82 (0.62, 1.07)
Legumes				
0	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1	0.93 (0.85, 1.01)	0.93 (0.76, 1.15)	0.89 (0.80, 1.00)	1.04 (0.79, 1.37)
Cereals				
0	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1	0.96 (0.87, 1.06)	0.88 (0.70, 1.11)	1.01 (0.90, 1.15)	0.90 (0.67, 1.20)
Fish products				
0	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1	1.02 (0.93, 1.11)	1.12 (0.91, 1.37)	0.98 (0.88, 1.10)	1.09 (0.83, 1.42)
Dairy products				
0	1.05 (0.97, 1.15)	1.11 (0.91, 1.35)	1.09 (0.97, 1.21)	0.93 (0.72, 1.21)
1	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Meat products				
0	1.05 (0.96, 1.15)[1]	1.07 (0.87, 1.31)	1.07 (0.96, 1.20)	0.77 (0.59, 1.02)
1	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Olive oil				
0	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1	1.04 (0.95, 1.13)	0.91 (0.74, 1.11)	1.03 (0.92, 1.15)	1.29 (0.98, 1.67)
Alcohol				
0	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1	0.98 (0.90, 1.06)	0.89 (0.73, 1.09)	0.99 (0.88, 1.10)	0.99 (0.76, 1.28)
Wine				
0	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
1	1.05 (0.96, 1.15)	1.06 (0.86, 1.30)	1.03 (0.92, 1.16)	1.03 (0.78, 1.35)

[1] Values were estimated with the use of Cox proportional hazards models. BCC, basal cell carcinoma; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MD, Mediterranean diet; METs, metabolic equivalents of task; SCC, squamous cell carcinoma.

[2] Stratified by birth cohort (1925–1930, 1930–1935, 1935–1940, 1940–1945, 1945–1950) and adjusted for age, skin sensitivity to sun exposure (high, moderate, low), number of nevi (very many, many, few/none), number of freckles (very many, many, few, none), skin color (very fair/fair, medium/dark/very dark), hair color (red, blond, light brown, dark brown, black), family history of skin cancer (yes, no), levels of residential sun exposure at birth and at baseline (tertiles), BMI (<18.5, 18.5–24, 25–30, >30 kg/m^2), physical activity (METs-h per week, assessed in tertiles), smoking status (nonsmoker, former, or current smoker), education level (<12, 12–15, ≥15 y), and energy intake (g/d, continuous), coffee intake (g/d, tertiles), and also adjusted for other dietary components of the MD score listed in the table.

better health screening in women with a higher MD score. Future studies should investigate more specifically if skin examinations have an impact on these associations. Also, participants with a high MD score were more likely to be educated and physically active and less likely to be overweight/obese or smokers than those with a low MD score, which could suggest a bias related to socioeconomic factors. However, it should be noted that we found no effect modification by education level, smoking status, or physical activity on the relation between MD score and skin cancer risk. Finally, we cannot rule out residual confounding because data on confounding factors such as eye color and UV exposure were unavailable or incomplete in the cohort. Regarding UV exposure in particular, we had data only on UV exposure based on residence, which is an incomplete evaluation of total UV exposure. It could be hypothesized that our findings are explained by an association between the MD pattern and sun-protective behaviors. However, while our sensitivity analysis showed that women with a higher MD score were more likely to use sunscreen with a high SPF, it should be noted that sunscreen use was previously associated with a higher skin cancer risk in this population (31)—which has been observed in other populations around the world and has been explained by the "sunscreen abuse" hypothesis (use of sunscreen with the intention to tan). Therefore, these results do not support the hypothesis that the inverse association between MD score and skin cancer risk is explained by healthier sun exposure behaviors in participants with a higher MD score. Ideally, future studies should investigate the potential impact of UV exposure on these associations using prospectively collected data on sun exposure to deepen our understanding of these associations. Despite these limitations, the present study has several strengths, including its prospective design, large sample size, long duration of follow-up, and use of a validated dietary score. Skin cancer cases were confirmed through pathology reports, and dietary intakes were assessed from a validated questionnaire.

In conclusion, in this large prospective cohort of French women, adherence to the MD was linearly associated with a decreased risk of skin cancer, particularly of melanoma and

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

TABLE 4 HRs and 95% CIs for the associations between score of adherence to the MD and melanoma risk according to body site and histologic type of melanoma, E3N cohort ($N = 67,332$)[1]

Characteristic	Number of cases	Score of adherence to the MD			*P*-trend
		Low (0–3) HR (95% CI)	Medium (4–5) HR (95% CI)	High (6–9) HR (95% CI)	
Melanoma body site					
Head and neck	44	1 [Reference]	0.79 (0.41, 1.52)	0.52 (0.21, 1.29)	0.15
Trunk	60	1 [Reference]	0.88 (0.51, 1.51)	0.27 (0.10, 0.71)	0.01
Upper limbs	84	1 [Reference]	0.69 (0.43, 1.11)	0.48 (0.25, 0.92)	0.02
Lower limbs	194	1 [Reference]	0.98 (0.70, 1.37)	1.00 (0.67, 1.49)	0.93
Melanoma histologic type					
SSM	256	1 [Reference]	0.94 (0.71, 1.24)	0.71 (0.50, 1.02)	0.07
NM	12	1 [Reference]	0.12 (0.02, 1.06)	1.70 (0.47, 6.08)	0.65
LM	37	1 [Reference]	0.72 (0.35, 1.48)	0.52 (0.19, 1.37)	0.16
ALM	17	1 [Reference]	1.52 (0.46, 5.01)	1.24 (0.30, 5.22)	0.75
Other	60	1 [Reference]	0.76 (0.43, 1.33)	0.69 (0.33, 1.45)	0.28

[1]Competing-risk models were adjusted for age (time scale) and stratified by birth cohort (1925–1930, 1930–1935, 1935–1940, 1940–1945, 1945–1950) and also adjusted for skin sensitivity to sun exposure (high, moderate, low), number of nevi (very many, many, few/none), number of freckles (very many, many, few, none), skin color (very fair/fair, medium/dark/very dark), hair color (red, blond, light brown, dark brown, black), family history of skin cancer (yes, no), levels of residential sun exposure at birth and at baseline (tertiles), BMI (<18.5, 18.5–24, 25–30, >30 kg/m^2), physical activity (METs-h per week, assessed in tertiles), smoking status (nonsmoker, former, or current smoker), education level (<12, 12–15, ≥15 y), energy intake (g/d, continuous), and coffee intake (g/d, tertiles). $n = 22$ Melanoma cases with missing histologic type were excluded for subtype-specific analyses, and $n = 22$ melanoma cases with missing location were excluded for site-specific analyses. Tests for heterogeneity using the *Q* test were performed to compare estimates over strata. $P_{heterogeneity}$ across melanoma subtypes and sites were 0.23 and 0.60, respectively. ALM, acro-lentiginous melanoma; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; LMM, lentigo maligna melanoma; MD, Mediterranean diet; METs, metabolic equivalents of task; NM, nodular melanoma; SSM, superficial spreading melanoma.

BCC. Although these findings cannot be extrapolated to men or the general population, they support the hypothesis that a high level of adherence to the MD may confer protection against skin cancer. If confirmed in future research, these findings may have important public health implications in primary prevention of skin cancer.

We are thank all members of the E3N study group, particularly Rafika Chaït, Marie Fangon, Pascale Gerbouin-Rérolle, Sofiane Harizi, Lyan Hoang, Anita Kowal, Camille Laplanche, and Maxime Valdenaire, for their technical assistance.

The authors' contributions were as follows—MK conceived and designed the study; YM-S performed the statistical analysis and drafted the manuscript; YM-S, IC, MAR, IS, FRM, AT, M-CB-R, and MK: contributed to the interpretation of data discussed in the manuscript, critically revised the manuscript, and approved its final version. MK is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors read and approved the final manuscript. None of the authors declared a conflict of interest.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:E359–386.
2. de Vries E, Bray FI, Coebergh JWW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. Int J Cancer 2003;107:119–26.
3. Urbach F. Incidence of nonmelanoma skin cancer. Dermatol Clin 1991;9:751–5.
4. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol 2012;166:1069–80.
5. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. N Engl J Med 2006;355:51–65.
6. Guy GP, Ekwueme DU. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer. PharmacoEconomics 2011;29:863–74.
7. Joseph AK, Mark TL, Mueller C. The period prevalence and costs of treating nonmelanoma skin cancers in patients over 65 years of age covered by medicare. Dermatol Surg 2001;27:955–9.
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer 2005;41:45–60.
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer 2005;41:2040–59.
10. Payette MJ, Whalen J, Grant-Kels JM. Nutrition and nonmelanoma skin cancers. Clin Dermatol 2010;28:650–62.
11. Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and melanoma prevention. Clin Dermatol 2010;28:644–9.
12. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet 1994;344:721–4.
13. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. Int J Dermatol 2004;43:326–35.
14. Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, Margolis R, Blumberg JB, Gilchrest BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. Arch Dermatol 1994;130:1257–61.
15. Katiyar SK, Bergamo BM, Vyalil PK, Elmets CA. Green tea polyphenols: DNA photodamage and photoimmunology. J Photochem Photobiol B 2001;65:109–14.
16. Gupta S, Mukhtar H. Chemoprevention of skin cancer: current status and future prospects. Cancer Metastasis Rev 2002;21:363–80.
17. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry D, Holly EA, Sagebiel RW, Potischman N. Diet and melanoma in a case-control study. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2004;13:1042–51.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

18. Naldi L, Gallus S, Tavani A, Imberti GL, La Vecchia C; Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology. Risk of melanoma and vitamin A, coffee and alcohol: a case-control study from Italy. Eur J Cancer Prev 2004;13:503–8.
19. George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, Schatzkin A, Hollenbeck A, Subar AF. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr 2009;89:347–53.
20. Davies TW, Treasure FP, Welch AA, Day NE. Diet and basal cell skin cancer: results from the EPIC-Norfolk cohort. Br J Dermatol 2002;146:1017–22.
21. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D. Diet and overall survival in elderly people. BMJ 1995;311:1457–60.
22. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. Br J Cancer 2011;104:1493–9.
23. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003;348:2599–608.
24. Malagoli C, Malavolti M, Agnoli C, Crespi CM, Fiorentini C, Farnetani F, Longo C, Ricci C, Albertini G, Lanzoni A, et al. Diet quality and risk of melanoma in an Italian population. J Nutr 2015;145: 1800–7.
25. Clavel-Chapelon F; E3N Study Group. Cohort profile: the French E3N Cohort Study. Int J Epidemiol 2015;44:801–9.
26. Favier J, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire Général des Aliments. Table de composition (General repertory of foods. Composition tables), Paris. INRA. 1995.
27. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. Int J Epidemiol 1997;26 Suppl 1:S128–136.
28. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. Public Health Nutr 2014;17: 2769–82.
29. Verdebout J. A European satellite-derived UV climatology available for impact studies. Radiat Prot Dosimetry 2004;111:407–11.
30. Farland LV, Lorrain S, Missmer SA, 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;28:1011–9.
31. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Kvaskoff M. Patterns of ultraviolet radiation exposure and skin cancer risk: the E3N-SunExp Study. J Epidemiol 2018;28:27–33.
32. 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 2007;167:2061–5.
33. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. Biometrika 1982;69:239–41.
34. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. Adv Exp Med Biol 2014;810:120–40.
35. Boyle P, Day NE, Magnus K. Mathematical modelling of malignant melanoma trends in Norway, 1953–1978. Am J Epidemiol 1983;118:887–96.
36. Thörn M, Bergström R, Adami HO, Ringborg U. Trends in the incidence of malignant melanoma in Sweden, by anatomic site, 1960–1984. Am J Epidemiol 1990;132:1066–77.
37. Pothiawala S, Qureshi AA, Li Y, Han J. Obesity and the incidence of skin cancer in US Caucasians. Cancer Causes Control 2012;23:717–26.
38. Thompson CA, Zhang Z-F, Arah OA. Competing risk bias to explain the inverse relationship between smoking and malignant melanoma. Eur J Epidemiol 2013;28:557–67.
39. Lee TK, MacArthur AC, Gallagher RP, Elwood MJ. Occupational physical activity and risk of malignant melanoma: the Western Canada Melanoma Study. Melanoma Res 2009;19:260–6.
40. Stensvold I, Jacobsen BK. Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women. Cancer Causes Control 1994;5:401–8.
41. Caini S, Masala G, Saieva C, Kvaskoff M, Savoye I, Sacerdote C, Hemmingsson O, Hammer Bech B, Overvad K, Tjønneland A, et al. Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2017;140:2246–55.
42. Allison PD. Survival analysis using SAS® system: a practical guide. Cary, NC: SAS Institute; 1995.
43. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PH, Schouw YT van der, Boeing H, Hoffmann K, Boffetta P, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. BMJ 2005;330: 991.
44. Rota M, Pasquali E, Bellocco R, Bagnardi V, Scotti L, Islami F, Negri E, Boffetta P, Pelucchi C, Corrao G, et al. Alcohol drinking and cutaneous melanoma risk: a systematic review and dose-risk meta-analysis. Br J Dermatol 2014;170:1021–8.
45. Yen H, Dhana A, Okhovat J-P, Qureshi A, Keum N, Cho E. Alcohol intake and risk of nonmelanoma skin cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. Br J Dermatol 2017;177: 696–707.
46. Yang K, Fung T, Nan H. An epidemiological review of diet and cutaneous malignant melanoma. Cancer Epidemiol Prev Biomark 2018;27(10):1115–22.
47. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D, Alotto M, Pasquini P. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. Int J Epidemiol 2008;37: 1018–29.
48. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. Am J Clin Nutr 2005;82:694–9.
49. Ortner Hadžiabdić M, Vitali Čepo D, Rahelić D, Božikov V. The effect of the Mediterranean diet on serum total antioxidant capacity in obese patients: a randomized controlled trial. J Am Coll Nutr 2016;35: 224–35.
50. Pauling L. Effect of ascorbic acid on incidence of spontaneous mammary tumors and UV-light–induced skin tumors in mice. Am J Clin Nutr 1991;54:1252S–5S.
51. Godic A, Poljšak B, Adamic M, Dahmane R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. Oxid Med Cell Longev 2014;2014:860479.
52. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol 2006;48:677–85.
53. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. Public Health Nutr 2014;17:1689–96.
54. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. J Am Coll Cardiol 2004;44:152–8.
55. Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. Diabetes Metab 2013;39:99–110.
56. Tang L, Wang K. Chronic inflammation in skin malignancies. J Mol Signal 2016;11:2.
57. Ulu A, Harris TR, Morisseau C, Miyabe C, Inoue H, Schuster G, Dong H, Iosif A-M, Liu J-Y, Weiss RH, et al. Anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors in angiotensin-II dependent hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2013;62:285–97.
58. Shahbakhti H, Watson REB, Azurdia RM, Ferreira CZ, Garmyn M, Rhodes LE. Influence of eicosapentaenoic acid, an omega-3 fatty acid, on ultraviolet-B generation of prostaglandin-E2 and proinflammatory cytokines interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in human skin *in vivo*. Photochem Photobiol 2004;80:231–5.
59. Katiyar SK. Silymarin and skin cancer prevention: anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects. Int J Oncol 2005;26:169–76.
60. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. Int J Cancer 1997;73:198–203.
61. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B 2001;63:8–18.
62. Armstrong BK, Kricker A, English DR. Sun exposure and skin cancer. Australas J Dermatol 1997;38 Suppl 1:S1–6.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

63. Wei EX, Li X, Nan H. Extremity nevus count is an independent risk factor for basal cell carcinoma and melanoma, but not squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2019;80:970–8.
64. Pirie K, Beral V, Heath AK, Green J, Reeves GK, Peto R, McBride P, Olsen CM, Green AC. Heterogeneous relationships of squamous and basal cell carcinomas of the skin with smoking: the UK Million Women Study and meta-analysis of prospective studies. Br J Cancer 2018;119:114–20.
65. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Curr Opin Lipidol 2002;13:3–9.
66. Kvaskoff M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M. Cutaneous malignant melanoma and alcoholic beverages intake: a French prospective study. Nouv Dermatol 2007;26:241–2.

Downloaded from https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/110/4/993/5543702 by INSERM user on 13 July 2020

Supplementary Material

Online Supplementary Material for the article entitled: Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women (AJCN-D-19-00188), Mahamat-Saleh, Y

Supplementary Table 1: Food groups and dietary nutrients composing the MD according to categories of score of adherence to the MD, E3N cohort (N=67,332)[1]

	Score of adherence to the Mediterranean diet		
	Low (0–3)	**Medium (4–5)**	**High (6–9)**
Dietary factors (Mean ± SD)[2]			
Retinol (µg/day)	1179.9 ± 1154.3	1249.5 ± 1191.8	1237.2 ± 1148.3
Beta-carotene (µg/day)	3492.7 ± 1646.8	4339.4 ± 1801.4	5088.8 ± 1708.4
Vitamin C (mg/day)	118.6 ± 54.6	147.3 ± 60.2	173.8 ± 60.5
Vitamin E (mg/day)	11.7 ± 4.6	13.3 ± 4.9	14.4 ± 4.8
Vitamin D (µg/day)	2.2 ± 1.0	2.6 ± 1.2	3.0 ± 1.3
Folate (µg/day)	369.7 ± 108.3	429.7 ± 116.6	482.5 ± 114.3
Fruit (g/day)	190.5 ± 145.2	261.3 ± 170.5	325.0 ± 167.2
Vegetables (g/day)	225.0 ± 122.0	283.8 ± 134.6	336.5 ± 126.4
Legumes (g/day)	12.2 ± 16.8	20.2 ± 22.4	29.6 ± 25.1
Cereal products (g/day)	156.7 ± 88.9	193.0 ± 99.1	229.9 ± 97.2
Fish products (g/day)	19.6 ± 16.8	29.7 ± 21.8	38.5 ± 23.5
Dairy products (g/day)	288.4 ± 202.1	245.4 ± 195.7	210.1 ± 178.1
Meat products (g/day)	110.2 ± 50.3	103.5 ± 51.0	93.2 ± 48.2
Alcohol (g/day)	11.2 ± 15.8	11.6 ± 13.8	12.0 ± 11.1
Saturated lipids (g/day)	35.6 ± 12.9	36.5 ± 13.0	37.5 ± 12.8
Monounsaturated lipids (g/day)	29.0 ± 9.4	31.5 ± 9.8	34.1 ± 9.8
Polyunsaturated lipids (g/day)	13.2 ± 5.1	14.4 ± 5.4	15.1 ± 5.3
Ratio of unsaturated to saturated lipids (g/day)	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3
Olive oil (g/day)	0.5 ± 1.3	1.3 ± 2.1	2.6 ± 2.7
Energy (g/day)	2053.3 ± 535.4	2225.6 ± 557.0	2394.2 ± 539.2
Caffeine (g/day)	196.8 ± 149.0	204.9 ± 150.2	205.2 ± 148.5

Abbreviations: E3N: Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MD: Mediterranean Diet;

[1] Values were estimated using ANOVA tests. All p-value were <0.05.

[2] Mean ± SD.

Supplementary Material

Online Supplementary Material for the article entitled: Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women (AJCN-D-19-00188), Mahamat-Saleh, Y

Supplementary Table 2: Hazard Ratios (HRs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for one-unit increment in the MD score in relation to incident of skin cancer risk according to baseline characteristics of participants, E3N cohort (N=67,332)[1]

	Skin cancer	Melanoma	BCC	SCC
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Age at baseline (years)				
≤50 (42 %)	0.98 (0.94, 1.03)	0.99 (0.89, 1.09)	0.97 (0.92, 1.04)	1.10 (0.92, 1.31)
>50 (58 %)	0.96 (0.93, 0.99)	0.92 (0.85, 1.00)	0.95 (0.91, 0.99)	1.03 (0.94, 1.14)
P-interaction	0.39	0.35	0.67	0.43
Birth cohort (years)				
≤1935 (23 %)	0.95 (0.90, 1.00)	0.95 (0.84, 1.09)	0.91 (0.85, 0.97)	1.03 (0.91, 1.17)
1936-1940 (20 %)	0.95 (0.89, 1.00)	0.98 (0.77, 1.02)	0.96 (0.90, 1.03)	0.96 (0.80, 1.14)
1941-1945 (25 %)	0.98 (0.93, 1.04)	0.95 (0.84, 1.09)	0.96 (0.90, 1.03)	1.19 (0.99, 1.44)
≥1946 (32 %)	1.00 (0.94, 1.06)	0.98 (0.87, 1.10)	1.01 (0.94, 1.09)	1.07 (0.86, 1.33)
P-interaction	0.24	0.60	0.48	0.24
Skin sensitivity to the sun				
High	0.97 (0.92, 1.01)	0.95 (0.86, 1.06)	0.97 (0.91, 1.03)	1.00 (0.88, 1.14)
Moderate	0.97 (0.94, 1.01)	0.95 (0.87, 1.04)	0.96 (0.91, 1.00)	1.10 (0.97, 1.24)
Low	0.95 (0.89, 1.02)	0.95 (0.80, 1.13)	0.95 (0.87, 1.03)	0.99 (0.77, 1.28)
P-interaction	0.96	0.93	0.72	0.64
Number of nevi				
Very many	0.89 (0.84, 0.96)	0.81 (0.71, 0.92)	0.92 (0.84, 1.00)	0.92 (0.72, 1.16)
Many	0.99 (0.95, 1.03)	0.98 (0.89, 1.08)	0.99 (0.94, 1.04)	1.05 (0.91, 1.20)
A few/none	0.97 (0.93, 1.02)	1.03 (0.91, 1.15)	0.94 (0.88, 0.99)	1.08 (0.95, 1.22)
P-interaction	0.10	0.08	0.39	0.50
Number of freckles				
Very many	0.93 (0.85, 1.02)	0.92 (0.74, 1.13)	0.94 (0.83, 1.06)	0.92 (0.75, 1.12)
Many	1.00 (0.96, 1.05)	1.01 (0.92, 1.12)	0.97 (0.91, 1.03)	1.13 (0.99, 1.30)
A few	0.95 (0.90, 1.01)	0.87 (0.75, 0.99)	0.97 (0.90, 1.04)	1.09 (0.90, 1.31)
None	0.95 (0.91, 1.00)	0.94 (0.83, 1.06)	0.94 (0.89, 1.00)	0.99 (0.83, 1.18)
P-interaction	0.35	0.30	0.78	0.44
Hair color				
Red	0.94 (0.87, 1.02)	0.93 (0.79, 1.09)	0.92 (0.83, 1.02)	0.98 (0.73, 1.30)
Blond	0.93 (0.80, 1.09)	1.04 (0.75, 1.43)	0.81 (0.65, 1.02)	0.92 (0.53, 1.60)
Light brown	0.96 (0.93, 1.00)	0.95 (0.88, 1.03)	0.95 (0.91, 0.99)	1.07 (0.96, 1.18)
Dark brown/black	1.00 (0.94, 1.06)	0.94 (0.81, 1.09)	1.01 (0.94, 1.08)	1.04 (0.87, 1.24)
P-interaction	0.52	0.99	0.19	0.91
Skin color				
Very fair/fair	0.97 (0.94, 1.00)	0.95 (0.88, 1.03)	0.95 (0.92, 0.99)	1.04 (0.95, 1.15)
Medium/dark/very dark	0.97 (0.92, 1.02)	0.94 (0.83, 1.06)	0.97 (0.91, 1.02)	1.05 (0.88, 1.26)
P-interaction	0.86	0.64	0.88	0.81
Family history of skin cancer				
No	0.96 (0.94, 0.99)	0.95 (0.89, 1.01)	0.96 (0.92, 0.99)	1.02 (0.94, 1.11)
Yes	1.16 (0.96, 1.39)	0.91 (0.37, 2.24)	1.07 (0.86, 1.34)	1.76 (1.02, 3.04)
P-interaction	0.20	0.20	0.50	0.09
Level of residential sun				

exposure at birth (kJ/m²)				
T1	0.96 (0.92, 1.01)	0.95 (0.86, 1.05)	0.93 (0.88, 0.99)	1.05 (0.92, 1.20)
T2	0.96 (0.91, 1.01)	0.86 (0.76, 0.97)	0.99 (0.93, 1.05)	0.96 (0.83, 1.11)
T3	0.98 (0.93, 1.03)	1.04 (0.93, 1.17)	0.95 (0.90, 1.02)	1.17 (1.00, 1.37)
P-interaction	0.76	0.20	0.63	0.68
Level of residential sun exposure at baseline (kJ/m²)				
T1	0.97 (0.93, 1.02)	1.02 (0.91, 1.13)	0.92 (0.87, 0.98)	1.10 (0.96, 1.27)
T2	0.95 (0.91, 1.00)	0.94 (0.83, 1.05)	0.97 (0.91, 1.03)	0.80 (0.69, 0.94)
T3	0.98 (0.93, 1.03)	0.90 (0.81, 1.01)	0.98 (0.92, 1.05)	1.26 (1.09, 1.46)
P-interaction	0.70	0.13	0.54	0.25
Smoking status				
Never	0.96 (0.92, 0.99)	0.94 (0.86, 1.03)	0.94 (0.90, 0.99)	1.04 (0.93, 1.16)
Former	0.99 (0.94, 1.04)	0.94 (0.85, 1.05)	0.99 (0.94, 1.05)	1.11 (0.94, 1.29)
Current	0.96 (0.88, 1.04)	0.98 (0.82, 1.16)	0.92 (0.83, 1.02)	0.94 (0.73, 1.20)
P-interaction	0.82	0.93	0.72	0.42
BMI (kg/m²)				
<18.5	0.95 (0.86, 1.03)	0.82 (0.67, 1.02)	0.94 (0.85, 1.05)	1.02 (0.77, 1.37)
18.5-24.9	0.98 (0.95, 1.01)	0.98 (0.91, 1.06)	0.97 (0.93, 1.01)	1.07 (0.97, 1.18)
24.9-29.9	0.92 (0.86, 0.99)	0.86 (0.73, 1.02)	0.92 (0.83, 1.01)	0.92 (0.72, 1.17)
≥ 30	0.91 (0.75, 1.12)	0.90 (0.62, 1.32)	0.88 (0.66, 1.18)	1.02 (0.51, 2.05)
P-interaction	0.31	0.31	0.59	0.56
Education level (years)				
<12	0.95 (0.88, 1.04)	0.84 (0.69, 1.01)	0.98 (0.89, 1.09)	1.10 (0.82, 1.47)
12-15	0.97 (0.93, 1.00)	0.95 (0.87, 1.03)	0.96 (0.91, 1.00)	1.02 (0.90, 1.14)
≥15	0.97 (0.93, 1.02)	0.98 (0.88, 1.09)	0.96 (0.90, 1.01)	1.07 (0.93, 1.22)
P-interaction	0.10	0.45	0.90	0.30
Physical activity (METs.h)				
<10	0.96 (0.85, 1.08)	0.82 (0.60, 1.11)	0.96 (0.83, 1.11)	0.75 (0.49, 1.14)
10-20	0.94 (0.87, 1.02)	0.87 (0.72, 1.06)	0.95 (0.87, 1.05)	1.01 (0.78, 1.31)
>20	0.97 (0.94, 1.00)	0.96 (0.90, 1.03)	0.96 (0.92, 0.99)	1.07 (0.97, 1.17)
P-interaction	0.66	0.51	0.91	0.53

Abbreviations: BCC: Basal Cell Carcinoma ; E3N: Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MD: Mediterranean Diet; METs: Metabolic Equivalent of Task; SCC: Squamous Cell Carcinoma;

[1] Values were estimated with the use of Cox proportional hazard models. Adjusted for age (time scale) and stratified by birth cohort (1925-1930, 1930-1935, 1935-1940, 1940-1945, 1945-1950) and adjusted for skin sensitivity to sun exposure (high, moderate, low), number of nevi (very many, many, few/none), number of freckles (very many, many, few, none), skin color (very fair/fair, medium/dark/very dark), hair color (red, blond, light brown, dark brown, black), family history of skin

cancer (yes, no) , levels of residential sun exposure at birth and at baseline (tertiles), BMI (<18.5, 18.5-24.9, 25-30, >30 kg/m²), physical activity (METs.hour per week, assessed in tertiles), smoking status (non-smoker, former, or current smoker), education level (<12, 12-15, ≥15 years), and energy intake (g/day, continuous), coffee intake (g/day, tertiles)

Supplementary Material

Online Supplementary Material for the article entitled: Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women (AJCN-D-19-00188), Mahamat-Saleh, Y

Supplementary Table 3: Hazard Ratios (HRs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for overall score of adherence to the MD in relation to incident of skin cancer risk (with ratio of unsaturated to saturated lipids), E3N cohort (N=67,332)[1]

	Score of adherence to the MD				Per one unit increment in MD score
	Low (0–3)	Medium (4–5)	High (6–9)	P-trend	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)		HR (95% CI)
Skin cancer					
Number of cases	667	977	530		
Model 1[2]	1 [Reference]	0.94 (0.85, 1.04)	0.88 (0.79, 0.99)	0.03	0.97 (0.94, 1.00)
Model 2[3]	1 [Reference]	0.94 (0.85, 1.03)	0.87 (0.78, 0.98)	0.02	0.97 (0.94, 0.99)
Model 3[4]	1 [Reference]	0.94 (0.85, 1.03)	0.87 (0.77, 0.97)	0.01	0.96 (0.94, 0.99)
Melanoma					
Number of cases	123	200	81		
Model 1[2]	1 [Reference]	1.05 (0.84, 1.32)	0.75 (0.56, 0.99)	0.06	0.95 (0.90, 1.01)
Model 2[3]	1 [Reference]	1.07 (0.86, 1.35)	0.77 (0.58, 1.03)	0.11	0.96 (0.90, 1.02)
Model 3[4]	1 [Reference]	1.06 (0.85, 1.33)	0.76 (0.57, 1.00)	0.08	0.95 (0.90, 1.02)
BCC					
Number of cases	423	615	329		
Model 1[2]	1 [Reference]	0.93 (0.83, 1.06)	0.87 (0.75, 1.00)	0.05	0.97 (0.93, 1.00)
Model 2[3]	1 [Reference]	0.92 (0.82, 1.05)	0.84 (0.73, 0.98)	0.02	0.96 (0.93, 0.99)
Model 3[4]	1 [Reference]	0.93 (0.82, 1.05)	0.84 (0.72, 0.97)	0.01	0.96 (0.93, 0.99)
SCC					
Number of cases	65	99	68		
Model 1[2]	1 [Reference]	0.97 (0.71, 1.32)	1.13 (0.80, 1.58)	0.49	1.03 (0.95, 1.12)
Model 2[3]	1 [Reference]	0.98 (0.71, 1.34)	1.15 (0.81, 1.63)	0.42	1.04 (0.96, 1.12)
Model 3[4]	1 [Reference]	0.98 (0.71, 1.34)	1.14 (0.80, 1.61)	0.47	1.03 (0.95, 1.12)

Abbreviations: BCC: Basal Cell Carcinoma ; E3N: Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MD: Mediterranean Diet; METs: Metabolic Equivalent of Task; SCC: Squamous Cell Carcinoma;

[1] Values were estimated with the use of Cox proportional hazard models.

[2] Adjusted for age (time scale) and stratified by birth cohort (1925-1930, 1930-1935, 1935-1940, 1940-1945, 1945-1950)

[3] Additionally adjusted for skin sensitivity to sun exposure (high, moderate, low), number of nevi (very many, many, few/none), number of freckles ((very many, many, few, none), skin color (very fair/fair, medium/dark/very dark), hair color (red, blond, light brown, dark brown, black), family history of skin cancer (yes, no) , levels of residential sun exposure at birth and at baseline (tertiles), and energy intake (continuous)

[4] Additionally adjusted for BMI (<18.5, 18.5-24.9, 25-30, >30 kg/m^2), physical activity (METs.hour per week, assessed in tertiles), smoking status (non-smoker, former, or current smoker), education level (<12, 12-15, ≥15 years), and coffee intake (tertiles)

Supplementary Material

Online Supplementary Material for the article entitled: Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women (AJCN-D-19-00188), Mahamat-Saleh, Y

Supplementary Table 4: Age-adjusted Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for high vs. low/medium score of adherence to the MD in relation to sun exposure behaviors, E3N-SunExp Study (N = 3295)[1]

	Low/Medium (0-5) (%)	High (6-9) (%)	OR (95% CI)
Number of sunburns since age 25 years			
Never	41.6	41.7	1
1	14.9	17.2	1.10 (0.88, 1.38)
2-3	23.1	19.3	0.88 (0.71, 1.09)
4-5	6.2	7.4	1.18 (0.85, 1.61)
≥6	5.4	4.6	0.82 (0.56, 1.41)
Missing	8.7	9.6	-
P_{trend}			0.77
Sunscreen use and level of SPF since age 25 years			
No protection	14.9	14.7	1
SPF 8	8.2	9.6	1.23 (0.87, 1.75)
SPF 8-15	13.3	15.5	1.22 (0.96, 1.62)
SPF 15-30	26.8	28.1	1.23 (0.98, 1.56)
SPF >30	27.5	33.0	1.64 (1.27, 2.12)
Missing	9.3	6.0	-
P_{trend}			0.05
Reapplication of sunscreen			
Never	15.5	14.6	1
Sometimes	56.4	57.1	1.16 (0.92, 1.45)
Always	16.5	17.0	1.28 (0.97, 1.67)
Missing	11.6	10.3	-
P_{trend}			0.10
Tanning bed use			
Never	90.7	91.0	1
Ever	9.2	8.9	0.91 (0.70, 1.20)
Lifetime hours of total sun exposure*			
Tertile 1	34.5	32.0	1
Tertile 2	32.4	34.4	1.13 (0.93, 1.37)
Tertile 3	33.1	33.6	1.04 (0.86, 1.26)
P_{trend}			0.57

Lifetime hours of residential sun exposure*			
Tertile 1	30.8	31.9	1
Tertile 2	35.3	34.3	0.96 (0.79, 1.16)
Tertile 3	34.9	33.8	0.94 (0.78, 1.14)
P_{trend}			0.86
Lifetime hours of recreational sun exposure*			
Tertile 1	32.0	32.6	1
Tertile 2	34.9	30.6	0.96 (0.79, 1.17)
Tertile 3	33.1	36.8	1.13 (0.94, 1.36)
P_{trend}			0.17

[1] Values were estimated with the use of logistic regression models.

Abbreviations: CI, confidence interval; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MD, Mediterranean Diet; OR, Odds-Ratio; SPF, Sun Protection Factor

*Cut-off points for tertiles were as follows: 16799.12 and 26774.13 for total number of hours of sun exposure; 12545.75 and 21443.07 for hours of residential sun exposure; and 10156.01 and 16365.05 for hours of recreational sun exposure.

Annexe 28: Article 2 publié dans European journal of Epidemiology « Citrus intake and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition cohort (EPIC)»

European Journal of Epidemiology
https://doi.org/10.1007/s10654-020-00666-9

CANCER

Citrus intake and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort (EPIC)

Yahya Mahamat-Saleh[1,2] · Iris Cervenka[1,2] · Marie Al-Rahmoun[1,2] · Francesca R. Mancini[1,2] · Gianluca Severi[1,2] · Reza Ghiasvand[3] · Marit B. Veierod[3] · Saverio Caini[4] · Domenico Palli[4] · Edoardo Botteri[5,6] · Carlotta Sacerdote[7] · Fulvio Ricceri[8] · Antonia Trichopoulou[9] · Eleni Peppa[9] · Carlo La Vecchia[9,10] · Kim Overvad[11,12] · Christina C. Dahm[11] · Anja Olsen[13] · Anne Tjønneland[13,14] · Aurora Perez-Cornago[15] · Paula Jakszyn[16,17] · Sara Grioni[18] · Matthias B. Schulze[19,20] · Guri Skeie[21] · Cristina Lasheras[22] · Sandra Colorado-Yohar[23,24,25] · Miguel Rodríguez-Barranco[24,26,27] · Tilman Kühn[28] · Verena A. Katzke[28] · Pilar Amiano[24,29] · Rosario Tumino[30] · Salvatore Panico[31] · Ana Ezponda[32] · Emily Sonestedt[33] · Augustin Scalbert[34] · Elisabete Weiderpass[35] · Marie-Christine Boutron-Ruault[1,2] · Marina Kvaskoff[1,2]

Received: 11 February 2020 / Accepted: 16 July 2020
© Springer Nature B.V. 2020

Abstract
Citrus intake has been suggested to increase the risk of skin cancer. Although this relation is highly plausible biologically, epidemiologic evidence is lacking. We aimed to examine the potential association between citrus intake and skin cancer risk. EPIC is an ongoing multi-center prospective cohort initiated in 1992 and involving ~ 520,000 participants who have been followed-up in 23 centers from 10 European countries. Dietary data were collected at baseline using validated country-specific dietary questionnaires. We used Cox proportional hazards regression models to compute hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI). During a mean follow-up of 13.7 years, 8448 skin cancer cases were identified among 270,112 participants. We observed a positive linear dose–response relationship between total citrus intake and skin cancer risk (HR = 1.10, 95% CI 1.03–1.18 in the highest vs. lowest quartile; $P_{trend} = 0.001$), particularly with basal cell carcinoma (BCC) (HR = 1.11, 95% CI 1.02–1.20, $P_{trend} = 0.007$) and squamous cell carcinoma (SCC) (HR = 1.23, 95% CI 1.04–1.47, $P_{trend} = 0.01$). Citrus fruit intake was positively associated with skin cancer risk (HR = 1.08, 95% CI 1.01–1.16, $P_{trend} = 0.01$), particularly with melanoma (HR = 1.23, 95% CI 1.02–1.48; $P_{trend} = 0.01$), although with no heterogeneity across skin cancer types ($P_{homogeneity} = 0.21$). Citrus juice was positively associated with skin cancer risk ($P_{trend} = 0.004$), particularly with BCC ($P_{trend} = 0.008$) and SCC ($P_{trend} = 0.004$), but not with melanoma ($P_{homogeneity} = 0.02$). Our study suggests moderate positive linear dose–response relationships between citrus intake and skin cancer risk. Studies with available biomarker data and the ability to examine sun exposure behaviors are warranted to clarify these associations and examine the phototoxicity mechanisms of furocoumarin-rich foods.

Keywords Citrus · Cohort studies · Cutaneous melanoma · Epidemiology · Keratinocyte cancers

Abbreviations

BCCs	Basal-cell carcinomas
BMI	Body mass index
CIs	Confidence intervals
E3N	Etude Epidemiologique auprès de femmes de l'Education Nationale
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
HPFS	Health professionals follow-up study
HR	Hazard ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
KCs	Keratinocyte cancers
METs	Metabolic equivalents of task
NHS	Nurses' health study
PUVA	Psoralen and ultraviolet radiation A radiation
SCCs	Squamous-cell carcinomas

Electronic supplementary material The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s10654-020-00666-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Marina Kvaskoff
Marina.KVASKOFF@gustaveroussy.fr

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 24 July 2020

SD Standard deviation
UV Ultraviolet radiation

Introduction

Evidence suggests a potential association between citrus intake and skin cancer risk. Two large prospective cohort studies reported positive dose–response relationships between citrus consumption and the risks of cutaneous melanoma [1] and keratinocyte cancers [KC, including basal-cell (BCCs) and squamous-cell carcinomas (SCCs)] [2], in women from the Nurses' Health Study (NHS) and men from the Health Professionals Follow-Up Study (HPFS), respectively. In addition, recently, a large prospective cohort study of postmenopausal women suggested a positive association between citrus juice intake and melanoma risk [3]. These associations are highly plausible biologically [4–6], since citrus products are rich in furocoumarins such as psolarens [7], which exhibit carcinogenic and phototoxic effects [8]. Higher intake of total furocoumarins has indeed been reported to be associated with an increased risk of skin cancer, particularly of KCs, in the NHS and HPFS cohorts [9]. Oral administration of psoralen (methoxsalen) and UVA radiation (PUVA) has been used for many years to treat psoriasis and other skin diseases [10], and both experimental and epidemiologic studies suggested that long-term PUVA therapy increases skin cancer risk [11–13]. It has also been shown that psoralens and furocoumarins can interact with UV light to stimulate the proliferation of melanoma cells [14]. However, epidemiologic data showing an association are lacking.

Given the photosensitizing potential of furocoumarins and their known effects on skin, and given the intriguing associations described between citrus intake and skin cancer risk recently, a better understanding of the relationship between furocoumarin-rich foods and skin cancer risk is requested [4–6]. We sought to evaluate the associations between citrus consumption and skin cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study [15].

Methods

The EPIC cohort

EPIC is a multi-center prospective cohort study initiated in 1992. The rationale, full methods, and study design have been described in detail elsewhere [16]. Briefly, 521,448 participants mostly aged 25–70 years were recruited in 23 centers from 10 European countries (France, Italy, Spain, The Netherlands, United Kingdom, Greece, Germany, Sweden, Norway, and Denmark) between 1992 and 2000 [15, 16]. All participants gave written informed consent, and approval for the study was obtained from local ethical committees in participating countries and from the International Agency for Research on Cancer review board.

Dietary intakes

At baseline, dietary intakes over the 12 months before recruitment were assessed using validated country-specific dietary questionnaires designed to reflect local dietary patterns [17]. In the present study, the analyzed food groups were citrus fruits and citrus juices; these groups were analyzed overall, as no information on type of citrus fruit or juice was available in the cohort. Total intake of citrus was calculated as the sum of intakes of citrus fruits and juices, excluding centers in which no data were available on citrus juice intake (France, UK, and Norway). Detailed information on other lifestyle factors was collected using gender-specific questionnaires common to all study centers [18].

Follow-up and identification of cancer cases

Incident of cancer cases were identified through several methods, including record linkage with population-based cancer registries, health insurance records, pathology registries, and active follow-up of study subjects. Mortality data were obtained from cancer or mortality registries at the regional or national level. Skin cancer events were mostly ascertained through population-based cancer registries or pathology reports (96% of cases; melanoma: 92%; BCC: 96%; SCC: 99%), and a small proportion (4%) was identified from hospital admission and discharge records or national/regional mortality registries. Registration of KC cases may be incomplete in some centers because these cancers are not systematically recorded in cancer registries. Follow-up began on the date of recruitment and ended on the date of skin cancer diagnosis, date of death, date of emigration/loss of follow-up, or date of completion of the last returned questionnaire, whichever came first. Cancer incidence data were coded according to the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3). Cancer cases were defined as subjects with a first primary incident skin cancer (including KCs; C44). Information on stage, site, morphology, and grade of melanoma was collected from each center, where possible.

Study sample

Of the 521,448 participants, we first excluded prevalent cancer cases (including KCs) or subjects with missing information on date of diagnosis and follow-up information (n = 29,456), and those with missing information on

lifestyle factors (n = 6259) or extreme energy intake values (< 1st and > 99th percentiles of the distribution) (n = 9573). Because citrus consumption was our main exposure, and in order to conduct separate analyses for citrus fruit and juice and mutually adjust the models, we further excluded participants from the centers with no data on both citrus fruit and juice consumption (n = 206,048 including participants from France (n = 67,403), the UK (n = 75,416), Norway (n = 33,975), Naples (n = 4953), and Umea (n = 24,301)), leaving a final sample of 270,112 participants for analysis.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SAS package (version 9.4, SAS Institute). All significance tests were two-sided, $p < 0.05$ being considered statistically significant. Hazard Ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of the risks of overall skin cancer, melanoma, BCC, and SCC associated with citrus intake were estimated using Cox proportional hazards regression models with age as the time scale. We first evaluated associations between total citrus intake and skin cancer risk, and then assessed the association with citrus fruit and citrus juice intakes separately. Citrus intake was estimated in grams per day and divided into quartiles. Tests for linear trend were performed by modeling quartiles of intake as a continuous variable. Multivariable analyses were performed with adjustment for potential confounders such as lifestyle and dietary factors, which were selected based on previously published data [1, 2, 19]. Models were first adjusted for age and stratified by study center, sex, and age at recruitment (Model 1), then additionally adjusted for body mass index, smoking status, alcohol intake at baseline, physical activity level [18], and total energy intake (Model 2). A third model additionally included intakes of total vegetables, non-citrus fruits and juices, and coffee intake for total citrus (Model 3). This model then included different factors according to the type of citrus exposure: based on Model 2, analyses on citrus fruit were additionally adjusted for intakes of total vegetables, non-citrus fruits, citrus juice, and coffee. Again based on Model 2, analyses on citrus juice were additionally adjusted for intakes of total vegetables, citrus fruit, non-citrus juice, and coffee. When data on categorical covariates were missing, a 'missing' category was introduced in the model.

Since the consumption of citrus products differs across European countries, we conducted stratified analyses by country, using country-specific tertiles of intake. However, we checked that using tertiles of intake in the overall population for each exposure did not change our findings (data not shown). The analyses were also stratified according to sex. Using hours of recreational outdoor physical activity (combining physical exercise, walking, cycling, and gardening) in summer as a proxy for hours of recreational sun exposure, we evaluated potential effect modification by this factor using Wald tests. We further assessed the associations by tumor site and, for melanoma, histologic subtype, using competing-risk modeling, excluding cases with missing information on tumor characteristics for these analyses. Homogeneity tests were performed using Wald Chi square tests to compare estimates over tumor sites and types. Sensitivity analyses were carried out for the association between citrus fruit and skin cancer risk by including all study participants back in the analysis (including those from centers with no available data on citrus juice intake).

Results

During a mean follow-up of 13.7 years, 8448 skin cancer cases (melanoma: n = 1371; BCC: n = 5604; SCC: n = 1165, unknown type: n = 306) were identified among 270,112 participants. The mean intake of total citrus in the cohort was 90.9 g/day. Intakes varied across study locations, with the highest intakes observed in southern European countries (Spain, Italy, and Greece) and the lowest in Denmark (Table 1). Participants with high intakes of citrus were generally younger and more likely to be women, to have higher education and physical activity levels, and higher intakes of total energy, vegetables, non-citrus fruits, and non-citrus juices than those with low citrus intakes; however, they were less likely to be smokers and to consume alcohol and coffee (Table 2).

Total citrus intake was positively associated with skin cancer risk (HR = 1.10, 95% CI 1.03–1.18 for the highest quartile vs. the lowest, $P_{trend} = 0.001$), particularly with BCC (HR = 1.11, 95% CI 1.02–1.20, $P_{trend} = 0.007$) and SCC (HR = 1.23, 95% CI 1.04–1.47, $P_{trend} = 0.01$). We found no association with melanoma (HR = 0.98, 95% CI 0.83–1.15, $P_{trend} = 0.96$), although there was no heterogeneity across skin cancer types ($P_{homogeneity} = 0.14$) (Table 3).

When performing separate analyses for citrus fruit and juice, we found that citrus fruit intake was positively and linearly associated with skin cancer risk (HR = 1.08, 95% CI 1.01–1.16 for the highest quartile vs. the lowest, $P_{trend} = 0.01$), particularly with melanoma (HR = 1.23, 95% CI 1.02–1.48, $P_{trend} = 0.01$) (Table 4). However, while we found positively linear associations with BCC and SCC in the age-adjusted model, associations were no longer statistically significant after adjustment, again with no heterogeneity across cancer types ($P_{homogeneity} = 0.21$), although statistical significance remained in the fourth quartile of intake for SCC. Citrus juice intake was positively and linearly associated with skin cancer risk (HR = 1.08, 95% CI 1.01–1.16 for the highest quartile vs. the lowest, $P_{trend} = 0.004$), particularly with BCC (HR = 1.10, 95% CI 1.01–1.19, $P_{trend} = 0.008$) and SCC (HR = 1.23, 95% CI 1.05–1.44, $P_{trend} = 0.004$), but not with melanoma (HR

Table 1 Cohort characteristics by country, European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort study (n = 476,160)

	Cohort size	Mean age at recruitment[a]	Recruitment period range	Mean length of follow-up[a]	Women (%)	Total citrus intake (g/day)[a]	Citrus fruit intake (g/day)[a]	Citrus juice intake (g/day)[a]
Cohorts with available data on citrus juice and fruit intakes	270,112	52.3 (9.3)	1991–1999	13.7 (4.3)	60.3	90.9 (97.2)	56.3 (71.8)	34.6 (69.2)
Italy	39,592	50.5 (7.9)	1992–1998	13.9 (3.3)	64.5	110.9 (102.9)	84.7 (83.0)	26.1 (52.4)
Spain	39,989	49.2 (8.0)	1992–1996	15.8 (3.2)	62.2	115.8 (113.3)	99.0 (104.4)	16.3 (47.4)
The Netherlands	36,539	48.9 (11.9)	1994–1996	14.3 (3.3)	73.7	92.0 (76.5)	46.4 (40.4)	45.6 (59.4)
Germany	48,557	50.5 (8.5)	1994–1998	10.4 (3.2)	56.4	82.4 (106.5)	19.8 (19.3)	62.6 (102.6)
Denmark	55,014	56.6 (4.3)	1993–1997	14.4 (4.3)	52.2	64.5 (75.7)	35.0 (47.3)	29.6 (53.1)
Greece	26,048	53.1 (12.6)	1993–1999	10.8 (3.6)	58.5	99.7 (88.6)	95.6 (88.3)	4.1 (1.8)
Sweden	24,373	57.9 (7.5)	1991–1996	16.4 (5.6)	57.9	83.6 (100.9)	33.2 (35.3)	50.5 (92.4)
France	67,403	52.7 (6.6)	1993–1997	12.8 (3.5)	100	–	37.8 (40.5)	–
United Kingdom	75,416	51.6 (11.1)	1993–2001	14.7 (4.00)	69.7	–	43.2 (54.9)	–
Norway	33,975	48.3 (4.3)	1998	13.3 (2.5)	100	–	26.1 (37.0)	–
Naples	4953	50.5 (7.3)	1993–1997	15.0 (2.6)	100	–	87.8 (62.2)	–
Umea	24,301	47.7 (8.1)	1992–1996	16.5 (4.3)	50.5	–	51.3 (58.2)	–
All	476,160	52.0 (8.5)	1991–2001	13.8 (4.1)	70.1	–	49.5 (63.7)	–

SD standard deviation

[a]Mean (SD)

= 0.92, 95% CI 0.78–1.08, $P_{trend} = 0.31$) ($P_{homogeneity} = 0.02$) (Table 5). These results were not substantially different after adjustment for hours of recreational sun exposure during outdoor physical activity in summer (data not shown).

We found no evidence for effect modification by lifestyle factors on the associations between citrus intake and skin cancer risk (Supplementary Table S1), and no evidence for heterogeneity across countries (Supplementary Table S2) or sexes (Supplementary Table S3). In site-specific analyses, the positive associations between total citrus or citrus fruit intake and BCC risk were stronger for trunk tumors versus those of the head, neck, and extremities ($P_{homogeneity} = 0.04$ and 0.02, respectively) (Supplementary Table S4); however, we detected no heterogeneity across sites for melanoma and SCC, or in subtype-specific analyses (Supplementary Table S5).

When participants from centers with no available data on citrus juice intake were included back in the analysis (total study sample: n = 476,160), associations between citrus fruit intake and the risks of total skin cancer, BCC or SCC remained, although slightly reduced (Supplementary Table S6). However, a positive association with melanoma risk was no longer observed.

Discussion

In this large European prospective study, we found a modest positive relationship between total citrus intake and skin cancer risk. Specifically, high intakes of citrus fruit were associated with higher melanoma risk, while citrus juice intake was positively and linearly associated with BCC and SCC risks.

To date, only three US prospective cohort studies explored the associations between citrus intake and skin cancer risk [1–3]. In the NHS and HPFS cohorts, higher intakes of citrus were associated with higher skin cancer risk [1, 2]; specifically, participants who consumed citrus over 1.6 times per day had 36%, 16%, and 21% higher risks of melanoma, BCC, and SCC, respectively, compared with those who consumed citrus less than twice per week. Consistently, our findings suggested that higher intakes of citrus (i.e. the fourth (mean = 217.5 g/day) versus the first (mean = 10.8 g/day) quartile of consumption) were associated with 11% and 23% higher risks of BCC and SCC, respectively. However, we did not find an association with melanoma risk, although with no detected heterogeneity across cancer types, which is consistent with the results from the Women Health Initiative (WHI) that reported no association between total citrus intake and melanoma risk after adjustment for known skin cancer risk factors [3]. Nevertheless, we observed that participants in the highest quartile of citrus fruit intake (mean = 147.5 g/day) had a 23% increased melanoma risk compared with those in the first (mean = 4.4 g/day), with a positive linear trend. There was also a positive association between citrus fruit intake and SCC risk but not BCC risk. In contrast, while citrus juice intake was not associated with melanoma risk, we found positive and linear associations with BCC and SCC risks. Unfortunately, we were unable

Table 2 Baseline characteristics of study participants according to quartile of total citrus intake, EPIC cohort (n = 270,112)

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
Participants (n)	67,527	67,603	67,454	67,528
Mean (SD) of total citrus intake (g/day)	10.83 (7.72)	44.20 (11.0)	90.90 (15.9)	217.5 (112.7)
Women (%)	50.3	59.9	65.0	65.9
Age at recruitment (years)	53.5 (8.8)	52.1 (9.4)	52.0 (9.6)	51.7 (9.3)
Body mass index, kg/m^b (%)				
< 18.5	1.0	0.8	0.6	0.6
18.5–24.9	39.8	41.6	40.0	38.8
25–29.9	41.8	40.7	40.8	41.8
≥ 30	17.4	16.9	18.6	18.8
Education (%)				
None/primary	43.0	37.2	41.6	41.7
Technical/secondary school	38.8	40.8	38.3	37.2
University degree	17.9	21.8	19.8	20.8
Unknown	0.3	0.2	0.3	0.3
Smoking (%)				
Never smoker	35.8	43.6	47.9	48.8
Former smoker	28.8	28.7	26.8	26.4
Current smoker	35.0	27.0	24.4	24.0
Unknown	0.4	0.6	0.9	0.8
Alcohol intake, g/day (%)				
Non-consumer	13.0	12.4	14.8	17.6
> 0–2.09	14.2	16.3	18.1	17.8
2.10–7.14	16.5	18.5	18.6	18.6
7.15–17.30	22.4	23.6	22.5	21.4
> 17.31	33.9	29.2	25.9	24.6
Physical activity (%)				
Inactive	20.8	19.4	16.6	16.2
Moderately inactive	30.6	27.4	25.4	25.4
Moderately active	38.2	41.0	45.0	45.9
Active	8.8	10.0	11.0	10.9
Missing	1.6	2.3	2.0	1.6
Total energy intake (kcal/day)[a]	2085.4 (632.2)	2097.71 (619.9)	2142.46 (623.3)	2259.5 (659.2)
Coffee (g/day)[a]	535.25 (475.6)	428.30 (402.8)	358.47 (370.3)	320.0 (342.0)
Vegetable (g/day)[a]	159.24 (115.9)	181.14 (128.5)	215.99 (151.5)	225.5 (166.5)
Citrus juice (g/day)[a]	3.12 (4.4)	13.10 (15.0)	28.27 (32.9)	93.9 (113.1)
Citrus fruit (g/day)[a]	7.71 (6.6)	31.10 (16.4)	62.62 (33.0)	123.6 (108.0)
Non-citrus fruit (g/day)[a]	113.42 (113.6)	153.50 (105.7)	201.02 (120.2)	248.3 (172.4)
Non-citrus juice (g/day)[a]	18.71 (74.1)	28.99 (75.9)	32.17 (75.2)	45.6 (108.3)

EPIC European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *SD* standard deviation

[a]Mean (SD)

to examine associations by type of citrus fruit or juice, since this information was not available in the EPIC cohort. However, in the NHS and HPFS cohorts, associations were restricted to grapefruit for citrus fruit, and to orange juice for citrus juice [1, 2]. In contrast with our findings, the WHI study reported non-significant inverse association between citrus fruit intake and melanoma risk among postmenopausal women [3]. An Italian hospital-based case–control study also reported an inverse association between citrus fruit consumption and melanoma risk among 304 cases and 305 controls [20]; however, diet was assessed retrospectively in that study and thus subject to recall bias.

The three previous prospective studies suggested a possible interaction by UV exposure on these associations [1, 2]. Although we observed no interaction between citrus intake and hours of summer recreational outdoor physical activity

Table 3 Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of total citrus and risk of skin cancer, EPIC cohort (n = 270,112)

	Total citrus intake				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend
N	67,527	67,603	67,454	67,528	
Mean (g/day)	10.8	44.2	90.9	217.5	
Skin cancer					
No cases	2586	2119	1955	1788	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.11 (1.05–1.18)	1.17 (1.10–1.25)	1.17 (1.10–1.24)	< 0.0001
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	1.08 (1.02–1.15)	1.13 (1.06–1.20)	1.12 (1.05–1.19)	0.0001
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	1.07 (1.01–1.13)	1.11 (1.04–1.19)	1.10 (1.03–1.18)	0.001
Melanoma					
No cases	395	340	323	313	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.87–1.17)	1.09 (0.94–1.27)	1.04 (0.89–1.21)	0.44
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	0.98 (0.85–1.14)	1.05 (0.90–1.23)	1.00 (0.85–1.17)	0.78
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	0.97 (0.83–1.13)	1.03 (0.88–1.21)	0.98 (0.83–1.15)	0.96
BCC					
No cases	1797	1416	1290	1101	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.12 (1.05–1.21)	1.17 (1.09–1.26)	1.17 (1.08–1.27)	< 0.0001
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	1.09 (1.01–1.17)	1.12 (1.05–1.21)	1.12 (1.03–1.21)	0.001
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	1.08 (1.00–1.16)	1.11 (1.03–1.20)	1.11 (1.02–1.20)	0.007
SCC					
No cases	312	282	262	309	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.14 (0.97–1.34)	1.21 (1.02–1.44)	1.28 (1.09–1.51)	0.002
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	1.12 (0.95–1.32)	1.18 (1.00–1.41)	1.25 (1.06–1.48)	0.007
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	1.11 (0.94–1.31)	1.17 (0.98–1.39)	1.23 (1.04–1.47)	0.01

Age-adjusted: adjusted for age and stratified by study center, sex, and age at recruitment

BCC basal-cell carcinoma, *CI* confidence intervals, *EPIC* European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *HR* hazard ratio, *SCC* squamous-cell carcinoma

[a]Stratified by study center, sex, age at recruitment, and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; < 25, 25–29, or ≥ 30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), physical activity (metabolic equivalent of task [MET] hour/week), and energy intake (continuous)

[b]Additionally adjusted for total vegetable intake (tertiles), coffee intake (tertiles), non-citrus fruit intake (tertiles), and non-citrus juice intake (tertiles). $P_{homogeneity}$ for total citrus and skin cancer type was 0.14

(which we used as a proxy for recreational sun exposure) in our analysis, the association appeared to be stronger for SCC among participants with higher levels of this variable. While this proxy incompletely reflects sun exposure, our findings lend support to those from the NHS and HPFS cohorts, which suggested that the positive associations between citrus intake and melanoma and SCC were stronger among participants with higher chronic sun exposure, those with a higher susceptibility to sunburn during childhood/adolescence, those with higher numbers of blistering sunburns, and those with higher annual residential UV flux. Also, our findings support those from the WHI study, in which an increased melanoma risk was observed in relation to citrus juice intake only among women who spent the most time outdoors in summer.

Citrus products are widely consumed foods; the major citrus fruits consumed in Europe are oranges, followed by clementines/tangerines, grapefruit, and lemons [21]. A potential mechanism underlying the observed associations could be based on the presence in citrus of psoralens and furocoumarins, a well-known class of photosensitizers with potential photocarcinogenic properties [22, 23]. Indeed, the NHS and HPFS cohorts have recently confirmed that participants with a high intake of total furocoumarins had higher risks of skin cancer, particularly of KCs [9]. Specifically, higher intakes of bergaptol, bergapten, 6′,7′-dihydroxybergamottin, and bergamottin were also significantly associated with increased KC risk. Furocoumarins are found naturally in the fruit peel, roots, and leaves of citrus products. Average estimated intakes of furocoumarins in the US and Germany are of 1.3 and 0.6 mg per day, respectively, and grapefruit is estimated to contribute to around 73% of furocoumarin intake from foods in the Western diet [24, 25]. Animal studies suggested that psoralen in the presence of

Table 4 Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of citrus fruit and risk of skin cancer, EPIC cohort (n = 270,112)

	Citrus fruit intake				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend
N	67,297	67,756	67,531	67,528	
Mean (g/day)	4.4	20.2	52.8	147.5	
Skin cancer					
No cases	2540	1968	2126	1814	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.08 (1.02–1.15)	1.14 (1.07–1.21)	1.15 (1.08–1.23)	< 0.0001
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	1.04 (0.98–1.11)	1.10 (1.04–1.17)	1.12 (1.04–1.19)	0.0003
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.97–1.09)	1.07 (1.01–1.15)	1.08 (1.01–1.16)	0.01
Melanoma					
No cases	360	359	364	288	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.07 (0.92–1.24)	1.20 (1.03–1.39)	1.27 (1.07–1.51)	0.002
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	1.04 (0.90–1.21)	1.16 (1.00–1.36)	1.24 (1.04–1.47)	0.007
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	1.05 (0.90–1.22)	1.17 (0.99–1.37)	1.23 (1.02–1.48)	0.01
BCC					
No cases	1817	1213	1372	1202	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.06 (0.98–1.14)	1.13 (1.05–1.21)	1.10 (1.01–1.19)	0.003
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.94–1.09)	1.09 (1.01–1.17)	1.06 (0.97–1.15)	0.06
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.92–1.07)	1.05 (0.98–1.14)	1.02 (0.94–1.11)	0.37
SCC					
No cases	282	332	297	254	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.24 (1.05–1.46)	1.11 (0.93–1.31)	1.33 (1.10–1.60)	0.01
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	1.22 (1.03–1.43)	1.08 (0.91–1.29)	1.30 (1.08–1.57)	0.03
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	1.18 (1.00–1.40)	1.05 (0.88–1.25)	1.26 (1.03–1.54)	0.10

Age-adjusted: adjusted for age and stratified by study center, sex, and age at recruitment

BCC basal-cell carcinoma, *CI* confidence intervals, *EPIC* European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *HR* hazard ratio, *SCC* squamous-cell carcinoma

[a]Stratified by study center, sex, age at recruitment, and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; < 25, 25–29, or ≥ 30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), physical activity (metabolic equivalent of task [MET] hour/week), and energy intake (continuous)

[b]Additionally adjusted for total vegetable intake (tertiles), non-citrus fruits (tertiles), citrus juice (tertiles) and coffee intake (tertiles). $P_{homogeneity}$ for citrus fruit and skin cancer type was 0.21

UVA is mutagenic for the skin [26], and numerous observational studies have reported an increased risk of skin cancers in PUVA-treated psoriasis patients, including KCs and melanoma [11, 27, 28]. Clinical studies also indicate an increased risk of melanoma and KCs among patients treated with PUVA compared with the general population [11, 29]. Orally-ingested furocoumarins are well absorbed in the gastrointestinal tract and quickly transported in blood to numerous tissues including the skin [30, 31], with a concentration peak in these tissues at 2–4 h after consumption [32]. In the blood, furocoumarins can be distributed into multiple tissue types and allow DNA replication with damage, leading to carcinogenesis and the formation of skin tumors at high doses [33]. While DNA is the major target for psoralen action, leading to the stimulation of skin cell proliferation, psolarens may also bind to other specific and high-affinity sites in mammalian cells, which may modulate furocoumarin-induced phototoxicity [34]. Thus, a positive association between citrus intake and skin cancer risk that is heightened by UV exposure, as suggested by findings from the NHS, HPFS, WHI and this cohort, is highly plausible. Another hypothesis to explain the positive association between citrus fruit and melanoma risk is related to the potential contamination of citrus by pesticides. Previous research reported the presence of various pesticides in citrus fruits [35] and a positive association between several pesticides and melanoma risk [36].

Nevertheless, citrus products are also known to have antioxidant effects that could protect DNA against oxidative damage, regulate cell growth, and induce apoptosis [37]. They are also a significant source of vitamin C, and vitamin C-rich foods were suggested to protect against cancer risk [38]. Moreover, while citrus intake was positively associated with skin cancer risk in our study, citrus intakes

Table 5 Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of citrus juice and risk of skin cancer, EPIC cohort (n = 270,112)

	Citrus juice intake				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend
N	67,364	67,692	67,268	67,788	
Mean (g/day)	0.01	2.8	17.6	117.7	
Skin cancer					
No cases	2089	1725	2154	2480	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.96–1.10)	1.10 (1.03–1.17)	1.16 (1.09–1.23)	< 0.0001
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.93–1.06)	1.04 (0.98–1.12)	1.09 (1.02–1.16)	0.002
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.92–1.06)	1.04 (0.97–1.11)	1.08 (1.02–1.16)	0.004
Melanoma					
No cases	395	255	349	372	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.04 (0.87–1.23)	1.07 (0.92–1.26)	0.96 (0.83–1.12)	0.64
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.85–1.20)	1.03 (0.88–1.21)	0.92 (0.79–1.07)	0.30
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.84–1.21)	1.03 (0.87–1.22)	0.92 (0.78–1.08)	0.31
BCC					
No cases	1244	1225	1501	1634	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.95–1.12)	1.10 (1.02–1.20)	1.19 (1.10–1.29)	< 0.0001
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.91–1.07)	1.04 (0.96–1.13)	1.11 (1.02–1.20)	0.004
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.91–1.07)	1.04 (0.95–1.13)	1.10 (1.01–1.19)	0.008
SCC					
No cases	362	179	237	387	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.84–1.22)	1.20 (1.00–1.43)	1.29 (1.11–1.50)	0.0004
Multivariable-adjusted HR[a] (95% CI)	1 (ref)	0.98 (0.81–1.19)	1.16 (0.97–1.39)	1.25 (1.07–1.46)	0.001
Multivariable-adjusted HR[b] (95% CI)	1 (ref)	0.95 (0.78–1.16)	1.11 (0.92–1.35)	1.23 (1.05–1.44)	0.004

Age-adjusted: adjusted for age and stratified by study center, sex, and age at recruitment

BCC basal-cell carcinoma, *CI* confidence intervals, *EPIC* European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *HR* hazard ratio, *SCC* squamous-cell carcinoma

[a]Stratified by study center, sex, age at recruitment, and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; < 25, 25–29, or ≥ 30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), physical activity (metabolic equivalent of task [MET] hour/week), and energy intake (continuous)

[b]Additionally adjusted for total vegetable intake (tertiles), citrus fruit (tertiles), non-citrus juice (tertiles) and coffee intake (tertiles). $P_{homogeneity}$ for citrus juice and skin cancer type was 0.02

were inversely associated with non-skin cancers (lung [39], gastric [29, 30], prostate [40], and thyroid cancers [41]) in EPIC. However, citrus consumption was not associated with the risk of major non-skin cancers (breast, prostate, lung, and colorectal cancers) in the NHS/HPFS cohorts [1, 2].

In our study, when participants from centers with no available data on citrus juice intake were included back in the analysis, we no longer observed an association between citrus fruit and melanoma, although associations remained for other outcomes. Patterns of citrus fruit consumption differ across European countries, and it is possible that melanoma risk is more strongly associated with some types of citrus fruit, as suggested by the NHS/HPFS analyses in which associations were restricted to grapefruit [1, 2]. It could be hypothesized that grapefruit consumption was less frequent in these centers. In addition, the processes undertaken by the agricultural and food industries, which may differ across European countries, may also influence furocoumarin contents in citrus [31, 42, 43]. However, since data on type of citrus fruit were not available, we were unable to clarify the origin of this divergent result. Additional research is requested in different countries with detailed data on type of citrus fruit and juice to increase our understanding of these associations.

The main limitation of our study was the lack of information on recreational UV exposure; we cannot rule out residual confounding by this factor, since stratification by study center or adjustment for outdoor recreational physical activity may not have sufficiently attenuated this limitation. In addition, we lacked data on other skin cancer risk factors, such as pigmentary traits or family history of skin cancer. Moreover, combining data from different centers increased statistical power, but also may have resulted in heterogeneity because of differences in study population characteristics.

However, we found no evidence for heterogeneity across countries for these associations. Furthermore, information on type of citrus was not available in EPIC; therefore we were not able to examine associations by citrus type. However, exposure to furanocoumarins in a Western diet was reported to primarily come from grapefruit juice [44], and grapefruit and orange juice intakes showed the strongest associations with melanoma, BCC, and SCC risks in the NHS and HPFS. In addition, dietary intakes and confounding factors were self-reported and some degree of misclassification cannot be excluded. However, such misclassification is likely to be non-differential, which would most likely result in an underestimation of the associations. In EPIC, diet was evaluated through a single dietary assessment at recruitment, which did not allow to take into account potential dietary changes during follow-up. Also, while skin cancer cases were ascertained with high confirmation rates, KCs are often not systematically recorded in cancer registries; thus, underestimation of the incidence of these cancers in some centers is likely. Despite these limitations, our study has several strengths, including its prospective design, particularly large study population and long duration of follow-up, and the fact that it spans a large number of European countries with a high variety of dietary profiles. In addition, dietary intake was assessed using validated dietary questionnaires in all centers.

In conclusion, our findings suggest modest positive linear relationships between citrus intake and skin cancer risk, which were mostly driven by associations with BCC and SCC. While high citrus fruit intakes were associated with melanoma risk, citrus juice intake was positively and linearly associated with BCC and SCC risks. Although additional studies are needed because of limited data on UV exposure and type of citrus fruit and juice in this analysis, the current findings lend support to previous research. Further studies with biomarker data, availability of detailed data on type of citrus, and the ability to examine UV exposure behaviors are warranted to clarify these associations and to examine the phototoxicity mechanisms of furocoumarin-rich foods.

Acknowledgements We thank all study participants for their cooperation and all interviewers who participated in the fieldwork studies in each EPIC center. We also thank Bertrand Hemon at IARC for his valuable work and technical support with the EPIC database. IARC disclaimer: Where authors are identified as personnel of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, the authors alone are responsible for the views expressed in this article and they do not necessarily represent the decisions, policy or views of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization.

Funding Yahya Mahamat-Saleh was supported by a research scholarship from the Paris Ile-de-France region. The coordination of EPIC is financially supported by the European Commission (DG-SANCO); and the International Agency for Research on Cancer. The national cohorts are supported by Danish Cancer Society (Denmark); the French National Institute of Health and Medical Research (Inserm), the Mutuelle Générale de l'Education Nationale, the Gustave Roussy Institute, and the French League against Cancer (France); Deutsche Krebshilfe, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ); and Federal Ministry of Education and Research (Germany); Stavros Niarchos Foundation; the Hellenic Health Foundation; and Ministry of Health and Social Solidarity (Greece); Italian Association for Research on Cancer (AIRC); National Research Council; and AIRE-ONLUS Ragusa, AVIS Ragusa, Sicilian Government (Italy); Dutch Ministry of Public Health, Welfare and Sports (VWS); Netherlands Cancer Registry (NKR); LK Research Funds; Dutch Prevention Funds; Dutch ZON (Zorg Onderzoek Nederland); World Cancer Research Fund (WCRF); the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) and Statistics Netherlands (the Netherlands); European Research Council (ERC) (Grant Number ERC-2009-AdG 232997) and Nordforsk; and Nordic Center of Excellence Programme on Food, Nutrition and Health (Norway); Health Research Fund (FIS); Regional Governments of Andalucía, Asturias, Basque Country, Murcia (No. 6236) and Navarra; and ISCIII RETIC (RD06/0020) and the Catalan Institute of Oncology (Spain); Swedish Cancer Society; Swedish Scientific Council; and Regional Government of Skåne and Västerbotten (Sweden); Cancer Research UK (14136 to EPIC-Norfolk; C570/A16491 and C8221/A19170 for EPIC-Oxford); Medical Research Council (1000143 to EPIC-Norfolk, MR/M012190/1 to EPIC-Oxford); Stroke Association; British Heart Foundation; Department of Health; Food Standards Agency; and Wellcome Trust (UK). Reza Ghiasvand was supported by a grant (Project 6823329) from the Norwegian Cancer Society.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors have no conflict of interest to disclose.

References

1. Wu S, Han J, Feskanich D, Cho E, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Citrus Consumption and risk of cutaneous malignant melanoma. J Clin Oncol. 2015;33:2500–8.
2. Wu S, Cho E, Feskanich D, Li W-Q, Sun Q, Han J, et al. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. Carcinogenesis. 2015;36:1162–8.
3. Melough MM, Wu S, Li W-Q, Eaton C, Nan H, Snetselaar L, et al. Citrus consumption and risk of cutaneous malignant melanoma in the women's health initiative. Nutr Cancer. 2020;72:568–75.
4. Dowdy JC, Sayre RM. Melanoma risk from dietary furocoumarins: How much more evidence is required? J Clin Oncol. 2016;34:636–7.
5. Lehrer S, Green S, Rosenzweig KE. melanoma risk and citrus consumption. J Clin Oncol. 2016;34:636.
6. Wu S, Cho E, Qureshi AA. Reply to S. Lehrer et al and J.C. Dowdy and R.M.Sayre. J Clin Oncol. 2016;34:637–8.
7. Dugrand A, Olry A, Duval T, Hehn A, Froelicher Y, Bourgaud F. Coumarin and furanocoumarin quantitation in citrus peel via ultraperformance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (UPLC-MS). J Agric Food Chem. 2013;61:10677–84.
8. Griffin AC, Hakim RE, Knox J. The wave length effect upon erythemal and carcinogenic response in psoralen treated mice. J Investig Dermatol. 1958;31:289–95.
9. Sun W, Rice MS, Park MK, Chun OK, Melough MM, Nan H, et al. Intake of furocoumarins and risk of skin cancer in 2 prospective US cohort studies. J Nutr. 2020;150:1535–44.
10. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. N Engl J Med. 1974;291:1207–11.

11. Stern RS, PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. J Am Acad Dermatol. 2001;44:755–61.
12. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. N Engl J Med. 1997;336:1041–5.
13. Alcalay J, Bucana C, Kripke ML. Cutaneous pigmented melanocytic tumor in a mouse treated with psoralen plus ultraviolet A radiation. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1990;7:28–31.
14. Sayre RM, Dowdy JC. The increase in melanoma: Are dietary furocoumarins responsible? Med Hypotheses. 2008;70:855–9.
15. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): study populations and data collection. Public Health Nutr. 2002;5:1113–24.
16. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. European prospective investigation into cancer and nutrition. Int J Epidemiol. 1997;26(Suppl 1):S6–14.
17. Margetts BM, Pietinen P. European prospective investigation into cancer and nutrition: validity studies on dietary assessment methods. Int J Epidemiol. 1997;26(Suppl 1):S1–5.
18. Cust AE, Smith BJ, Chau J, van der Ploeg HP, Friedenreich CM, Armstrong BK, et al. Validity and repeatability of the EPIC physical activity questionnaire: a validation study using accelerometers as an objective measure. Int J Behav Nutr Phys Act. 2008;5:33.
19. 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. 2017;140:2246–55.
20. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D, et al. A protective effect of the mediterranean diet for cutaneous melanoma. Int J Epidemiol. 2008;37:1018–29.
21. FAO. FAOSTAT. 2018; Citrus, http://faostat.fao.org/. Available from: http://www.fao.org/3/a-i8092e.pdf.
22. Mullen MP, Pathak MA, West JD, Harrist TJ, Dall'Acqua F. Carcinogenic effects of monofunctional and bifunctional furocoumarins. Natl Cancer Inst Monogr. 1984;66:205–10.
23. Cartwright LE, Walter JF. Psoralen-containing sunscreen is tumorigenic in hairless mice. J Am Acad Dermatol. 1983;8:830–6.
24. Wagstaff DJ. Dietary exposure to furocoumarins. Regul Toxicol Pharmacol. 1991;14:261–72.
25. Guth S, Habermeyer M, Schrenk D, Eisenbrand G. Update of the toxicological assessment of furanocoumarins in foodstuffs (Update of the SKLM statement of 23/24 September 2004)—opinion of the senate commission on food safety (SKLM) of the German research foundation (DFG). Mol Nutr Food Res. 2011;55:807–10.
26. Dunnick JK, Forbes PD, Eustis SL, Hardisty JF, Goodman DG. Tumors of the skin in the HRA/Skh mouse after treatment with 8-methoxypsoralen and UVA radiation. Fundam Appl Toxicol. 1991;16:92–102.
27. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(Suppl 3):22–31.
28. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1278–84.
29. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. Arch Dermatol. 1998;134:1582–5.
30. Bickers DR, Pathak MA. Psoralen pharmacology: studies on metabolism and enzyme induction. Natl Cancer Inst Monogr. 1984;66:77–84.
31. Melough MM, Chun OK. Dietary furocoumarins and skin cancer: a review of current biological evidence. Food Chem Toxicol. 2018;122:163–71.
32. Scott BR, Pathak MA, Mohn GR. Molecular and genetic basis of furocoumarin reactions. Mutat Res. 1976;39:29–74.
33. Derheimer FA, Hicks JK, Paulsen MT, Canman CE, Ljungman M. Psoralen-induced DNA interstrand cross-links block transcription and induce p53 in an ataxia-telangiectasia and rad3-related-dependent manner. Mol Pharmacol. 2009;75:599–607.
34. Laskin JD, Lee E, Yurkow EJ, Laskin DL, Gallo MA. A possible mechanism of psoralen phototoxicity not involving direct interaction with DNA. Proc Natl Acad Sci USA. 1985;82:6158–62.
35. Ortelli D, Edder P, Corvi C. Pesticide residues survey in citrus fruits. Food Addit Contam. 2005;22:423–8.
36. Dennis LK, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MCR. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural heath study. Environ Health Perspect. 2010;118:812–7.
37. Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. Phytother Res. 2015;29:323–31.
38. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Int J Epidemiol. 2017;46:1029–56.
39. Linseisen J, Rohrmann S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Vineis P, et al. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: updated information from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2007;121:1103–14.
40. Perez-Cornago A, Travis RC, Appleby PN, Tsilidis KK, Tjønneland A, Olsen A, et al. Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2017;141:287–97.
41. Zamora-Ros R, Béraud V, Franceschi S, Cayssials V, Tsilidis KK, Boutron-Ruault M-C, et al. Consumption of fruits, vegetables and fruit juices and differentiated thyroid carcinoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. Int J Cancer. 2018;142:449–59.
42. Chaudhary PR, Jayaprakasha GK, Patil BS. Ethylene degreening modulates health promoting phytochemicals in Rio Red grapefruit. Food Chem. 2015;188:77–83.
43. Chaudhary PR, Jayaprakasha GK, Porat R, Patil BS. Low temperature conditioning reduces chilling injury while maintaining quality and certain bioactive compounds of 'Star Ruby' grapefruit. Food Chem. 2014;153:243–9.
44. Gorgus E, Lohr C, Raquet N, Guth S, Schrenk D. Limettin and furocoumarins in beverages containing citrus juices or extracts. Food Chem Toxicol. 2010;48:93–8.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Affiliations

Yahya Mahamat-Saleh[1,2] · Iris Cervenka[1,2] · Marie Al-Rahmoun[1,2] · Francesca R. Mancini[1,2] · Gianluca Severi[1,2] · Reza Ghiasvand[3] · Marit B. Veierod[3] · Saverio Caini[4] · Domenico Palli[4] · Edoardo Botteri[5,6] · Carlotta Sacerdote[7] · Fulvio Ricceri[8] · Antonia Trichopoulou[9] · Eleni Peppa[9] · Carlo La Vecchia[9,10] · Kim Overvad[11,12] · Christina C. Dahm[11] · Anja Olsen[13] · Anne Tjønneland[13,14] · Aurora Perez-Cornago[15] · Paula Jakszyn[16,17] · Sara Grioni[18] · Matthias B. Schulze[19,20] · Guri Skeie[21] · Cristina Lasheras[22] · Sandra Colorado-Yohar[23,24,25] · Miguel Rodríguez-Barranco[24,26,27] · Tilman Kühn[28] · Verena A. Katzke[28] · Pilar Amiano[24,29] · Rosario Tumino[30] · Salvatore Panico[31] · Ana Ezponda[32] · Emily Sonestedt[33] · Augustin Scalbert[34] · Elisabete Weiderpass[35] · Marie-Christine Boutron-Ruault[1,2] · Marina Kvaskoff[1,2]

1 CESP, Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud, Fac. de médecine - UVSQ, INSERM, Université Paris Saclay, 94 805 Villejuif, France

2 Inserm UMR1018, Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, F-94805 Villejuif, France

3 Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology, Department of Biostatistics, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Oslo, Norway

4 Cancer Risk Factors and Lifestyle Epidemiology Unit, Cancer Research, Prevention and Clinical Network Institute (ISPRO), Florence, Italy

5 Department of Bowel Cancer Screening, Cancer Registry of Norway, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

6 Norwegian National Advisory Unit for Women's Health, Women's Clinic, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

7 Piedmont Reference Centre for Epidemiology and Cancer Prevention (CPO Piemonte), Turin 10126, Italy

8 Epidemiology Unit, ASL TO3, Piedmont Region, Grugliasco 10095, Italy

9 Hellenic Health Foundation, Athens, Greece

10 Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

11 Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark

12 Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

13 Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark

14 Department of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

15 Cancer Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, UK

16 Unit of Nutrition and Cancer, Cancer Epidemiology Research Programme, Catalan Institute of Oncology, ĹHospitallet de Llobregat, Barcelona, Spain

17 Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramón Llull, Barcelona, Spain

18 Epidemiology and Prevention Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

19 Department of Molecular Epidemiology, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Nuthetal, Germany

20 Institute of Nutritional Sciences, University of Potsdam, Nuthetal, Germany

21 Department of Community Medicine, University of Tromsø, The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

22 Department of Functional Biology, University of Oviedo, Asturias, Spain

23 Department of Epidemiology, Murcia Regional Health Council, IMIB-Arrixaca, Murcia, Spain

24 CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

25 Research Group on Demography and Health, National Faculty of Public Health, University of Antioquia, Medellín, Colombia

26 Andalusian School of Public Health (EASP), Granada, Spain

27 Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Universidad de Granada, Granada, Spain

28 Division of Cancer Epidemiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

29 Public Health Division of Gipuzkoa, BioDonostia Research Institue, Donostia-San Sebastian, Spain

30 Cancer Registry and Histopathology Department, Civic-M. P. Arezzo Hospital, ASP Ragusa, Ragusa, Italy

31 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Federico II University, Naples, Italy

32 Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

33 Nutritional Epidemiology, Department of Clinical Sciences Malmö, Lund University, Malmö, Sweden

34 Biomarkers Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

35 International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France

Supplementary Table S1: Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of citrus intake and risk of skin cancer according to hours of recreational activity in summer, EPIC cohort (n=264,507)

	Total citrus intake					
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	*P-trend*	*P-int*
Skin cancer						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	1.06 (0.97-1.15)	1.14 (1.04-1.25)	1.10 (1.00-1.21)	0.02	
≥10 hours	1 (ref)	1.09 (1.00-1.18)	1.08 (0.99-1.18)	1.10 (1.00-1.21)	0.05	0.56
Melanoma						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	0.99 (0.80-1.22)	1.04 (0.83-1.31)	1.00 (0.79-1.27)	0.86	
≥10 hours	1 (ref)	0.94 (0.76-1.18)	1.00 (0.79-1.26)	0.96 (0.75-1.22)	0.84	0.98
BCC						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	1.06 (0.96-1.18)	1.16 (1.04-1.29)	1.14 (1.01-1.28)	0.008	
≥10 hours	1 (ref)	1.09 (0.99-1.22)	1.06 (0.96-1.19)	1.07 (0.95-1.20)	0.28	0.65
SCC						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	1.01 (0.80-1.27)	1.06 (0.83-1.36)	1.06 (0.83-1.35)	0.58	
≥10 hours	1 (ref)	1.28 (0.99-1.64)	1.29 (0.99-1.68)	**1.46 (1.12-1.89)**	**0.008**	**0.14**

	Citrus fruit intake					
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	*P-trend*	*P-int*
Skin cancer						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	1.02 (0.93-1.11)	1.04 (0.95-1.14)	1.11 (1.00-1.23)	0.05	
≥10 hours	1 (ref)	1.04 (0.95-1.13)	1.11 (1.02-1.22)	1.05 (0.95-1.17)	0.11	0.34
Melanoma						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	0.95 (0.76-1.19)	1.09 (0.87-1.37)	1.19 (0.84-1.55)	0.16	
≥10 hours	1 (ref)	1.12 (0.90-1.40)	1.21 (0.95-1.53)	1.26 (0.96-1.65)	0.08	0.65
BCC						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	1.00 (0.90-1.12)	1.04 (0.94-1.16)	1.09 (0.96-1.23)	0.16	
≥10 hours	1 (ref)	0.99 (0.89-1.10)	1.09 (0.98-1.21)	0.97 (0.86-1.09)	0.80	0.43
SCC						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	1.17 (0.93-1.46)	0.97 (0.76-1.26)	1.18 (0.89-1.58)	0.52	
≥10 hours	1 (ref)	1.22 (0.95-1.57)	1.08 (0.83-1.41)	1.34 (1.00-1.80)	0.13	0.60

	Citrus juice intake					
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	*P-trend*	*P-int*
Skin cancer						

Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	1.00 (0.91-1.10)	1.03 (0.93-1.13)	1.08 (0.99-1.18)	0.07	
≥10 hours	1 (ref)	0.98 (0.89-1.08)	1.05 (0.95-1.15)	1.08 (0.99-1.19)	0.03	0.76
Melanoma						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	1.10 (0.87-1.41)	1.01 (0.79-1.28)	0.89 (0.72-1.12)	0.26	
≥10 hours	1 (ref)	0.93 (0.71-1.22)	1.04 (0.81-1.34)	0.95 (0.75-1.21)	0.83	0.36
BCC						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	0.99 (0.89-1.12)	1.05 (0.93-1.18)	1.11 (0.99-1.25)	0.03	
≥10 hours	1 (ref)	0.99 (0.87-1.11)	1.02 (0.91-1.15)	1.08 (0.97-1.22)	0.10	0.96
SCC						
Total hours of recreational physical activity in summer						
<10 hours	1 (ref)	0.95 (0.73-1.25)	1.06 (0.80-1.39)	1.18 (0.95-1.47)	0.10	
≥10 hours	1 (ref)	0.97 (0.72-1.30)	1.23 (0.93-1.62)	**1.25 (0.98-1.59)**	**0.03**	0.73

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence intervals; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; SCC, squamous-cell carcinoma

*Stratified by study center, sex, age at recruitment, and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; <25, 25–29, or ≥30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), energy intake (continuous), total vegetable intake (tertiles), non-citrus fruit (tertiles), non-citrus juice (tertiles) and coffee intake (tertiles). n = 5605 participants with missing information on hours of recreational activity in summer were excluded for these analyses.

Supplementary Table S2: Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of citrus and risk of skin cancer, by country, EPIC cohort (n=270,112)

		Total citrus				Citrus fruit				Citrus juice			
		Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P-trend	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P-trend	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P-trend
Sweden													
	Skin cancer	1	1.17 (0.97-1.41)	0.95 (0.79-1.15)	0.74	1	1.21 (1.03-1.43)	1.19 (0.98-1.46)	0.07	1	1.04 (0.87-1.25)	0.88 (0.73-1.07)	0.29
	Melanoma	1	1.10 (0.82-1.47)	0.86 (0.64-1.15)	0.35	1	1.38 (1.06-1.78)	1.40 (1.03-1.90)	0.02	1	0.91 (0.68-1.21)	0.73 (0.53-1.00)	0.04
	BCC	1	1.10 (0.09-14.26)	2.16 (0.24-19.69)	0.49	1	–	–		1	–	–	
	SCC	1	1.24 (0.96-1.60)	1.08 (0.84-1.38)	0.49	1	1.08 (0.85-1.38)	0.92 (0.68-1.24)	0.66	1	1.21 (0.95-1.54)	1.07 (0.83-1.38)	0.44
Denmark													
	Skin cancer	1	1.09 (1.01-1.16)	1.10 (1.02-1.19)	0.006	1	1.01 (0.95-1.09)	1.08 (1.00-1.17)	0.07	1	1.03 (0.96-1.11)	1.09 (1.01-1.17)	0.02
	Melanoma	1	0.86 (0.67-1.09)	0.94 (0.73-1.22)	0.50	1	0.90 (0.71-1.13)	0.98 (0.74-1.29)	0.72	1	0.98 (0.77-1.25)	0.87 (0.68-1.11)	0.26
	BCC	1	1.12 (1.04-1.21)	1.11 (1.02-1.20)	0.008	1	1.02 (0.95-1.10)	1.07 (0.98-1.17)	0.14	1	1.03 (0.95-1.12)	1.10 (1.02-1.19)	0.01
	SCC	1	0.90 (0.68-1.18)	1.25 (0.95-1.64)	0.15	1	1.10 (0.85-1.42)	1.27 (0.93-1.72)	0.13	1	1.14 (0.86-1.52)	1.28 (0.98-1.68)	0.07
The Netherlands													
	Skin cancer	1	1.13 (0.89-1.44)	1.18 (0.93-1.49)	0.20	1	1.42 (1.06-1.91)	1.32 (0.94-1.85)	0.26	1	1.16 (0.93-1.45)	1.13 (0.89-1.43)	0.33
	Melanoma	1	0.91 (0.63-1.32)	0.99 (0.65-1.49)	0.98	1	1.27 (0.83-1.93)	1.05 (0.64-1.73)	0.92	1	1.02 (0.73-1.42)	0.93 (0.64-1.35)	0.68
	BCC	1	0.74 (0.24-2.28)	0.90 (0.27-3.03)	0.94	1	0.54 (0.17-1.73)	0.40 (0.11-1.51)	0.16	1	2.16 (0.70-6.66)	3.24 (1.00-10.46)	0.05
	SCC	1	1.29 (0.89-1.87)	1.28 (0.86-1.91)	0.31	1	1.80 (1.11-2.92)	1.88 (1.11-3.19)	0.05	1	1.32 (0.96-1.82)	1.29 (0.92-1.81)	0.15
Germany													
	Skin cancer	1	1.06 (0.90-1.26)	0.92 (0.75-1.12)	0.54	1	1.02 (0.88-1.20)	0.95 (0.67-1.34)	0.98	1	1.00 (0.85-1.19)	0.93 (0.78-1.12)	0.45
	Melanoma	1	1.10 (0.78-1.57)	1.08 (0.72-1.60)	0.68	1	1.17 (0.85-1.61)	0.66 (0.32-1.36)	0.89	1	0.96 (0.67-1.37)	0.93 (0.64-1.35)	0.69
	BCC	1	1.04 (0.85-1.28)	0.87 (0.68-1.11)	0.35	1	1.01 (0.83-1.22)	1.10 (0.73-1.67)	0.75	1	1.06 (0.86-1.30)	0.94 (0.75-1.17)	0.62
	SCC	1	1.00 (0.51-1.97)	0.66 (0.28-1.60)	0.42	1	0.68 (0.35-1.32)	0.72 (0.15-3.40)	0.29	1	0.70 (0.34-1.42)	0.59 (0.27-1.28)	0.15
Greece													
	Skin cancer	1	0.80 (0.40-1.59)	0.89 (0.42-1.87)	0.78	1	1.13 (0.41-3.11)	1.15 (0.45-2.97)	0.79	1	0.76 (0.38-1.52)	0.96 (0.46-1.99)	0.89
	Melanoma	1	0.92 (0.32-2.63)	1.11 (0.34-3.66)	0.85	1	2.31 (0.44-11.98)	1.81 (0.36-9.13)	0.68	1	0.97 (0.30-3.20)	2.21 (0.72-6.74)	0.15
	BCC	1	0.85 (0.28-2.56)	0.76 (0.23-2.56)	0.66	1	0.22 (0.04-1.26)	0.56 (0.16-2.03)	0.73	1	0.61 (0.21-1.77)	0.63 (0.20-1.99)	0.40
	SCC	1	–	–	–	1	–	–		1	–	–	
Spain													
	Skin cancer	1	1.03 (0.84-1.27)	1.11 (0.91-1.35)	0.27	1	0.96 (0.74-1.24)	0.98 (0.79-1.23)	0.95	1	0.89 (0.75-1.05)	1.27 (1.04-1.54)	0.09
	Melanoma	1	1.20 (0.69-2.07)	1.40 (0.84-2.35)	0.19	1	0.89 (0.47-1.70)	0.97 (0.58-1.63)	0.96	1	1.13 (0.72-1.78)	1.74 (1.09-2.78)	0.02
	BCC	1	0.97 (0.76-1.23)	1.03 (0.82-1.31)	0.68	1	0.83 (0.61-1.13)	0.86 (0.66-1.12)	0.36	1	0.85 (0.70-1.04)	1.13 (0.90-1.43)	0.70
	SCC	1	1.11 (0.63-1.96)	1.08 (0.62-1.89)	0.82	1	1.84 (0.84-4.00)	1.63 (0.80-3.33)	0.30	1	0.74 (0.46-1.20)	1.47 (0.84-2.54)	0.45
Italy													
	Skin cancer	1	1.13 (0.93-1.38)	1.13 (0.91-1.39)	0.34	1	1.16 (0.90-1.50)	1.15 (0.90-1.46)	0.42	1	1.00 (0.84-1.20)	1.10 (0.92-1.30)	0.33
	Melanoma	1	1.64 (0.97-2.79)	1.55 (0.88-2.73)	0.23	1	1.17 (0.59-2.29)	1.45 (0.77-2.73)	0.16	1	1.24 (0.82-1.88)	0.99 (0.62-1.59)	0.89
	BCC	1	1.10 (0.87-1.39)	1.10 (0.86-1.40)	0.52	1	1.15 (0.85-1.54)	1.07 (0.80-1.42)	0.98	1	1.01 (0.82-1.25)	1.15 (0.93-1.42)	0.21
	SCC	1	0.62 (0.26-1.49)	0.80 (0.33-1.96)	0.73	1	0.76 (0.27-2.13)	0.80 (0.31-2.06)	0.74	1	0.47 (0.17-1.32)	0.86 (0.37-1.97)	0.57

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence intervals; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; SCC, squamous-cell carcinoma

Supplementary Table S3: Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of total citrus and risk of skin cancer by sex, EPIC cohort (n=270,112)

	Men						Women						
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend	$P_{homogeneity}$
Skin cancer						**Skin cancer**						
No cases	1,470	1,020	825	670		No cases	1,116	1,099	1,130	1,118		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.15 (1.06-1.25)	1.21 (1.11-1.32)	1.15 (1.04-1.27)	0.001	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.07 (0.99-1.17)	1.13 (1.04-1.23)	1.17 (1.07-1.27)	0.0002	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.11 (1.03-1.21)	1.16 (1.06-1.27)	1.10 (0.99-1.21)	0.008	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.05 (0.96-1.14)	1.10 (1.01-1.20)	1.12 (1.03-1.22)	0.006	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.10 (1.01-1.19)	1.13 (1.03-1.24)	1.06 (0.96-1.18)	0.06	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.04 (0.95-1.13)	1.09 (1.00-1.19)	1.12 (1.02-1.23)	0.009	0.67
Melanoma						**Melanoma**						
No cases	236	161	115	111		No cases	159	179	208	202		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.84-1.25)	0.96 (0.76-1.20)	0.97 (0.76-1.22)	0.67	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.82-1.26)	1.21 (0.98-1.50)	1.11 (0.90-1.38)	0.15	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	0.98 (0.80-1.21)	0.91 (0.72-1.14)	0.91 (0.72-1.16)	0.34	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.81-1.25)	1.19 (0.96-1.48)	1.09 (0.88-1.36)	0.22	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	0.98 (0.80-1.21)	0.91 (0.72-1.15)	0.92 (0.72-1.18)	0.40	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	0.98 (0.79-1.22)	1.14 (0.92-1.43)	1.04 (0.82-1.31)	0.48	0.28
BCC						**BCC**						
No cases	983	694	564	428		No cases	814	722	726	673		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.20 (1.09-1.32)	1.26 (1.14-1.40)	1.20 (1.07-1.36)	<.001	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.05 (0.95-1.16)	1.09 (0.99-1.21)	1.13 (1.02-1.25)	0.01	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.16 (1.05-1.28)	1.20 (1.07-1.34)	1.14 (1.01-1.29)	0.003	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.92-1.13)	1.05 (0.95-1.17)	1.08 (0.97-1.20)	0.13	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.13 (1.02-1.25)	1.17 (1.05-1.30)	1.10 (0.97-1.25)	0.02	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.92-1.12)	1.06 (0.95-1.17)	1.08 (0.97-1.21)	0.12	0.95
SCC						**SCC**						
No cases	201	127	111	109		No cases	111	155	151	200		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.07 (0.85-1.33)	1.25 (0.99-1.59)	1.17 (0.91-1.49)	0.09	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.24 (0.97-1.59)	1.22 (0.95-1.57)	1.39 (1.10-1.77)	0.01	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.05 (0.83-1.31)	1.22 (0.96-1.55)	1.15 (0.89-1.47)	0.14	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.21 (0.94-1.55)	1.19 (0.92-1.53)	1.35 (1.06-1.72)	0.02	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.81-1.29)	1.18 (0.92-1.50)	1.09 (0.85-1.41)	0.31	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.19 (0.93-1.54)	1.19 (0.91-1.54)	1.37 (1.06-1.77)	0.02	0.27

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence intervals; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; SCC, squamous-cell carcinoma
Age-adjusted: adjusted for age and stratified by study center, and age at recruitment

[1] Stratified by study center, sex, age at recruitment, and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; <25, 25–29, or ≥30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), physical activity (metabolic equivalent of task [MET] hour/week), and energy intake (continuous)

[2] Additionally adjusted for total vegetable intake (tertiles), coffee intake (tertiles), non-citrus fruit intake (tertiles), and non-citrus juice intake (tertiles).

Supplementary Table S3 (continued): Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of citrus fruit and risk of skin cancer, by sex, EPIC cohort (n=270,112)

	Men					Women						
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend	$P_{homogeneity}$
Skin cancer						**Skin cancer**						
No cases	1,499	938	890	658		No cases	1,041	1,030	1,236	1,156		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.10 (1.01-1.19)	1.21 (1.11-1.32)	1.15 (1.04-1.28)	<.0001	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.06 (0.97-1.15)	1.08 (1.00-1.18)	1.14 (1.04-1.24)	0.004	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.05 (0.97-1.14)	1.17 (1.07-1.27)	1.11 (1.00-1.24)	0.002	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.94-1.12)	1.05 (0.96-1.14)	1.10 (1.00-1.20)	0.03	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.94-1.11)	1.12 (1.02-1.23)	1.07 (0.95-1.19)	0.06	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.94-1.12)	1.04 (0.95-1.13)	1.08 (0.98-1.19)	0.11	0.77
Melanoma						**Melanoma**						
No cases	224	171	132	96		No cases	136	188	232	192		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.07 (0.88-1.31)	1.11 (0.89-1.39)	1.12 (0.86-1.46)	0.29	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.08 (0.86-1.35)	1.28 (1.03-1.59)	1.40 (1.11-1.77)	0.001	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.84-1.26)	1.06 (0.85-1.33)	1.07 (0.82-1.40)	0.55	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.08 (0.86-1.35)	1.27 (1.02-1.58)	1.39 (1.10-1.76)	0.002	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.04 (0.84-1.28)	1.10 (0.87-1.39)	1.13 (0.85-1.51)	0.33	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.08 (0.86-1.36)	1.24 (0.98-1.56)	1.32 (1.02-1.70)	0.02	0.40
BCC						**BCC**						
No cases	1040	576	605	448		No cases	777	637	767	754		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.07 (0.97-1.19)	1.24 (1.11-1.37)	1.15 (1.02-1.30)	0.0006	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.92-1.14)	1.04 (0.94-1.15)	1.04 (0.94-1.16)	0.43	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.07-1.32)	1.11 (0.98-1.26)	0.009	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.89-1.10)	1.00 (0.90-1.11)	1.00 (0.90-1.12)	0.94	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.89-1.09)	1.12 (1.01-1.25)	1.04 (0.91-1.19)	0.18	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.89-1.10)	0.99 (0.89-1.11)	1.00 (0.99-1.12)	0.95	0.27
SCC						**SCC**						
No cases	190	160	106	92		No cases	92	172	191	162		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.20 (0.97-1.49)	1.02 (0.80-1.30)	1.19 (0.90-1.57)	0.36	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.33 (1.03-1.72)	1.23 (0.95-1.58)	1.49 (1.14-1.94)	0.01	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.18 (0.95-1.46)	1.01 (0.79-1.29)	1.18 (0.89-1.56)	0.40	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.30 (1.00-1.68)	1.19 (0.92-1.53)	1.44 (1.10-1.88)	0.03	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.14 (0.92-1.42)	0.95 (0.73-1.23)	1.08 (0.80-1.46)	0.85	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.27 (0.98-1.65)	1.18 (0.90-1.54)	1.48 (1.10-1.98)	0.03	0.20

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence intervals; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; SCC, squamous-cell carcinoma
Age-adjusted: adjusted for age and stratified by study center, and age at recruitment
[1] Stratified by study center, sex, age at recruitment, and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; <25, 25–29, or ≥30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), physical activity (metabolic equivalent of task [MET] hour/week), and energy intake (continuous)
[2] Additionally adjusted for total vegetable intake (tertiles), non-citrus fruits (tertiles), citrus juice (tertiles) and coffee intake (tertiles).

5

Supplementary Table S3 (continued): Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of citrus juice and risk of skin cancer, by sex, EPIC cohort (n=270,112)

	Men					Women						
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend	$P_{homogeneity}$
Skin cancer						**Skin cancer**						
No cases	990	830	1,044	1,121		No cases	1,099	895	1,110	1,359		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.04 (0.94-1.15)	1.15 (1.04-1.26)	1.23 (1.13-1.35)	<.0001	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.93-1.12)	1.06 (0.97-1.16)	1.10 (1.01-1.20)	0.01	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.00 (0.91-1.10)	1.07 (0.98-1.18)	1.14 (1.04-1.26)	0.001	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.90-1.09)	1.01 (0.93-1.11)	1.04 (0.96-1.14)	0.27	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.90-1.10)	1.06 (0.96-1.17)	1.12 (1.02-1.23)	0.007	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.90-1.09)	1.02 (0.93-1.12)	1.05 (0.96-1.15)	0.17	0.30
Melanoma						**Melanoma**						
No cases	191	121	165	146		No cases	204	134	184	226		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.04 (0.81-1.34)	1.17 (0.92-1.48)	0.94 (0.74-1.18)	0.73	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.82-1.31)	1.01 (0.81-1.25)	0.98 (0.80-1.20)	0.75	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.78-1.30)	1.10 (0.86-1.39)	0.87 (0.69-1.11)	0.35	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.80-1.29)	0.98 (0.78-1.22)	0.95 (0.77-1.16)	0.54	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.00 (0.78-1.30)	1.09 (0.85-1.40)	0.87 (0.68-1.11)	0.33	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.79-1.30)	0.98 (0.78-1.24)	0.95 (0.77-1.18)	0.61	0.70
BCC						**BCC**						
No cases	558	581	748	782		No cases	686	644	753	852		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.07 (0.95-1.20)	1.18 (1.05-1.33)	1.33 (1.19-1.50)	<.0001	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.00 (0.89-1.11)	1.04 (0.93-1.16)	1.08 (0.97-1.20)	0.11	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.90-1.15)	1.10 (0.98-1.24)	1.22 (1.09-1.38)	0.0002	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	0.96 (0.86-1.08)	0.98 (0.88-1.10)	1.01 (0.90-1.12)	0.72	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.90-1.14)	1.08 (0.96-1.22)	1.20 (1.06-1.35)	0.0009	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	0.97 (0.86-1.09)	1.00 (0.88-1.12)	1.02 (0.91-1.14)	0.57	0.35
SCC						**SCC**						
No cases	199	94	98	157		No cases	163	85	139	230		
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	0.94 (0.72-1.22)	1.05 (0.81-1.38)	1.24 (0.99-1.55)	0.04	Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.09 (0.83-1.44)	1.33 (1.04-1.70)	1.35 (1.10-1.67)	0.002	
Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	0.92 (0.71-1.20)	1.02 (0.78-1.34)	1.20 (0.96-1.50)	0.09	Multivariable HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.05 (0.80-1.39)	1.28 (1.00-1.63)	1.30 (1.05-1.61)	0.009	
Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	0.90 (0.69-1.18)	0.98 (0.75-1.30)	1.16 (0.92-1.45)	0.17	Multivariable HR[2] (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.77-1.37)	1.26 (0.96-1.65)	1.33 (1.05-1.67)	0.008	0.40

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence intervals; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; SCC, squamous-cell carcinoma
Age-adjusted: adjusted for age and stratified by study center, and age at recruitment
[1] Stratified by study center, sex, age at recruitment, and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; <25, 25–29, or ≥30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), physical activity (metabolic equivalent of task [MET] hour/week), and energy intake (continuous).
[2] Additionally adjusted for total vegetable intake (tertiles), citrus fruit (tertiles), non-citrus juice (tertiles) and coffee intake (tertiles).

6

Supplementary Table S4: Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of citrus and risk of skin cancer by site, EPIC cohort(n=270,112)*

Total citrus intake

	No cases	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend	$P_{homogeneity}$
Skin cancer, site							
Head, neck and extremities	6814	1 (ref)	1.06 (0.98-1.15)	1.07 (0.99-1.17)	1.03 (0.94-1.12)	0.47	
Trunk	1634	1 (ref)	1.07 (0.93-1.22)	1.14 (0.99-1.32)	1.12 (0.96-1.30)	0.08	0.26
Melanoma, site							
Head, neck and extremities	891	1 (ref)	0.97 (0.80-1.19)	1.01 (0.82-1.25)	1.04 (0.84-1.29)	0.67	
Trunk	480	1 (ref)	1.01 (0.79-1.29)	1.10 (0.84-1.43)	0.94 (0.71-1.25)	0.87	0.70
BCC, site							
Head, neck and extremities	4628	1 (ref)	1.08 (0.98-1.19)	1.05 (0.95-1.18)	0.97 (0.86-1.09)	0.72	
Trunk	976	1 (ref)	1.10 (0.93-1.31)	1.14 (0.95-1.37)	1.22 (1.00-1.50)	0.04	0.04
SCC, site							
Head, neck and extremities	1041	1 (ref)	1.06 (0.88-1.28)	1.16 (0.96-1.42)	1.12 (0.92-1.36)	0.19	
Trunk	124	1 (ref)	1.26 (0.76-2.09)	1.25 (0.72-2.16)	1.26 (0.74-2.17)	0.43	0.77

Citrus fruit intake

	No cases	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend	$P_{homogeneity}$
Skin cancer, site							
Head, neck and extremities	6814	1 (ref)	1.00 (0.91-1.08)	1.00 (0.92-1.09)	0.99 (0.90-1.09)	0.85	
Trunk	1634	1 (ref)	1.05 (0.92-1.21)	1.18 (1.02-1.36)	1.26 (1.07-1.48)	0.003	0.008
Melanoma, site							
Head, neck and extremities	891	1 (ref)	1.01 (0.82-1.24)	1.25 (1.01-1.55)	1.22 (0.95-1.57)	0.04	
Trunk	480	1 (ref)	1.09 (0.85-1.40)	1.06 (0.80-1.39)	1.30 (0.95-1.78)	0.15	0.87
BCC, site							
Head, neck and extremities	4628	1 (ref)	0.97 (0.88-1.08)	0.96 (0.85-1.07)	0.90 (0.80-1.01)	0.10	
Trunk	976	1 (ref)	0.97 (0.81-1.16)	1.14 (0.95-1.38)	1.23 (1.00-1.50)	0.03	0.02
SCC, site							
Head, neck and extremities	1041	1 (ref)	1.08 (0.89-1.29)	0.93 (0.76-1.14)	1.12 (0.89-1.41)	0.67	
Trunk	124	1 (ref)	2.08 (1.21-3.55)	2.02 (1.13-3.60)	1.62 (0.80-3.30)	0.15	0.22

Citrus juice intake

	No cases	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 1	Quartile 2		$P_{homogeneity}$
Skin cancer, site							
Head, neck and extremities	6814	1 (ref)	1.00 (0.91-1.09)	1.03 (0.94-1.12)	1.05 (0.97-1.14)	0.19	
Trunk	1634	1 (ref)	1.01 (0.86-1.18)	1.10 (0.94-1.28)	1.02 (0.88-1.19)	0.62	0.82
Melanoma, site							
Head, neck and extremities	891	1 (ref)	1.10 (0.88-1.39)	0.91 (0.72-1.15)	0.94 (0.77-1.16)	0.36	
Trunk	480	1 (ref)	0.84 (0.62-1.14)	1.12 (0.85-1.48)	0.89 (0.68-1.17)	0.69	0.79
BCC, site							
Head, neck and extremities	4628	1 (ref)	0.99 (0.89-1.11)	1.04 (0.93-1.17)	1.04 (0.93-1.16)	0.36	
Trunk	976	1 (ref)	1.08 (0.88-1.32)	1.11 (0.91-1.35)	1.09 (0.89-1.33)	0.42	0.8
SCC, site							
Head, neck and extremities	1041	1 (ref)	0.85 (0.68-1.05)	1.07 (0.86-1.32)	1.15 (0.96-1.37)	0.05	
Trunk	124	1 (ref)	1.35 (0.74-2.44)	1.15 (0.63-2.10)	1.35 (0.83-2.21)	0.29	0.76

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence intervals; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; SCC, squamous-cell carcinoma

* Stratified by study center, sex, age at recruitment, and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; <25, 25–29, or ≥30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), physical activity (metabolic equivalent of task [MET] hour/week), energy intake (continuous), total vegetable intake (tertiles), non-citrus fruit (tertiles), non-citrus juice (tertiles) and coffee intake (tertiles).

Supplementary Table S5 : Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of citrus and risk of melanoma by histologic type, EPIC cohort (n=270,105) *

Histologic type	LMM	Others[+]	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	$P_{homogeneity}$
No cases	114	1250	
Total citrus			
Q1	1 (ref)	1 (ref)	
Q2	1.00 (0.57-1.74)	0.97 (0.83-1.13)	
Q3	0.96 (0.53-1.75)	1.03 (0.88-1.22)	
Q4	1.19 (0.66-2.15)	0.96 (0.81-1.22)	0.55
P-trend	0.56	0.87	
Citrus fruit			
Q1	1 (ref)	1 (ref)	
Q2	1.05 (0.61-1.79)	1.05 (0.89-1.23)	
Q3	0.88 (0.48-1.62)	**1.19 (1.01-1.41)**	
Q4	1.04 (0.53-2.05)	**1.24 (1.02-1.51)**	0.47
P-trend	0.95	**0.01**	
Citrus juice			
Q1	1 (ref)	1 (ref)	
Q2	1.26 (0.69-2.30)	0.99 (0.82-1.20)	
Q3	0.80 (0.40-1.60)	1.05 (0.88-1.26)	
Q4	1.17 (0.63-2.18)	0.91 (0.77-1.07)	0.60
P-trend	0.78	0.31	

Abbreviations: CI, confidence intervals; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; LMM, Lentigo maligna melanoma. * Multivariable analysis was stratified by center, sex, age and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; <25, 25–29, or ≥30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), physical activity (metabolic equivalent of task [MET] hour/week), energy intake (continuous), intake of total vegetables (tertiles), citrus fruit non-citrus juice (tertiles) and coffee intake (tertiles). N = 7 melanoma cases with missing histologic type were excluded for type analyses.

[+] Others include melanomas of the acral lentiginous, nodular, and superficial spreading subtypes, and melanoma not otherwise specified

Supplementary Table S6: Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for intake of **citrus fruit** and risk of skin cancer, EPIC cohort (n=476,160)

	Citrus fruit intake				
	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	P-trend
N	116,875	121,192	118,884	119,209	
Mean (g/day)	2.8	16.9	47.1	130.6	
Skin cancer					
No cases	3,449	3,859	3,560	3,226	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.02 (0.97-1.07)	1.07 (1.02-1.12)	1.07 (1.02-1.12)	0.002
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.94-1.04)	1.03 (0.98-1.08)	1.03 (0.98-1.09)	0.10
Melanoma					
No cases	633	672	643	533	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.01 (0.90-1.13)	1.04 (0.93-1.17)	1.06 (0.94-1.20)	0.31
Multivariable-adjusted HR[1] (95% CI)	1 (ref)	0.99 (0.89-1.11)	1.02 (0.91-1.14)	1.03 (0.91-1.17)	0.57
BCC					
No cases	2,111	2,463	2,160	2,000	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.97-1.09)	1.10 (1.03-1.17)	1.05 (0.99-1.12)	0.03
Multivariable-adjusted HR[1] (95% CI)	1 (ref)	1.00 (0.94-1.06)	1.06 (0.99-1.12)	1.01 (0.95-1.08)	0.35
	1 (ref)				
SCC					
No cases	464	527	477	464	
Age-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.06 (0.93-1.20)	1.01 (0.88-1.15)	1.16 (1.01-1.32)	0.08
Multivariable-adjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.03 (0.90-1.16)	0.98 (0.86-1.12)	1.13 (0.98-1.29)	0.19

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence intervals; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; HR, hazard ratio; SCC, squamous-cell carcinoma

Age-adjusted: adjusted for age and stratified by study center, sex, and age at recruitment

Multivariable-adjusted HR: Stratified by study center, sex, age at recruitment, and adjusted for education (none, primary school, technical/professional school, secondary school, university or higher degree), body mass index (BMI; <25, 25–29, or ≥30 kg/m^2), smoking (never, former, and current), alcohol intake (non-consumer, then categorized in quartiles, g per day), physical activity (metabolic equivalent of task [MET] hour/week), and energy intake (continuous)

Annexe 29: Article 3 publié dans Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention « Patterns of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acid Dietary Intake and Melanoma Thickness at Diagnosis»

Published OnlineFirst May 19, 2020; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0319

CANCER EPIDEMIOLOGY, BIOMARKERS & PREVENTION | RESEARCH ARTICLE

Patterns of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acid Dietary Intake and Melanoma Thickness at Diagnosis

Yahya Mahamat-Saleh[1,2], Maria Celia B. Hughes[3], Kyoko Miura[3,4], Maryrose K. Malt[3], Lena von Schuckmann[3,5], Kiarash Khosrotehrani[6,7], B. Mark Smithers[8], and Adèle C Green[3,9]

ABSTRACT

Background: Experimental evidence suggests that dietary intakes of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids have divergent effects on melanoma growth, but epidemiologic evidence on their combined effect is lacking.

Methods: In 634 Australian patients with primary melanoma, we assessed prediagnosis consumption of 39 food groups by food frequency questionnaires completed within 2 months of diagnosis. We derived, by reduced rank regression, dietary patterns that explained variability in selected omega-3 and omega-6 fatty acid intakes. Prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between tertiles of dietary patterns and melanoma thickness >2 mm versus ≤2 mm were estimated using Poisson regression.

Results: Overall omega-3 fatty acid intakes were low. Two major fatty acid dietary patterns were identified: "meat, fish, and fat," positively correlated with intakes of all fatty acids; and "fish, low-meat, and low-fat," positively correlated with long-chain omega-3 fatty acid intake, and inversely with medium-chain omega-3 and omega-6 fatty acid intakes. Prevalence of thick melanomas was significantly higher in those in the highest compared with lowest tertile of the "meat, fish, and fat" pattern (PR, 1.40; 95% CI, 1.01–1.94), especially those with serious comorbidity (PR, 1.83; 95% CI, 1.15–2.92) or a family history (PR, 2.32; 95% CI, 1.00–5.35). The "fish, low-meat, and low-fat" pattern was not associated with melanoma thickness.

Conclusions: People with high meat, fish, and fat intakes, who thus consumed relatively high levels of omega-3 and high omega-6 fatty acid intakes, are more likely to be diagnosed with thick than thin melanomas.

Impact: High omega-3 and omega-6 fatty acid intakes may contribute to patients' presentation with thick melanomas.

Introduction

Cutaneous melanoma is the most serious form of skin cancer, diagnosed in over 350,000 people worldwide in 2015 (1) and incidence is set to continue increasing beyond 2030 (2). Tumor thickness at diagnosis is a measure of depth of invasion of malignant melanocytes and is the main indicator of severity of primary melanoma (3) and risk of death (4, 5). Increased tumor thickness can reflect late presentation of the primary tumor, or the intrinsic fast growth rate of a melanoma (6). With growing public awareness about the significance of suspicious pigmented lesions, melanomas are increasingly being detected early. Despite this, there remains a proportion of aggressive, rapidly growing melanomas that are already thick when first diagnosed (7).

Exposure to UV radiation (UVR) is the major environmental risk factor for melanoma (8) and sun protection remains the mainstay of prevention. However, if factors associated specifically with thick primary tumors could be identified, it would inform targeted prevention of potentially aggressive melanoma. Family history is associated with thicker melanoma (9), but diet, a modifiable lifestyle factor, may also play a role. Recent reviews have concluded that fish (10) and caffeine (11) may decrease, while citrus fruits and alcohol may increase, melanoma risk. Results for all other nutrients including polyunsaturated fatty acids were mostly inconsistent (11). A case–control study noted that frequent consumption of red meat was associated with reduced survival from melanoma among patients with tumors >1 mm thick (12). While studies that assessed diet and melanoma thickness specifically are lacking, dietary omega-3 [eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acids (DHA), and α-linolenic acid (ALA)] and omega-6 [linoleic acid (LA) and arachidonic acid (AA)] polyunsaturated fatty acids may play a role because they appear to possess both antioncogenic and prooncogenic properties, respectively (13–15), besides being essential for normal growth and development. LA and ALA cannot be synthesized by humans and synthesis of AA (from LA) and EPA and DHA (from ALA) are low, making dietary sources necessary, for example, through vegetable and seed oils (LA and ALA), meat and eggs (AA), and oily fish (EPA and DHA; ref. 16).

Levels of consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids determine the fatty acid composition of cell membranes, with EPA and DHA competing with, and partially replacing AA, thus influencing the synthesis of metabolites involved in inflammatory responses to environmental insults (17, 18) such as UVR. Specifically, increasing intakes of omega-3 fatty acids enhance anti-inflammatory metabolites, while

[1]Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP) - School of Medicine, Universite Paris Sud - School of Medicine, Universite Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ); INSERM French National Institute for Health and Medical Research, Universite Paris Saclay, Villejuif, France. [2]Gustave Roussy, Villejuif, France. [3]Population Health Department, QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, Queensland, Australia. [4]Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia. [5]School of Public Health, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia. [6]Experimental Dermatology Group, The University of Queensland Diamantina Institute, Translational Research Institute, Brisbane, Queensland, Australia. [7]Department of Dermatology, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland, Australia. [8]Queensland Melanoma Project, Princess Alexandra Hospital, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia. [9]CRUK Manchester and Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, United Kingdom.

Note: Supplementary data for this article are available at Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention Online (http://cebp.aacrjournals.org/).

Corresponding Author: Maria Celia B. Hughes, QIMR Berghofer Medical Research Institute, 300 Herston Road, Herston, Queensland 4006, Australia. Phone: 617-3362-0255; Fax: 617-3845-3502; E-mail: maricel.hughes@qimrberghofer.edu.au

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2020;XX:XX–XX

doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0319

©2020 American Association for Cancer Research.

Downloaded from cebp.aacrjournals.org on July 13, 2020. © 2020 American Association for Cancer Research.

Published OnlineFirst May 19, 2020; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0319

increasing omega-6 fatty acids increase proinflammatory metabolites (18, 19). In regard to melanoma specifically, *in vitro* studies have also shown that dietary omega-3 and omega-6 fatty acids have divergent effects on both growth and invasiveness of tumors (20, 21) but how this applies to melanoma presentation in clinical settings is unknown.

The study of single nutrients especially in experimental settings is valuable to identify possible mechanisms linking diet and disease. However, nutrients are not eaten in isolation, but rather interact within and across foods, making it difficult to ascribe effects to individual nutrients. Also, individual nutrient effects may be too small to detect, while cumulative effects may be detectable when multiple nutrients are considered. Hence, the study of dietary patterns has been recommended to capture the joint effects of nutrient and foods as they are normally eaten by free-living individuals (22). Adherence to dietary patterns considered "ideal" are associated with reduced risk of chronic diseases including cancer (23). Currently, there are three methods to identify dietary patterns. *A priori* methods such as diet quality indices use evidence-based knowledge of a "healthy" diet; *a posteriori* methods such as principal components or cluster analysis that are purely data driven resulting in risk estimates that are noncomparable with other studies (24); and reduced rank regression (RRR; refs. 24, 25). RRR combines both approaches where prior knowledge of nutrients specific to the disease of interest is used to derive patterns in an exploratory way (25). RRR-derived dietary patterns have been shown to predict disease outcomes (26, 27), and methods to derive reproducible dietary scores from RRR results have been identified (24). This novel approach to dietary pattern derivation has not been applied to studies on omega-3 and omega-6 fatty acids.

We hypothesized that omega-3 and omega-6 fatty acids would have synergistic and antagonistic effects, respectively, on the invasiveness of melanoma. We assessed the associations of dietary patterns derived by RRR with measured thickness of incident primary melanoma in a large cohort of newly diagnosed patients.

Materials and Methods

Design and study population

We prospectively recruited people in Queensland, Australia, newly diagnosed with tumor stage Ib to IV cutaneous melanoma between October 2010 and October 2014 from public specialist hospital clinics, private practices, and private pathology laboratories, as fully described elsewhere (28). Patients were eligible if they had no clinical sign of nodal spread at presentation, were aged ≥16 years (deemed age of consent by Queensland health), and capable of completing questionnaires. Of 1,254 eligible patients, 825 agreed to participate (66%). A further 36 were later found to be ineligible (mainly because loco-regional metastases were later revealed) and 89 were excluded after application of the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging which took effect in January 2018 (29, 30), leaving 700 study participants. Finally, for this analysis, patients were eligible if they completed a diet questionnaire. A comparison of our study cohort showed no significant differences in age or sex distributions when compared with all cases aged less than 80 years diagnosed in Queensland as recorded by the Cancer Registry within the study period (28). Patients provided written informed consent and the study was approved by the Human Research Ethics Committees of the Metro South Hospital and Health Service and the QIMR Berghofer Medical Research Institute (Brisbane, Queensland, Australia).

Outcome

The outcome was tumor thickness (in mm) of the primary melanoma, extracted from histopathology report of the specimen obtained at presentation or subsequent surgery (if performed), whichever is greater. Other features of the tumor were also extracted, namely, ulceration (yes and no), mitosis (per mm^2), site of melanoma (head or neck, trunk, upper limb, and lower limb) and histologic subtype [superficial spreading melanoma (SSM), nodular, other, and not classified].

Dietary assessment

Dietary intake was assessed at recruitment, within an average of 36 days (±26) after diagnosis of the study melanoma, using a validated self-administered, semiquantitative food frequency questionnaire (FFQ) consisting of 142 food items. The questionnaire was based on the FFQ developed for the U.S. Nurses' Health Study (31, 32), adapted for the Australian setting. Participants estimated how often, on average, they had consumed a given amount of food or beverage over the past 12 months (amounts were estimated with commonly used units or portion sizes). We measured frequency of intake in nine categories ranging from "Never" to "4+ times per day." Respondents also provided additional information on types of fats and oils used for cooking, types of butter, margarine, and breakfast cereals regularly consumed, frequency of eating food fried at home, frequency of eating fried take-away or restaurant foods, consumption of visible fat on meat, and use of dietary supplements. We calculated average daily intake of each food item using the information on portion sizes and reported frequency of food intake. Average daily intakes of the nutrients including LA, ALA, AA, EPA, and DHA were estimated using the Australian food composition database NUTTAB 2010 (33). Details on the validity and the reproducibility of the dietary questionnaire have been published previously (34–36). Using the method of triads, the validity coefficients of the FFQ relative to plasma phospholipid fatty acids and weighed food records were 0.45 for AA and 0.62 for both EPA and DHA (37).

Potential confounders

Personal details were also collected at recruitment using standard self-administered questionnaires. These included sex, age, skin phototype (burn only, burn then tan, and tan only), height and weight, level of education (up to grade 10, grade 12 to diploma, and university or college degree), smoking history (current, ex-smoker, and never), average number of sun protection measures when outdoors (none to maximum 4), frequency of skin checks (less than once a year, at least once a year by self/nondoctor, and at least once a year by a doctor), first-degree relative with history of melanoma (yes and no), and serious comorbidities (ever diagnosis of heart or vascular disease, diabetes, and noncutaneous cancer). Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (kilograms) by the square of height (meters; <18.5, 18.5–24.9, 25–30, and >30 kg/m^2). Patients' past history of melanoma (yes and no) was confirmed through histologic reports.

Data analysis

Dietary patterns were derived using RRR, a method that determines the linear combinations of food groups as predictors that explain as much variation as possible in nutrients of interest, the "response variables" (25, 38, 39). The PROC PLS procedure with the RRR method option in SAS was used to derive dietary patterns predictive of melanoma thickness with LA, ALA, and AA, and sum of EPA and DHA as the nutrient response variables of interest (18, 20, 21, 40). We defined 39 foods groups (g/day) as predictor variables in the RRR

Downloaded from cebp.aacrjournals.org on July 13, 2020. © 2020 American Association for Cancer Research.

Published OnlineFirst May 19, 2020; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0319

(Supplementary Table S1) based on previous salient studies. Number of patterns generated by RRR depends on number of response variables: we derived four patterns from 39 predictor food groups and four fatty acids. We used factor loadings ≥|0.20| to identify food groups that contributed the most to each dietary pattern.

Statistical analysis

RRR-derived dietary pattern scores were classified into tertiles: tertile 1 (reference category) comprised people with the lowest score and therefore lowest adherence to the dietary pattern of interest and tertiles 2 and 3, those with medium and highest adherence, respectively. We categorized primary melanoma thickness as >2 mm ("thick" melanomas) and ≤2 mm (thin to moderately thick). We described patient characteristics in relation to melanoma thickness and tertiles of dietary pattern using χ^2 tests of homogeneity for categorical or nominal variables and ANOVA for continuous. Prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between dietary patterns and melanoma thickness were estimated using Poisson regression model with robust error variance (41). The PR has been demonstrated to provide a better estimate of risk ratios compared with ORs (42). Linear trends across dietary pattern tertiles were assessed by modelling tertile categories as ordinal variables. Two models were generated: unadjusted, and then adjusted for age at diagnosis (<50, 50–69, and ≥70 years), sex, frequency of skin checks, and energy intake (in tertiles). Skin checking practices have been linked to melanoma thickness (6), education and health-related behavior such as smoking and sun protection practices (43) are known to be associated with dietary habits (44). We evaluated effect modification by sex, age, patients' personal history of melanoma, family history of melanoma, and comorbidities by including interaction terms between them and dietary patterns. Analyses were repeated separately adding skin phototype, education, location of residence, smoking status, use of omega-3 dietary supplement, BMI, and time (in months) from diagnosis to questionnaire completion to adjusted models. We also explored, in multivariate analyses, the association between individual fatty acids, total omega-3 and omega-6 fatty acids, omega-6/omega-3 ratio, and melanoma thickness.

Finally, to examine the robustness of our findings and to reduce the dependency of the dietary pattern on the study population, we derived simplified dietary pattern scores and used these in sensitivity analyses. Simplified scores were generated by summing the standardized food intakes of only the food groups with factor loadings |≥0.20| for each dietary pattern; a negative algebraic sign was assigned to foods with negative factor loadings (24). We performed analyses using SAS (version 9.4, SAS Institute).

Results

From a sample of 700 patients, we excluded those who did not complete a dietary questionnaire ($n = 37$), those with extreme energy intake values (ref. 31; $n = 18$), and those who answered less than 90% of the food items on the FFQ ($n = 11$), leaving a final sample of 634 patients for this analysis (38% with >2 mm melanoma). Average daily intakes of omega-6 and omega-3 fatty acids were 8.8 and 1.2 g, respectively. Patients with thicker (>2 mm) melanomas were older, more likely to be male, to have nodular melanomas that are ulcerated, and have >3 mitotic figures per mm^2, and less likely to report having a family history of melanoma compared with those with thin melanomas (**Table 1**).

We obtained four RRR-derived dietary patterns. The first pattern explained 43% variation in intake of LA, ALA, EPA+DHA, and AA, but only 5% of the variation in intake of food groups. The second dietary pattern explained 21% of the variation in fatty acid intakes and 4% of the variation in intake of foods. As the third and fourth dietary patterns combined explained <20% variation in intake of fatty acids, they were not considered further (**Table 2**).

We labeled the first dietary pattern as "meat, fish, and fat" as it was characterized by high consumption of meat, fish and seafood, processed meat, eggs, peas and beans, and solid fats (**Table 3**) and was moderately correlated ($0.40 < r < 0.60$) with intakes of all four fatty acids (**Table 2**). We labeled the second dietary pattern as "fish, low-meat, and low-fat" being characterized by consumption of dark-meat fish and other fish and seafood and lower intakes of meat, processed meat, solid fats, and oils (**Table 3**); it was positively correlated ($r = 0.89$) with the sum of EPA and DHA and negatively correlated (all $r < -0.30$) with LA, ALA, and AA (**Table 2**). Patients with melanoma with higher intakes of the "meat-fish-fat" dietary pattern were more likely to be smokers, while those in the "fish, low-meat, and low-fat" dietary pattern were more likely to be female and use sun protection. Total intakes of omega-6 fatty acids were consistently higher than omega-3 intakes with increasing intakes of both dietary patterns (omega-6/omega-3 ratios were up to 8:1; Supplementary Table S2).

After adjustment for age, sex, skin examinations, and energy intake, patients with increasing tertiles of intake of the "meat-fish-fat" dietary pattern had significantly higher prevalence of thick melanomas compared with those with lowest intakes by 34% (PR, 1.34; 95% CI, 1.01–1.78) and 40% (PR, 1.40; 95% CI, 1.01–1.94), respectively ($P_{trend} = 0.04$; **Table 4**). We found no significant association between the "fish, low-meat, and low-fat" dietary pattern and melanoma thickness, although the trend was inverse (PR, 0.89; 95% CI, 0.68–1.15; tertile-3 vs. tertile-1; $P_{trend} = 0.40$). Results were unchanged after additionally adjusting for skin type, education, location of residence, smoking status, use of any omega-3 dietary supplement, BMI, and time between diagnosis and dietary assessment.

Repeating the analysis using simplified dietary pattern scores, we observed similar trends. There was a significantly higher prevalence of thick melanomas among those in the highest tertile of the simplified "meat, fish, and fat" dietary pattern scores (PR, 1.39; 95% CI, 1.04–1.85; $P_{trend} = 0.02$) compared with the lowest (Supplementary Table S3). The simplified "fish, low-meat, and low-fat" dietary pattern was significantly inversely associated with thick melanomas in the unadjusted model (PR, 0.76; 95% CI, 0.60–0.97; tertile-3 vs. tertile-1; $P_{trend} = 0.02$) but not after adjustment ($P_{trend} = 0.13$).

We found no evidence of effect modification by sex, age, and history of melanoma, but the positive and significant association between the "meat, fish, and fat" dietary pattern and melanoma thickness was observed more clearly among patients who reported serious comorbidities at the time of melanoma diagnosis (PR, 1.83; 95% CI, 1.15–2.92; tertile-3 vs. tertile-1; $P_{trend} = 0.01$; $P_{interaction} = 0.04$), than those without. Similarly, for the subgroup of patients with a family history of melanoma, these findings were even more striking with a strong PR of thick melanoma (PR, 2.32; 95% CI, 1.00–5.35; tertile-3 vs. tertile-1; $P_{trend} = 0.02$; $P_{interaction} = 0.04$), but no association among those with no family history. There was no effect modification by the above factors ($P_{interaction} > 0.05$) with the "fish, low-meat, and low-fat" dietary pattern (Supplementary Table S4).

Downloaded from cebp.aacrjournals.org on July 13, 2020. © 2020 American Association for Cancer Research.

Published OnlineFirst May 19, 2020; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0319

Table 1. Patient and tumor characteristics by thickness of the primary melanoma.

Patient and tumor characteristics	Total $N = 634$	Thickness ≤2 mm $n = 396$	Thickness >2 mm $n = 238$	*P*
Age at diagnosis, years, mean (SD)	62.2 (13.4)	60.9 (13.2)	64.3 (13.4)	0.002
BMI, mean (SD)	28.3 (5.4)	28.4 (5.5)	28.1 (5.2)	0.65
Male sex (%)	58.8	53.8	67.2	0.0009
Current smoker (%)	7.4	7.3	7.6	0.99
Attained university or college degree (%)	20.3	20.7	19.7	0.27
Use 3–4 sun protection measures more than 50% of the time (%)	29.2	29.3	29.0	0.98
Skin checks by doctor ≥1/year	49.1	49.0	49.2	0.58
Personal history of melanoma (%)	19.9	20.4	18.9	0.63
First-degree relative with melanoma (%)	27.6	31.3	21.4	0.008
Comorbidity[a] (%)	47.5	44.2	52.9	0.03
Ulceration (%)	28.1	20.9	39.9	<0.0001
Mitotic rate >3 per mm^2 (%)	42.4	30.1	63.0	<0.0001
Site (%)				
Head and neck	21.1	18.2	26.1	
Trunk	35.8	37.1	33.6	
Upper limb	20.8	23.0	17.2	
Lower limb	22.3	21.7	23.1	0.06
Histologic subtype (%)				
SSM	39.9	48.2	62 (26.1)	
Nodular	24.0	14.9	93 (39.1)	
Other[b]	16.7	16.9	39 (16.4)	
Not classified[c]	19.4	20.0	44 (18.5)	<0.0001
Daily dietary intake, median (IQR)				
LA (g)	8.70 (4.76)	8.64 (4.77)	8.92 (4.70)	0.26
ALA (g)	0.89 (0.54)	0.87 (0.57)	0.94 (0.49)	0.11
AA (mg)	121.4 (70.9)	117.2 (67.7)	130.1 (75.7)	0.06
EPA (mg)	94.7 (129.3)	90.0 (129.4)	99.3 (128.0)	0.29
DHA (mg)	135.6 (185.3)	131.6 (183.2)	142.1 (185.9)	0.46
Omega-6/omega-3 ratio[d]	7.6 (3.4)	7.7 (3.3)	7.3 (3.5)	0.06
Total fat (g)	73.4 (34.3)	72.2 (34.4)	75.6 (34.4)	0.01
Total energy intake (MJ)	8.9 (3.7)	8.8 (3.4)	9.2 (4.0)	0.009

Abbreviation: IQR, interquartile range.
[a]Defined as ever diagnosis of heart disease, diabetes, hypertension/stroke, or cancers other than skin.
[b]Other, lentigo maligna (17.8%), desmoplastic (34.0%), nevoid (22.6%), spitzoid (4.7%), lentiginous (1.9%), acral lentiginous (7.6%), and mixed (11.3%).
[c]Not classified, unable to classify (12.2%), not stated (87.0%), and other (0.8%).
[d]Omega-6 was calculated as sum of LA (g) and AA (converted to grams) and omega-3 as sum of ALA (g), EPA (converted to grams), and DHA (converted to grams).

In secondary analyses, when we explored whether any of the individual fatty acids, total omega-3 and omega-6 intakes, or ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids played a dominant role in associations, none were significantly associated with melanoma thickness (Supplementary Table S5).

Discussion

In this novel study among 634 patients with primary melanoma, we defined dietary patterns based on intakes of omega-3 and omega-6 fatty acids and then investigated their combined effect on melanoma thickness, the major indicator of melanoma severity. We identified a

Table 2. Explained variation (%) in intakes of fatty acids and food groups for each dietary pattern obtained using RRR and correlation coefficients between dietary patterns and fatty acids.

	Explained variation in intakes (%)						Correlation coefficient			
	LA	ALA	AA	EPA + DHA	All FAs (total)	Food intake Total	LA	ALA	AA	EPA+DHA
Dietary pattern 1	48.7	33.9	53.9	34.6	42.8	5.0	0.53	0.45	0.56	0.45
Dietary pattern 2	53.9	40.7	58.9	99.7	20.5	4.2	−0.25	−0.29	−0.25	0.89
Dietary pattern 3	73.6	44.6	94.5	99.8	14.8	3.4	0.58	0.26	−0.77	0.03
Dietary pattern 4	77.9	53.4	94.8	99.8	3.4	3.7	−0.57	0.81	−0.15	0.06

Abbreviation: FA, fatty acid.

Downloaded from cebp.aacrjournals.org on July 13, 2020. © 2020 American Association for Cancer Research.

Published OnlineFirst May 19, 2020; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0319

Table 3. Food groups associated[a] with dietary patterns identified by RRR.

Dietary pattern 1: Meat, fish, fat dietary pattern	Factor loadings
Positive association	
Meat	0.41
Dark meat fish	0.36
Other fish and seafood	0.31
Solid fats	0.27
Eggs	0.25
Peas and beans	0.22
Processed meat	0.21
Dietary pattern 2: Fish, low meat, low-fat dietary pattern	
Positive association	
Dark meat fish	0.65
Other fish and seafood	0.28
Inverse association	
Solid fats	−0.29
Meat	−0.28
Processed meat	−0.22
Cooking oils	−0.20

[a]Defined as food groups with factor loadings ≥|0.20|.

dietary pattern associated with thick melanoma, namely a "meat, fish, and fat" pattern characterized by high intake of all omega-6 fatty acids included in the study and relatively high intake of long-chain omega-3 fatty acids within the overall low intake levels in our study population. A second "fish, low-meat, and low-fat" pattern characterized by intake of long-chain omega-3 fatty acids (EPA and DHA) and low intake of all other fatty acids showed a nonsignificant inverse association with melanoma thickness after adjustment for other factors. Our findings are consistent with our hypothesis that a dietary pattern high in proinflammatory omega-6 fatty acids would be associated with thick melanoma while, within a background of generally low omega-3 intakes, we found no evidence to support the hypothesis that anti-inflammatory omega-3 fatty acids ameliorate growth rate of primary melanoma.

The "meat, fish, and fat" dietary pattern associated with thick melanoma was characterized by increased intakes of foods from mainly animal sources, increased total fat and energy intakes, and a preponderance of omega-6 fatty acids leading to an imbalance in omega-6/omega-3 ratio which remained at 7:1 at the highest tertile

Table 4. PR (95% CI) for tertiles of dietary patterns obtained by RRR and melanoma thickness >2 mm.

	Tertile 1 Reference	Tertile 2 PR (95% CI)	Tertile 3 PR (95% CI)	P_{trend}
DP1: meat, fish, fat DP				
Number (%)	209 (33.0)	209 (33.0)	216 (34.0)	
Unadjusted	1.00	1.28 (0.98–1.67)	1.39 (1.08–1.80)	0.01
Adjusted[a]	1.00	1.34 (1.01–1.78)	1.40 (1.01–1.94)	0.04
DP2: fish, low-meat, low-fat DP				
Number (%)	209 (33.0)	210 (33.0)	215 (33.9)	
Unadjusted	1.00	0.80 (0.62–1.02)	0.82 (0.65–1.04)	0.11
Adjusted[a]	1.00	0.87 (0.67–1.12)	0.89 (0.68–1.15)	0.40

Abbreviation: DP, dietary pattern.
[a]Adjusted for age, sex, skin examination habits, and energy intake.

intake, all typical of Western diets (45). Reduction to a 1:1 ratio similar to diets before industrialization and introduction of processed foods and oils has been advocated (19). Although we were not able to compare our results with other studies, numerous experimental studies have shown that increasing levels of omega-6 fatty acids especially AA, result in concomitant rises in their intermediates that promote inflammation in chronic inflammatory conditions (14, 19, 46) including skin cancer (18) and are linked to growth and invasiveness of melanomas (20). We found the association between the "meat, fish, and fat" dietary pattern and thick melanomas most evident among patients with a family history of melanoma (9) and those with concurrent diabetes, heart disease, or other cancer (apart from keratinocyte skin cancer). These patients most likely consumed high levels of the Western-style dietary patterns with high omega-6 but low omega-3 intakes, implicated in the development of these inflammation-related chronic diseases (14, 19, 45, 47), in preference to the "fish, low-meat, and low-fat" diet known to demonstrate a protective effect on these conditions (23, 48) as well as melanoma (10, 49).

While high adherence to the "fish and low meat-fat" diet, characterized by intakes of fish and seafood and lower intakes of other animal sources of protein and fat and lower levels of total and saturated fats and energy, was inversely associated with melanoma thickness, this was significant only in unadjusted models. While this dietary pattern had increasing intakes of the long-chain omega-3 fatty acids, intakes of the medium-chain omega-3 ALA decreased; thus, the absolute amount of omega-3 fatty acids consumed may not have been sufficient to produce a clear effect. Only 27% patients reported consuming oil sources of ALA (e.g., flaxseed and canola oil); in addition, only 12% reported eating at least 20 g of nuts daily, and in Australia, half of this would be peanuts (50) which do not contain ALA (33). Intake of dark meat fish, the major source of long-chain omega-3 fatty acids is also low in Australia (50) and in our study population; 34% reported not consuming dark meat fish, and among fish eaters, the proportion of participants who consumed the recommended 2–3 serves of fish intake per week (51) was low (34%). Consequently, even in the highest intake group, only 10% of patients with melanoma (4% of all patients) consumed both ALA and long-chain omega-3 fatty acids at the recommended levels (52). Finally, despite the decrease in intakes of omega-6 fatty acids with increasing "fish, low-meat, and low-fat" dietary pattern intakes, virtually all patients consumed the minimum recommended intake of LA (omega-6 fatty acid; ref. 52). Higher levels of LA compared with ALA have been found to exacerbate the already inefficient conversion of ALA to EPA and DHA (45).

We found no association between intakes of individual fatty acids, total fatty acids, and their ratio, suggesting that the increased melanoma thickness associated with the "meat, fish, and fat" dietary pattern may be the result of the collective, synergistic, and antagonistic effects of the fatty acids that characterize this dietary pattern.

Strengths of this study include the large sample of well-characterized patients with melanoma including detailed information on skin checking behavior prior to diagnosis, which is linked to melanoma thickness (6). Our study was also a novel use of RRR methods to define dietary patterns based on omega-3 relative to omega-6 fatty acids and evaluate their association with melanoma severity. In addition, we tested our hypothesis with the simplified dietary pattern score, suggesting robustness of the findings. This study was limited by its design whereby dietary data were collected at the time of diagnosis so that we are unable to infer causality, although patients were unlikely to have changed their usual diet in the lead-up to a localized skin melanoma. Dietary questionnaires and potential confounders were self-reported, which may have led to their

Downloaded from cebp.aacrjournals.org on July 13, 2020. © 2020 American Association for Cancer Research.

Published OnlineFirst May 19, 2020; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0319

misclassification, although nondifferential, and thus could have reduced study power rather than introducing bias. While 1 in 5 patients had a melanoma prior to the index melanoma, there was no significant effect modification by history of melanoma and inclusion of this in adjusted models did not change results. Finally, late disease presentation among people who consumed a mainly "meat-fish-fat" dietary pattern may partly explain the observed association with thick melanomas.

In conclusion, in this Western study population with generally low intakes of food sources of omega-3 fatty acids and high intakes of omega-6 foods, we found that a dietary pattern high in "meat-fish-fat" was associated with thick melanoma but consuming a dietary pattern high in "fish, low-meat, and low-fat" diet was not. Studies that would apply our simplified dietary pattern scores in populations with higher intake levels of omega-3 foods would help round out this investigation of the combined effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on melanoma severity and potentially provide evidence for a role for diet to complement standard sun protection measures.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest were disclosed.

Authors' Contributions

Conception and design: B.M. Smithers, A.C. Green
Development of methodology: Y. Mahamat-Saleh, K. Miura, B.M. Smithers
Acquisition of data (provided animals, acquired and managed patients, provided facilities, etc.): M.C.B. Hughes, M.K. Malt, L. von Schuckmann, A.C. Green
Analysis and interpretation of data (e.g., statistical analysis, biostatistics, computational analysis): Y. Mahamat-Saleh, M.C.B. Hughes, K. Miura, L. von Schuckmann, K. Khosrotehrani, A.C. Green
Writing, review, and/or revision of the manuscript: Y. Mahamat-Saleh, M.C.B. Hughes, K. Miura, M.K. Malt, L. von Schuckmann, K. Khosrotehrani, B.M. Smithers, A.C. Green
Administrative, technical, or material support (i.e., reporting or organizing data, constructing databases): M.C.B. Hughes, K. Miura, M.K. Malt, A.C. Green
Study supervision: A.C. Green

Acknowledgments

The authors are grateful to the study subjects for their continued participation. The authors also thank Professor Sarah McNaughton, PhD, for advice on dietary pattern methodology. The study was supported by National Health and Medical Research Council, Australia (NHMRC) Program grants 1073898 and 552429. Y. Mahamat-Saleh was supported by a research scholarship from the Paris Ile-de-France region, L. von Schuckmann was funded by NHMRC Postgraduate Scholarship 1133317, and K. Khosrotehrani was funded by an NHMRC Career Development Fellowship.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked *advertisement* in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Received March 1, 2020; revised April 5, 2020; accepted May 13, 2020; published first May 19, 2020.

References

1. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. Br J Dermatol 2017;177:134–40.
2. 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 2016;136:1161–71.
3. Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. Dermatol Clin 2012;30:469–85.
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199–206.
5. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. J Clin Oncol 2012;30:1462–7.
6. Baade PD, English DR, Youl PH, McPherson M, Elwood JM, Aitken JF. The relationship between melanoma thickness and time to diagnosis in a large population-based study. Arch Dermatol 2006;142:1422–7.
7. 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 2018;92:108–18.
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer 2005;41:45–60.
9. Li WQ, Cho E, Wu S, Li S, Matthews NH, Qureshi AA. Host characteristics and risk of incident melanoma by Breslow thickness. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2019;28:217–24.
10. Noel SE, Stoneham AC, Olsen CM, Rhodes LE, Green AC. Consumption of omega-3 fatty acids and the risk of skin cancers: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2014;135:149–56.
11. Yang K, Fung TT, Nan H. An epidemiological review of diet and cutaneous malignant melanoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018;27:1115–22.
12. Gould Rothberg BE, Bulloch KJ, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Red meat and fruit intake is prognostic among patients with localized cutaneous melanomas more than 1 mm thick. Cancer Epidemiol 2014;38:599–607.
13. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. Biochem Soc Trans 2017;45:1105–15.
14. Huerta-Yepez S, Tirado-Rodriguez AB, Hankinson O. Role of diets rich in omega-3 and omega-6 in the development of cancer. Bol Med Hosp Infant Mex 2016;73:446–56.
15. Serini S, Fasano E, Celleno L, Cittadini A, Calviello G. Potential of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in melanoma prevention. Nutr Rev 2014;72:255–66.
16. Lunn J, Theobald HE. The health effects of dietary unsaturated fatty acids. Nutr Bull 2006;31:178–224.
17. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. J Nutr 2012;142:592S–9S.
18. Black HS, Rhodes LE. Potential benefits of omega-3 fatty acids in non-melanoma skin cancer. J Clin Med 2016;5. doi: 10.3390/jcm5020023.
19. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomed Pharmacother 2002;56:365–79.
20. Denkins Y, Kempf D, Ferniz M, Nileshwar S, Marchetti D. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cyclooxygenase-2 metabolism in brain-metastatic melanoma. J Lipid Res 2005;46:1278–84.
21. Reich R, Royce L, Martin GR. Eicosapentaenoic acid reduces the invasive and metastatic activities of malignant tumor cells. Biochem Biophys Res Commun 1989;160:559–64.
22. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Curr Opin Lipidol 2002;13:3–9.
23. Schulze MB, Martinez-Gonzalez MA, Fung TT, Lichtenstein AH, Forouhi NG. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. Br Med J 2018;361:k2396.
24. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. An approach to construct simplified measures of dietary patterns from exploratory factor analysis. Br J Nutr 2003;89:409–19.
25. Weikert C, Schulze MB. Evaluating dietary patterns: the role of reduced rank regression. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016;19:341–6.
26. Hosseinzadeh M, Vafa MR, Esmaillzadeh A, Feizi A, Majdzadeh R, Afshar H, et al. Psychological disorders and dietary patterns by reduced-rank regression. Eur J Clin Nutr 2019;73:408–15.
27. Livingstone KM, McNaughton SA. Dietary patterns by reduced rank regression are associated with obesity and hypertension in Australian adults. Br J Nutr 2017;117:248–59.
28. Smithers BM, Hughes MCB, Beesley VL, Barbour AP, Malt MK, Weedon D, et al. Prospective study of patterns of surgical management in adults with primary cutaneous melanoma at high risk of spread, in Queensland, Australia. J Surg Oncol 2015;112:359–65.

Downloaded from cebp.aacrjournals.org on July 13, 2020. © 2020 American Association for Cancer Research.

Published OnlineFirst May 19, 2020; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0319

29. von Schuckmann LA, Hughes MCB, Lee R, Lorigan P, Khosrotehrani K, Smithers BM, et al. Survival of patients with early invasive melanoma down-staged under the new eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system. J Am Acad Dermatol 2019;80:272–4.
30. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond. Ann Surg Oncol 2018;25:2105–10.
31. Willett W. Nutritional epidemiology. New York: Oxford University Press; 2012.
32. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. Am J Epidemiol 1985;122:51–65.
33. Food Standards Australia New Zealand. NUTTAB 2010 electronic database files - australian food composition tables. Available from: www.foodstandards.gov.au2011.
34. Ibiebele TI, Parekh S, Mallitt KA, Hughes MC, O'Rourke PK, Webb PM, et al. Reproducibility of food and nutrient intake estimates using a semi-quantitative FFQ in Australian adults. Public Health Nutr 2009;12:2359–65.
35. Marks GC, Hughes MC, van der Pols JC. Relative validity of food intake estimates using a food frequency questionnaire is associated with sex, age, and other personal characteristics. J Nutr 2006;136:459–65.
36. Marks GC, Hughes MC, van der Pols JC. The effect of personal characteristics on the validity of nutrient intake estimates using a food-frequency questionnaire. Public Health Nutr 2006;9:394–402.
37. McNaughton SA, Hughes MC, Marks GC. Validation of a FFQ to estimate the intake of PUFA using plasma phospholipid fatty acids and weighed foods records. Br J Nutr 2007;97:561–8.
38. Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nöthlings U, Boeing H. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. Am J Epidemiol 2004;159:935–44.
39. Pot GK, Stephen AM, Dahm CC, Key TJ, Cairns BJ, Burley VJ, et al. Dietary patterns derived with multiple methods from food diaries and breast cancer risk in the UK Dietary Cohort Consortium. Eur J Clin Nutr 2014;68:1353–8.
40. Serini S, Zinzi A, Ottes Vasconcelos R, Fasano E, Riillo MG, Celleno L, et al. Role of β-catenin signaling in the anti-invasive effect of the omega-3 fatty acid DHA in human melanoma cells. J Dermatol Sci 2016;84:149–59.
41. Zou G. A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data. Am J Epidemiol 2004;159:702–6.
42. Thompson ML, Myers JE, Kriebel D. Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done? Occup Environ Med 1998;55:272–7.
43. Green AC, Hughes MCB, von Schuckmann LA, Khosrotehrani K, Smithers BM. Clustering of prevention behaviours in patients with high-risk primary melanoma. Psycooncology 2018;27:1442–9.
44. McNaughton SA, Mishra GD, Paul AA, Prynne CJ, Wadsworth ME. Supplement use is associated with health status and health-related behaviors in the 1946 British birth cohort. J Nutr 2005;135:1782–9.
45. Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. Nutrients 2016;8:128.
46. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. J Nutr Metab 2012;2012:539426.
47. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. Open Heart 2018;5:e000946.
48. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2019;393:1958–72.
49. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al Rahmoun M, Savoye I, Mancini FR, Trichopoulou A, et al. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: a prospective cohort study in French women. Am J Clin Nutr 2019;110:993–1002.
50. Meyer BJ. Australians are not meeting the recommended intakes for omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids: results of an analysis from the 2011–2012 National Nutrition and Physical Activity Survey. Nutrients 2016;8:111.
51. Heart Foundation Australia. Omega-3 fatty acid: the importance of fat in a healthy diet. Available from: https://www.heartfoundation.org.au/news/omega-3-fatty-acid-the-importance-of-fat-in-a-healthy-diet2015.
52. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Recommendations for dietary intake of polyunsaturated fatty acids in healthy adults, June 2004. Available from: https://www.issfal.org/statement-32004.

Downloaded from cebp.aacrjournals.org on July 13, 2020. © 2020 American Association for Cancer Research.

Published OnlineFirst May 19, 2020; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0319

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

AACR American Association for Cancer Research

Patterns of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acid Dietary Intake and Melanoma Thickness at Diagnosis

Yahya Mahamat-Saleh, Maria Celia B. Hughes, Kyoko Miura, et al.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev Published OnlineFirst May 19, 2020.

Updated version	Access the most recent version of this article at: doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0319
Supplementary Material	Access the most recent supplemental material at: http://cebp.aacrjournals.org/content/suppl/2020/05/19/1055-9965.EPI-20-0319.DC1

E-mail alerts	Sign up to receive free email-alerts related to this article or journal.
Reprints and Subscriptions	To order reprints of this article or to subscribe to the journal, contact the AACR Publications Department at pubs@aacr.org.
Permissions	To request permission to re-use all or part of this article, use this link http://cebp.aacrjournals.org/content/early/2020/06/12/1055-9965.EPI-20-0319. Click on "Request Permissions" which will take you to the Copyright Clearance Center's (CCC) Rightslink site.

Downloaded from cebp.aacrjournals.org on July 13, 2020. © 2020 American Association for Cancer Research.

Supplementary Tables

Supplementary Table S1. Food groups used for dietary pattern analysis using reduced rank regression (n=39)

Supplementary Table S2. Patient and tumor characteristics by tertile of dietary patterns

Supplementary Table S3. Prevalence Ratio (95% CI) for simplified dietary pattern scores and melanoma thickness >2mm

Supplementary Table S4. Adjusted prevalence ratio (95% CI) for tertiles of dietary patterns obtained by reduced rank regression and melanoma thickness >2mm stratified by comorbidity and first-degree relative melanoma history

Supplementary Table S5. Prevalence ratio (95% CI) for tertiles of omega-3 and omega-6 fatty acids and melanoma thickness >2mm

Supplementary Table S1. Food groups used for dietary pattern analysis using reduced rank regression (n=39)

Food group	FFQ food items
Low-fat dairy	Skim milk, low-fat milk, low-fat soy milk, low-fat yoghurt, cottage cheese, other low-fat cheeses
Regular-fat dairy	Whole milk, regular soy milk, yoghurt, regular cheeses, cream
Berries	Strawberries, other berries
Citrus fruits	Orange or mandarin, grapefruit
Other fruits	Apple or pear; banana; peaches, apricots, plums or nectarines; grapes; cantaloupe or rockmelon; watermelon or other melon; mangoes; paw-paw; pineapple
Tinned or dried fruits	Canned apricots or peaches; other prepared fruit (canned or in plastic jars); sultanas, raisins, dates; dried apricots; other dried fruits;
Avocado	Avocado
Potato	Potato, boiled or baked; Potato, mashed or roast
Fried potato	Hot chips, wedges, hash browns
Red or yellow vegetables	Sweet potato, pumpkin, carrots, tomato
Brassica and leafy vegetables	Broccoli, cabbage, Brussels sprouts, cauliflower, coleslaw, spinach or silverbeet, lettuce
Peas and beans	Peas, green beans, bean sprouts, soybean, baked beans, other beans or lentils
Other vegetables	Sweet corn; eggplant, zucchini or squash; mushrooms, celery, pickled vegetables, gherkins, pickled vegetables
Olives	Olives
Meat	Beef as main dish or mixed dish; lamb as main dish or mixed dish; pork as main dish or mixed dish; hamburger patty, burger or rissole; regular minced meat; liver
Processed meat	Sausages, bacon, hot dogs or frankfurters, sausage roll or meat pie, other processed meats
Dark meat fish	Dark meat fish
Other fish or seafood	Canned tuna, other fish, fish cakes or fish sticks, other seafood
Poultry	Chicken with skin, chicken without skin
Egg	Egg including yolk
Meat substitute	Soy-based meat substitutes, nut-based meat substitutes
Nuts	Nuts
Low-fiber cereals	White bread or toast; scones, pikelets; white rice; pasta; other grains; crispbread, cracker; tortillas, pita bread, etc; low-fibre breakfast cereals
High-fiber cereals	Porridge; wholemeal, mixed grain, rye bread or toast; soy and linseed bread or toast; brown rice; high-fibre breakfast cereals (rolled oats, muesli, bran, whole wheat flakes or biscuits)
Cakes, pastries and biscuits	Cake; tart or sweet pie; pastry, pavlova, cheesecake, etc; sweet roll, bun; plain sweet biscuits; fancy biscuits
Sugar and sugar products	Milk chocolate bar or packet; dark chocolate bar or packet; lollies without chocolate; jam, marmalade, syrup or honey;

	sugar added to tea or coffee; ice cream, custard
Vegemite	Vegemite, marmite or promite
Savoury snacks	Popcorn; potato chips (crisps), corn chips, twisties, etc; pizza
Sauces and salad dressings	Oil and vinegar dressing, mayonnaise or other creamy salad dressing, low fat or fat-free mayonnaise, tomato sauce/ketchup, tomato pasta sauce, cream-based pasta sauce
Beer	Beer (regular, heavy, ordinary, Beer (low alcohol, light)
Wine	Red wine, white wine, sherry or port
Other alcoholic beverages	Cream liqueurs, other liqueurs, spirits, premixed drinks
Soft drinks and energy drinks	Cola – regular, cola – low calorie, cola – decaffeinated, other soft drink, other low-calorie soft drinks, cordial or other non-carbonated drinks, caffeinated drinks, sports or energy drinks
Juices	Orange juice, grapefruit juice, tomato juice, other fruit juices
Coffee	Regular coffee, decaffeinated coffee
Tea	Black tea, green tea, herbal or fruit tea
Water	Water (tap or bottled)
Cooking oils	Olive oil, canola oil, sunflower oil, grapeseed oil, blend of polyunsaturated vegetable oils, etc.
Solid fats	Margarine, other vegetable oil-based solid fat, peanut butter, Visible fat on meat, beef dripping, other animal fat, lard, butter, dairy blends

Supplementary Table S2. Patient and tumor characteristics by tertile of dietary patterns

	DP1: Meat, fish, fat dietary pattern				DP2: Fish, low-meat, low-fat dietary pattern			
	Tertile 1 N=209	Tertile 2 N=209	Tertile 3 N=216	P-value	Tertile 1 N=209	Tertile 2 N=210	Tertile 3 N=215	P-value
Age at diagnosis (y), mean (SD)	61.7 (14.2)	62.0 (13.1)	62.8 (12.7)	0.67	61.9 (13.3)	61.1 (14.1)	63.5 (12.6)	0.16
Body mass index, mean (SD)	28.1 (5.6)	28.2 (4.7)	28.6 (5.8)	0.65	28.7 (5.3)	28.3 (5.3)	27.8 (5.6)	0.28
Males (%)	56.5	56.5	63.4	0.24	68.9	54.8	53.0	0.001
Current smoker (%)	6.2	5.7	10.2	0.04	9.1	8.1	5.1	0.54
Attained University/college degree (%)	22.5	22.0	16.7	0.41	14.3	22.4	24.2	0.11
Sun protection (%)								
never	18.7	14.4	11.6		17.7	13.3	13.5	
use 1 to 2 more than 50% of the time	55.0	55.5	57.4		63.2	54.3	50.7	
use 3 to 4 more than 50% of the time	26.3	30.1	31.0	0.32	19.1	32.4	35.8	0.003
Skin examination habits (%)								
skin checks <1/year	46.4	38.8	38.0		41.2	35.2	46.5	
skin checks by self/non-doctor ≥ 1/year	11.5	10.0	8.3		8.6	12.4	8.8	
skin checks by doctor ≥1/year	42.1	51.2	53.7	0.16	50.2	52.4	44.7	0.16
Personal history of melanoma (%)	22.0	21.1	16.7	0.33	20.6	20.0	19.1	0.92
First-degree relative with melanoma (%)	25.8	26.3	30.6	0.52	31.1	25.2	26.5	0.36
Co-morbidity[a] (%)	43.1	50.2	49.1	0.28	46.9	48.1	47.4	0.97
Thickness >2.0 mm (%)	30.6	39.2	42.6	0.03	43.1	34.3	35.4	0.13
Ulceration (%)	26.8	28.7	28.7	0.88	28.2	26.2	29.8	0.71
Mitotic rate >3 per mm^2 (%)	42.1	39.3	45.8	0.65	43.1	41.0	43.6	0.41
Site of melanoma (%)								
Head and neck	25.4	19.6	18.5		20.6	19.2	23.7	
Trunk	37.8	32.1	37.5		37.8	34.7	34.9	
Upper limb	18.1	24.4	19.9		19.6	23.3	19.5	
Lower limb	18.7	23.9	24.1	0.25	22.0	22.8	21.9	0.86
Histologic sub-type (%)								
SSM	34.9	41.6	43.1		44.0	36.2	39.5	
Nodular	28.7	18.7	24.5		23.9	19.5	28.4	
Other[b]	18.2	18.2	13.9		15.3	21.9	13.0	
Not classified[c]	18.2	21.5	18.5	0.19	16.8	22.4	19.1	0.06
Median daily intakes, median (IQR)								
Linoleic acid (g)	6.40 (2.70)	8.65 (2.79)	12.13 (4.25)	<0.001	11.14 (5.28)	8.19 (3.43)	7.49 (4.19)	<0.001
α-linolenic acid (g)	0.63 (0.32)	0.90 (0.39)	1.18 (0.51)	<0.001	1.18 (0.59)	0.79 (0.41)	0.71 (0.47)	<0.001
AA (mg)	82.9 (41.4)	124.5 (47.5)	164.4 (64.9)	<0.001	155.1 (68.2)	111.3 (60.1)	100.1 (66.1)	<0.001
EPA (mg)	51.5 (66.2)	85.6 (92.3)	163.1 (174.0)	<0.001	70.6 (77.9)	73.5 (84.2)	193.7 (159.6)	<0.001
DHA (mg)	70.4 (96.8)	133.4 (157.5)	244.6 (358.1)	<0.001	86.2 (112.0)	106.5 (140.0)	246.4 (327.5)	<0.001
EPA + DHA (mg)	126.2 (170.1)	229.8 (249.4)	421.8 (516.8)	<0.001	162.6 (186.7)	173.9 (222.0)	449.6 (492.6)	<0.001
Omega-6 to Omega-3 ratio[d]	7.8 (3.3)	7.6 (3.5)	7.3 (3.6)	0.03	8.1 (3.4)	8.1 (3.0)	6.5 (3.0)	<0.001
Total fat (g)	51.9 (21.9)	74.5 (18.2)	96.5 (31.4)	<0.001	94.5 (32.9)	68.0 (24.4)	59.9 (26.8)	<0.001
Total Energy intake (MJ)	6.8 (2.5)	8.9 (2.3)	11.2 (3.1)	<0.001	11.0 (3.7)	8.5 (3.0)	7.8 (3.2)	<0.001

Abbreviations: DP - dietary pattern; AA - Arachidonic acid; EPA - Eicosapentaenoic acid; DHA - Docosahexaenoic acid; IQR - inter-quartile range; SSM - superficial spreading melanoma.

[a]Defined as ever diagnosis of heart disease, diabetes, hypertension/stroke or cancers other than skin

[b]Other: lentigo maligna (17.8%), desmoplastic (34.0%) nevoid (22.6%), spitzoid (4.7%), lentiginous (1.9%), acral lentiginous (7.6%), mixed (11.3%)

[c]Not classified: unable to classify (12.2%), not stated (87.0%), and other (0.8%)

[d]Omega-6 was calculated as sum of Linoleic (g) and AA (converted to grams) and omega-3 as sum of α-linolenic acid (g), EPA (converted to grams) and DHA (converted to grams).

Supplementary Table S3. Prevalence Ratio (95% CI) for simplified dietary pattern scores[a] and melanoma thickness >2mm

	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	
	reference	PR (95% IC)	PR (95% IC)	P-trend
Simplified meat, fish, fat dietary pattern				
Number (%)	210 (33.1)	209 (33.0)	215 (33.9)	
Unadjusted	1.00	1.24 (0.95, 1.62)	1.45 (1.12, 1.86)	0.003
Adjusted[2]	1.00	1.20 (0.91, 1.57)	1.39 (1.04, 1.85)	0.02
Simplified fish, low-meat, low-fat dietary pattern				
Number (%)	209 (33.0)	210 (33.1)	215 (33.9)	
Unadjusted	1.00	0.80 (0.63, 1.02)	0.76 (0.60, 0.97)	0.02
Adjusted[2]	1.00	0.84 (0.66, 1.08)	0.82 (0.64, 1.05)	0.13

[a]Simplified dietary pattern scores were obtained by summing unweighted standardized intake of food items with factor loadings ≥|0.20|; simplified dietary score 1 = (meat + dark meat fish + other fish + solid fat + egg + peas and beans + processed meat); simplified dietary pattern score 2= ((dark meat fish + other fish) – (solid fat + meat + processed meat + cooking oils));

[2]Adjusted for age, sex, skin examination habits and energy intake

Supplementary Table S4. Adjusted prevalence ratio[a] (95% CI) for tertiles of dietary patterns obtained by reduced rank regression and melanoma thickness >2mm stratified by comorbidity and first-degree relative melanoma history

	DP1: Meat, fish, fat dietary pattern					DP2: Fish, low-meat, low-fat dietary pattern				
	Tertile 1 reference	Tertile 2 PR (95%CI)	Tertile 3 PR (95%CI)	P_{trend}	$P_{interaction}$	Tertile 1 reference	Tertile 2 PR (95%CI)	Tertile 3 PR (95%CI)	P_{trend}	$P_{interaction}$
Comorbidity										
No	1.00	1.05 (0.69, 1.59)	1.09 (0.65, 1.84)	0.73		1.00	1.04 (0.71, 1.53)	1.00 (0.66, 1.50)	0.98	
Yes	1.00	1.74 (1.14, 2.67)	1.83 (1.15, 2.92)	0.01	0.04	1.00	0.73 (0.52, 1.03)	0.82 (0.60, 1.14)	0.27	0.28
First-degree relative with melanoma history										
No	1.00	1.28 (0.95, 1.72)	1.16 (0.81, 1.67)	0.42		1.00	0.92 (0.69, 1.24)	1.01 (0.76, 1.34)	0.91	
Yes	1.00	1.37 (0.59, 3.15)	2.32 (1.00, 5.35)	0.02	0.04	1.00	0.70 (0.41, 1.19)	0.58 (0.28, 1.24)	0.12	0.18

Abbreviations: DP - dietary pattern; PR – prevalence ratio; CI – confidence interval

[a]Adjusted for age, sex, skin examination habits and energy intake

Supplementary Table S5. Prevalence ratio (95% CI) for tertiles of omega-3 and omega-6 fatty acids and melanoma thickness >2mm

	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	P-trend
	reference	PR (95% CI)	PR (95% CI)	
Linoleic acid				
Number	209	209	216	
Unadjusted	1.00	1.03 (0.80-1.32)	1.07 (0.84-1.37)	0.59
Adjusted[a]	1.00	0.98 (0.75-1.28)	0.94 (0.68-1.30)	0.69
α-linolenic acid				
Number	209	210	215	
Unadjusted	1.00	1.45 (1.12-1.86)	1.23 (0.94-1.61)	0.13
Adjusted[a]	1.00	1.40 (1.06-1.85)	1.14 (0.83-1.56)	0.56
Arachidonic acid				
Number	209	210	215	
Unadjusted	1.00	1.09 (0.84-1.42)	1.26 (0.99-1.62)	0.06
Adjusted[a]	1.00	1.05 (0.81-1.37)	1.19 (0.91-1.55)	0.20
EPA + DHA				
Number	209	210	215	
Unadjusted	1.00	1.16 (0.91-1.50)	1.15 (0.89-1.48)	0.28
Adjusted[a]	1.00	1.08 (0.83-1.39)	1.10 (0.85-1.42)	0.48
Total omega-3 (sum of α-linolenic, EPA and DHA)				
Number	209	210	215	
Unadjusted	1.00	1.16 (0.90-1.50)	1.15 (0.89-1.48)	0.28
Adjusted[a]	1.00	1.08 (0.83-1.39)	1.10 (0.85-1.42)	0.48
Total Omega-6 (sum of Linoleic and Arachidonic acid)				
Number	210	209	215	
Unadjusted	1.00	1.02 (0.79-1.32)	1.22 (0.96-1.55)	0.11
Adjusted[a]	1.00	0.99 (0.76-1.28)	1.14 (0.88-1.49)	0.31
Omega-6 to Omega-3 ratio				
Number	210	208	216	
Unadjusted	1.00	0.90 (0.70-1.16)	1.02 (0.80-1.29)	0.86
Adjusted[a]	1.00	0.89 (0.69-1.14)	1.03 (0.81-1.30)	0.80

Abbreviations : PR - prevalence ratio ; CI - confidence interval ; EPA - Eicosapentaenoic acid; DHA - Docosahexaenoic acid

[a]Adjusted for age, sex, skin examination habits and energy intake

Annexe 30: Article 4 publié dans the Scientific Report « 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies »

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS
nature research

Check for updates

OPEN

25-Hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies

Yahya Mahamat-Saleh[1,2]✉, Dagfinn Aune[3,4,5] & Sabrina Schlesinger[6]

Sun exposure is a major environmental risk factor for skin cancers and is also an important source of vitamin D. However, while experimental evidence suggests that vitamin D may have a protective effect on skin cancer risk, epidemiologic studies investigating the influence of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level and/or vitamin D intake on skin cancer risk are conflicting. A systematic review and dose–response meta-analyses of prospective studies was conducted to clarify these associations. Relevant studies were identified by searching the PubMed database up to 30th August 2019. Random effects dose–response meta-analyses were used to estimate summary relative risks (SRRs) and 95% confidence intervals (CIs). Overall, thirteen prospective studies were included. Circulating level of 25(OH)D was associated with higher risks of melanoma (SRR (95% CI) per 30 nmol = 1.42 (1.17–1.72)) and keratinocyte cancer (KC) (SRR (95% CI) per 30 nmol/L = 1.30 (1.13–1.49)). The SRR (95% CI) per 30 nmol/L increase in 25(OH) D level was 1.41 (1.19–1.67), and 1.57 (0.64–3.86), for basal cell carcinomas (BCCs) and squamous cell carcinomas (SCCs), respectively. However, while we found that vitamin D intake (from diet, supplemental and total) was not associated with risks of melanoma and SCC, vitamin D intake was associated with slightly increased BCC risk, albeit with no heterogeneity across skin cancer type. This meta-analysis suggests positive associations between circulating 25(OH) D level and risk of melanoma and KC, however, this finding is most likely confounded by sun exposure. We found no associations between vitamin D intake skin cancers, except positive associations with BCC risk.

Skin cancers are the most common type of malignancies in Caucasian populations[1] and their incidence has risen worldwide over the past decades[2–4]. Melanoma is the most lethal form of skin cancer[5], with highest incidence rates observed in Australia and New Zealand, followed by Northern America and Europe, and the lowest rates in Asian and African populations[1]. Although keratinocyte cancers (KCs), namely basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC), have low mortality rate, they have relevant impact on quality of life and healthcare costs[6,7]. The incidence of skin cancer has been expected to increase over the coming decades due to the increasing intensity of ultraviolet (UV) radiation received at the Earth's surface, which is caused by ozone depletion and global warming[8]. Established risk factors for skin cancer include sun exposure[9], which is currently the only factor on which prevention can be based, pigmentary traits[10], and family history of skin cancer[11]. However, some dietary factors, such as an antioxidant and anti-inflammatory-rich diet, have been suggested to

[1]CESP, Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud, Fac. de médecine - UVSQ, INSERM, Université Paris Saclay, 94 805 Villejuif, France. [2]Inserm U1018, Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France. [3]Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Imperial College, London, UK. [4]Department of Nutrition, Bjørknes University College, Oslo, Norway. [5]Department of Endocrinology, Morbid Obesity and Preventive Medicine, Oslo University Hospital Ullevål, Oslo, Norway. [6]Institute for Biometrics and Epidemiology, German Diabetes Center, Leibniz Center for Diabetes Research At Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany. ✉email: Yahya.MAHAMAT-SALEH@gustaveroussy.fr

prevent skin cancer[12,13], whereas associations between vitamin D and skin cancer have produced a controversial debate in scientific and public communities.

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that occurs in two natural forms, ergocalciferol (vitamin D2) and cholecalciferol (vitamin D3). These forms may be found in some food groups (e.g. fish, dairy products and cereal products), fortified foods (e.g. some dairy and cereal products), or dietary supplements. Most vitamin D is synthesized by exposure to ultraviolet radiation (UVR) in the skin, where 7-dehydrocholesterol is converted into vitamin D3[14]. Vitamin D2 and D3 are then metabolized in the liver into 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), which represents the major circulating form and reflects vitamin D status[15]. Besides its known role in maintaining bone health[16,] vitamin D is involved in numerous biologic functions including anti-proliferative, anti-angiogenic and modulation of the immune system[17]. Emerging evidence suggests that vitamin D plays also a protective role against several types of cancer[18–21]. However, findings from epidemiologic studies investigating the association between vitamin D and risk of skin cancer remain inconsistent[22]. Several studies have indeed addressed the association between vitamin D and skin cancer risk[22,23] which has been studied by exploring intakes of dietary vitamin D (from food or supplements), or circulating levels of 25(OH)D (a biomarker of vitamin D status reflecting both intake and synthesis related to sun exposure). Regarding 25(OH)D levels, most of the studies suggested an increased risk of melanoma and KC[24,25] and some studies reported inverse[26,27] or null associations[28,29]. While a recent meta-analysis based on four studies observed no association between high serum levels of 25(OH)D and melanoma risk, high 25(OH)D levels have been reported to be associated with increased risk of KC, particularly of BCC[30]. Nevertheless, this meta-analysis was limited by a small number of cases (392 melanoma cases and 768 KC cases) as well as by the lack of dose–response and subgroup analyses stratified by study characteristics, which were not possible due to small numbers of studies. Since the publication of this meta-analysis, several prospective studies have been published on vitamin D status and skin cancer[31–34], and no previous meta-analysis has investigated the potential nonlinear dose–response relationship between 25(OH)D status and skin cancer risk. This could be useful for evaluating the balance between the potential benefits and risks for skin cancer prevention. In addition, previous epidemiologic studies have also yielded inconsistent results regarding the influence of dietary vitamin D on the risk of skin cancer[22,23]; some studies suggested that a high intake of dietary vitamin D may protect against skin cancer development[27,35], while other studies found null results[35,36]. Caini and colleagues observed no statistically significant association for the highest versus lowest intake of vitamin D in relation to skin cancer[30]. In contrast, since then, new cohort studies on vitamin D intake and skin cancer have been published[32,34] and no dose–response meta-analysis has been published to our knowledge.

Therefore, we conducted a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies to investigate the association between vitamin D exposure (from diet, supplements and circulating level) and risk of skin cancer, including melanoma and KC (BCC and SCC).

Methods

A systematic review following the guidelines for Meta-Analyses and Systematic reviews for Observational Studies[37] and the PRISMA guidelines[38] was conducted.

Search strategy for study identification. A systematic search using several databases, such as PubMed, Embase, CAB Abstracts, ISI Web of Science, up to September 20th 2018, was performed by several reviews for eligible studies as part of the Continuous Update Project of the World Cancer Research Fund (WCRF-CUP) at Imperial College London. The protocol used for the search strategy can be accessed at https://www.wcrf.org/sites/default/files/skin-cancer-protocol.pdf. However, since all the relevant studies were initially identified by the PubMed search, we have changed the protocol and searches were updated to 30th August 2019 using the same search strategy only in the PubMed database. We additionally conducted the search in Google Scholar using the same specific key terms, and no new relevant articles were identified compared to PubMed search. In addition, we searched the reference lists of the relevant publications, reviews and meta-analysis for further studies.

Selection criteria. We included in this meta-analysis prospective cohort or nested case–control studies investigating the association between either 25(OH)D level or vitamin D intake (dietary, supplemental, and total) and risk of melanoma or KC. Estimates of the relative risk (RR) (such as hazard ratios, risk ratios or odds ratios) with the 95% confidence intervals (CIs) had to be available in the publication, and for the dose–response analysis, a quantitative measure of intake or level of 25(OH)D, the total number of cases and person-years or non-cases had to be available in the publication. If several articles were published using the same study population on the topic, the one with the largest number of cases was selected[34,36,39]. Case–control studies, ecological studies, case reports, reviews and editorials were excluded from the meta-analysis. Studies which focused on the relationship between vitamin D exposure and survival from melanoma, recurrence or prognostic factor for melanoma (e.g. Tumor thickness, ulceration) were also excluded. The present study focused only on vitamin D exposure and risk of primary skin cancer.

Data extraction. For each relevant study included in this meta-analysis, the following information was extracted by two reviewers: first author's last name, publication year, country where the study was conducted, study name, study design, follow-up period, sex, age, number of cases, case ascertainment, exposure assessment, outcome, comparison, RRs and 95% CIs and adjustment factors (Table S1 and S2).

Risk of bias. To assess the risk of bias and quality of the included studies, we used the Cochrane risk of bias tool ROBINS-I, which grades studies on a scale from critical risk of bias to low risk of bias due to confounding, selection, outcome and exposure assessment, classification as well as missing data[40].

Statistical methods. Dose–response and highest versus lowest meta-analyses were conducted to summarize the associations between vitamin D status or intake and risk of skin cancer by using random-effects models that consider both within study and between-study variation[41]. We used the method described by Greenland and Longnecker[42] for the dose–response analysis to compute the trend from the correlated RRs and 95% CIs across categories of exposure when not provided in the publications. This method required the distribution of person-years, cases, median exposure, RRs, and 95% CIs for at least three categories. For studies that did not provide the distribution of person-years or the number of cases per categories, we estimated the distribution by dividing total person-years or case by the number of categories. The median of the exposure in each category was used if provided in the articles, and if not reported, the midpoint of the upper and lower boundaries was estimated as range in each category. When the highest and lowest categories were open-ended or had extreme upper or lower values, we used the width of the adjacent interval to estimate the upper and lower boundaries for the category. For studies that reported plasma or serum 25(OH)D level in ng/ml[24,26,32], we converted the data to nmol/L by multiplying the concentration in ng/ml by 2.5, and for studies of vitamin D intake[32,43], data in μg/day were divided by 0.025 to convert the data to IU/day.

For studies that reported results separately for BCC and SCC[24,25], we combined the results by the Hamling procedure to obtain an overall estimate for KC[44]. The dose–response meta-analyses were conducted in increments of 30 nmol/L for 25(OH)D level[45] and 100 IU/day for vitamin D intake[46] based on the previous published studies[45,46].

To explore the shape of the association between vitamin D levels and/or dietary vitamin D and incidence of skin cancer, we conducted non-linear dose–response meta-analysis using restricted cubic splines with 3 knots at 10th, 50th, and 90th percentiles of the distribution[47,48]. We also conducted subgroup and meta-regression analyses to investigate potential sources of heterogeneity by study characteristics such as sex, duration of follow-up, geographic location, risk of bias and adjustment for confounding factors. Statistical heterogeneity between studies was assessed by the Cochran Q test and the I^2 statistic[49]. Small-study effects, such as publication bias, were assessed by visual inspection of funnel plot and with Egger's test[50,] and the results were considered to indicate potential small-study bias when P values were < 0.10. Sensitivity analyses excluding one study at a time were conducted to clarify whether the results were simply due to one large study or a study with an extreme result. Stata version 14 software (Stata Corp, College Station, TX) was used for the statistical analyses.

Results

Overall, 284 of 27 546 identified articles were retrieved for full text review (Supplementary Fig. 1). Thirteen cohort studies[24–26,28,29,31–34,43,51–53] were eligible for inclusion. Of these, ten studies were included in the meta-analysis of 25(OH)D level and skin cancer[24–26,28,29,31–33,51,53] and four studies were included in the meta-analysis of vitamin D intakes from diet and supplement and skin cancer risk[32,34,43,52] (Table S1 and S2). Seven studies were from North America[24,26,28,29,32,34,43], five from Europe[31,33,51–53], and one from Australia[25]. Eight studies were rated with moderate risk of bias[24,25,28,32,34,43,51,53] and five with serious risk of bias[26,29,31,33,52] (Table S3).

Circulating level of 25(OH)D. Six studies[25,31–33,51,53] investigating the association between 25(OH)D level and risk of melanoma were included in the dose–response meta-analysis with a total of 1,644 cases among 241,893 participants. We observed a positive association between 25(OH) D level and melanoma risk (SRR per 30 nmol/L increment = 1.42; 95% CI = 1.17–1.72, I^2 = 55%; $P_{heterogeneity}$ = 0.05) (Table 1, Fig. 1A). There was no evidence of publication or small-study bias (P value Egger's test = 0.45). Because of differences in the 25 (OH)D levels in the reference category among the studies, we could not fit an interpretable nonlinear model. However, when we excluded one study with the highest 25(OH)D level in the reference category[32], we found no evidence of a nonlinear dose–response association ($P_{nonlinearity}$ = 0.08) (n = 3 studies) (Fig. 2A). In the highest versus lowest meta-analyses (960 cases, five studies)[25,31,32,51,53], a high 25(OH)D level was positively associated with melanoma risk (SRR = 1.60; 95% CI = 1.18–2.17, I^2 = 0%, $P_{heterogeneity}$ = 0.45) (Table 2, Figure S2A).

A total of eight studies[24–26,29,31,33,53] were included in the dose–response meta-analysis of 25(OH) D level and risk of KC, including 7,485 cases and 249,108 participants. We found that 25(OH) D levels were associated with higher risk of KC (SRR per 30 nmol/L increment = 1.30; 95% CI = 1.13–1.49, I^2 = 86%, $P_{heterogeneity}$ = 0.001) (Table 1, Fig. 1B). There was no evidence of publication bias with Egger's test (P = 0.94). There was indication for a nonlinear dose–response association between 25 (OH) D level and KC ($P_{nonlinearity}$ = 0.01) (n = 3 studies) (Fig. 2B). The strongest relative risk for KC was observed at a level of approximately 60 nmol/L of 25(OH) D with a weaker association beyond this level. In addition, a positive association was observed in the highest versus lowest analysis (SRR = 1.64; 95% CI = 1.11–2.43, I^2 = 86.0%, $P_{heterogeneity}$ = 0.0001)[24–26,29,31,53] (2,440 cases, seven studies) (Figure S2B).

In meta-analyses stratified by KC type, we observed a statistically significant positive association between 25(OH)D level and BCC risk (SRR = 1.41; 95% CI = 1.19–1.67, I^2 = 44%, $P_{heterogeneity}$ = 0.15) for an increase of 30 nmol/L (1,030 cases and four studies) (Table 2, Fig. 3A)[24,25,28]. The SRR per 30 nmol/L increase in 25(OH) D level was 1.57 (95% CI = 0.64–3.86, I^2 = 88.4%, $P_{heterogeneity}$ = 0.001) for SCC, suggesting a positive but not precisely estimated, expressed by the wide 95% CIs (251 cases and three studies)[24,25], and no heterogeneity across skin cancer types was detected ($P_{heterogeneity}$ = 0.53) (Table 2, Fig. 3A). While, there was indication of nonlinear dose–response of BCC and 25(OH)D ($P_{nonlinearity}$ = 0.004) (n = 3 studies) (Fig. 4A) with a stronger increase in risk at the higher level of 25(OH)D (around the value of 60 nmol/L), there was no evidence of nonlinearity dose–response for SCC ($P_{nonlinearity}$ = 0.28) (n = 2 studies) (Fig. 4B). The SRR for the highest versus lowest meta-analysis was 1.82 (95% CI = 1.49–2.21) and 1.80 (95% CI = 0.64–5.04) for BCC and SCC, respectively (Table 2, Figure S2C).

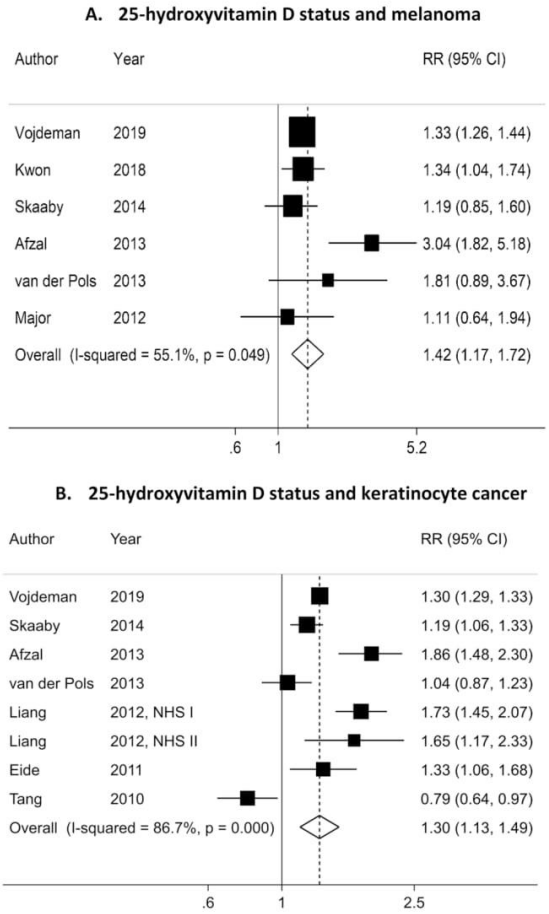


Figure 1. Dose–response meta-analysis of each 30 nmol/L increase in circulating 25-hydroxyvitamin D and the risk of skin cancer.

Vitamin D intake. Three studies[34,43] investigated the association between vitamin D intake and melanoma risk with a total of 2,493 cases among 183,445 participants. No significant associations were observed. The summary RR per 100 IU/day increment was 1.01 (95% CI = 0.99–1.03, $I^2 = 0\%$, $P_{heterogeneity} = 0.71$) for dietary vitamin D, 1.00 (95% CI = 0.96–1.03, $I^2 = 0\%$, $P_{heterogeneity} = 0.93$) for supplemental vitamin D and 1.01 (95% CI = 0.99–1.02, $I^2 = 0\%$, $P_{heterogeneity} = 0.99$) for total vitamin D (Table 2, Fig. 3B). There was no significant evidence for small study effects for all exposure. While there was indication of a non-linear dose–response association between dietary vitamin D intake and melanoma risk ($P_{nonlinearity} = 0.03$) (Fig. 5A), no evidence of non-linear dose–response was found for supplemental ($P_{nonlinearity} = 0.44$) (Fig. 5B) and total vitamin D intake ($P_{nonlinearity} = 0.91$) (n = 3 studies) (Fig. 5C). Similar results were found when the highest intake was compared to the lowest intake (Table 2).

Three[34,52] and two prospective studies[34] reported on the relationship between vitamin D intake and risks of BCC (20,949 cases, 114,363 participants) and SCC, respectively (2,329 cases, 114,116 participants). While we observed positive associations between vitamin D intake (SRR per 100 IU/day increment = 1.04 (95% CI = 1.02–1.06) for dietary, 1.02 (95% CI = 1.00–1.03) for supplemental and 1.02 (95% CI = 1.00–1.03) for total vitamin D) and risk of BCC (Fig. 6A), we found no significant associations between vitamin D intake and risk of SCC (SRR per 100 IU/day increment was 1.02 (95% CI = 0.97–1.07) for dietary, 0.98 (95% CI = 0.95–1.01) for supplemental and 0.99 (95% CI = 0.97–1.01) for total vitamin D) (Fig. 6B). Here again, there was no heterogeneity detected across skin cancer type (all $P_{heterogeneity}$ was > 0.30). Non-linear dose–response analysis could not be done for vitamin D intake and BCC and SCC due to insufficient studies.

Subgroup analyses. Associations between vitamin D status and melanoma risk persisted in most subgroup analyses including analyses by sex, duration of follow-up, number of cases, geographical location, risk of bias and adjustment for confounding factors, including sun exposure. While there was no evidence of between-subgroup heterogeneity, heterogeneity within subgroup analyses was still present (Table 1). In sensitivity analyses exclud-

	Vitamin D in blood, per 30 nmol/L									
	Melanoma					Keratinocyte cancer				
	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P_{within} [a]	$P_{between}$ [b]	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P_{within} [a]	$P_{between}$ [b]
All studies	6	1.42 (1.17–1.72)	55.1	0.05		8	1.30 (1.13–1.49)	86.7	< 0.0001	
Sex										
Men	1	1.11 (0.64–1.94)			0.52	1	0.79 (0.64–0.97)			0.01
Women	1	1.34 (1.04–1.74)				2	1.71 (1.46–2.01)	0.0	0.81	
Men and women	4	1.57 (1.14–2.17)	72.0	0.01		5	1.29 (1.15–1.46)	78.8	0.001	
Geographical location										
USA	1	1.34 (1.04–1.74)			0.42	4	1.31 (0.89–1.92)	91.1	< 0.0001	0.01
Europe	4	1.45 (1.08–1.96)	71.2	0.02		3	1.37 (1.17–1.59)	84.0	0.002	
Australia	1	1.81 (0.89–3.67)				1	1.04 (0.87–1.24)			
Duration of follow-up										
< 10 years	2	1.33 (1.25–1.42)	0.0	0.94	0.40	2	1.02 (0.63–1.67)	95.4	0.0001	0.48
≥ 10 years	4	1.61 (1.01–2.58)	71.2	0.02		6	1.42 (1.17–1.72)	83.5	0.0001	
Number of cases*										
Cases < 500	3	1.24 (0.96–1.60)	0.0	0.52	0.54	2	1.23 (0.99–1.52)	87.0	< 0.0001	0.04
Cases ≥ 500	3	1.57 (1.15–2.15)	78.8	0.01		6	1.53 (1.08–2.17)	90.1	0.0001	
Risk of bias										
Low	0				0.20					
Moderate	4	1.66 (1.09–2.52)	66.9	0.03		4	1.52 (1.13–2.06)	87.2	< 0.0001	0.02
Serious	2	1.32 (1.24–1.41)	0.0	0.50		4	1.15 (0.97–1.36)	87.5	< 0.0001	
Adjustment for confounders										
Age										
Yes	6	1.42 (1.17–1.72)	55.1	0.05	NA	8	1.30 (1.13–1.49)	86.7	< 0.0001	
No	0					0				
Sex										
Yes	4	1.57 (1.14–2.17)	72.0	0.01	0.79	5	1.29 (1.15–1.46)	78.8	0.001	0.94
No	2	1.30 (1.03–1.64)	0.0	0.55		3	1.30 (0.75–2.26)	94.1	< 0.0001	
Season										
Yes	3	1.60 (1.03–2.48)	79.0	0.01	0.48	5	1.37 (1.02–1.83)	91.3	< 0.0001	0.96
No	3	1.33 (1.25–1.42)	0.0	0.57		3	1.23 (1.06–1.42)	68.7	0.04	
Sun exposure										
Yes	3	1.34 (1.08–1.67)	0.0	0.57	0.99	3	1.42 (0.98–2.06)	88.5	< 0.0001	0.40
No	3	1.55 (1.08–2.25)	80.0	0.01		5	1.24 (1.05–1.47)	88.4	< 0.0001	
Hair color										
Yes	0				NA	2	1.71 (1.46–2.01)	0.0	0.81	0.01
No	6	1.42 (1.17–1.72)	55.1	0.05		6	1.21 (1.04–1.40)	87.7	< 0.0001	
Skin color										
Yes	1	1.81 (0.89–3.67)			0.40	1	1.04 (0.87–1.23)			0.02
No	5	1.40 (1.14–1.72)	61.7	0.03		7	1.34 (1.16–1.56)	87.0	< 0.0001	
Family history of skin cancer										
Yes	1	1.34 (1.04–1.74)			0.98	0				
No	5	1.48 (1.13–1.94)	64.1	0.03		8	1.30 (1.13–1.49)	86.7	< 0.0001	
Physical activity										
Yes	3	1.60 (1.03–2.48)	79.0	0.01	0.48	3	1.20 (0.80–1.80)	93.5	< 0.0001	0.05
No	3	1.33 (1.25–1.42)	0.0	0.57		5	1.36 (1.17–1.58)	78.0	0.001	
Smoking										
Yes	2	1.86 (0.74–4.65)	88.9	0.003	0.32	3	1.20 (0.80–1.80)	93.5	< 0.0001	0.05
No	3	1.33 (1.25–1.42)	0.0	0.77		5	1.36 (1.17–1.58)	78.0	0.001	
BMI										
Yes	4	1.48 (1.04–2.11)	70.6	0.02	0.65	3	1.20 (0.80–1.80)	93.5	< 0.0001	0.05
No	2	1.33 (1.25–1.43)	0.0	0.40		5	1.36 (1.17–1.58)	78.0	0.001	
Alcohol intake										
Yes	1	1.19 (0.87–1.63)			0.45	1	1.19 (1.06–1.33)	86.7	< 0.0001	0.13
No	5	1.50 (1.18–1.90)	0.62	0.32		7	1.32 (1.11–1.57)	88.1	< 0.0001	
Education										
Continued										

	Vitamin D in blood, per 30 nmol/L									
	Melanoma					Keratinocyte cancer				
	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P_{within}[a]	$P_{between}$[b]	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P_{within}[a]	$P_{between}$[b]
Yes	2	1.28 (1.05–1.56)	0.0	0.56	0.63	1	1.19 (1.06–1.33)	86.7	<0.0001	0.13
No	4	1.63 (1.09–2.45)	71.3	0.01		7	1.32 (1.11–1.57)	88.1	<0.0001	

Table 1. Subgroup analyses of circulating 25-hydroxyvitamin D level and skin cancer risk. RR, summary relative risk; CI, confidence interval. I^2 (%) is a measure of the proportion of the heterogeneity attributed to between study variation rather than due to chance. I^2-values of 25%, 50% and 75% indicates low, moderate and high between study heterogeneity, respectively. [a]P-value for heterogeneity among the studies within each cancer type. [b]P-value for between subgroup or category heterogeneity generated from meta-regression analysis.

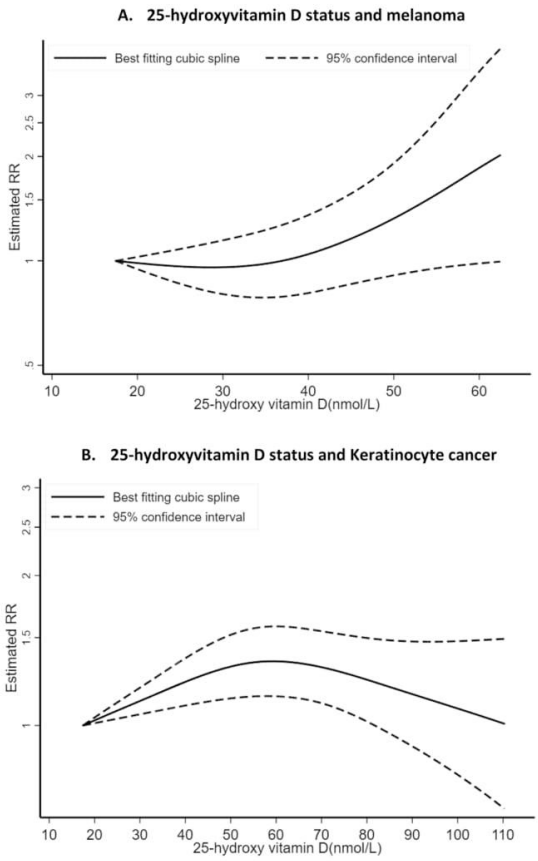


Figure 2. Non-linear dose–response relation between circulating 25-hydroxyvitamin D and skin cancer risk.

ing the most influential studies, the summary RR for 30 nmol /L increment of 25(OH)D and melanoma risk was ranged from 1.33 (95% CI = 1.24–1.41) when excluding the Copenhagen City Heart Study[53] to 1.51 (95% CI = 1.11–2.07) when excluding the Copenhagen database (CopD) study[33] (Figure S3A).

In stratified analyses according to sex, the association between 25(OH)D level and KC risk was positive among women, whereas an inverse association was observed among men with heterogeneity detected across sex ($P_{heterogeneity} = 0.01$); however only one study was available for men. There was heterogeneity between subgroup analyses of KC including those by geographical location with stronger associations among the European studies ($P_{heterogeneity} = 0.01$), by number of cases with stronger associations for studies with more than 500 cases ($P_{heterogeneity} = 0.04$), and by risk of bias with higher association for studies with moderate compared to those with serious risk of bias ($P_{heterogeneity} = 0.02$). In addition, there was heterogeneity by adjustment for hair color ($P_{heterogeneity} = 0.02$), skin color ($P_{heterogeneity} = 0.01$), adjustment for physical activity ($P_{heterogeneity} = 0.05$), smoking status ($P_{heterogeneity} = 0.05$) and BMI ($P_{heterogeneity} = 0.05$). However, in the remaining subgroup analyses,

	Melanoma				Basal cell carcinoma				Squamous cell carcinoma			
	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P_{within}[a]	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P_{within}[a]	n	RR (95% CI)	I^2 (%)	P_{within}[a]
Circulating 25-hydroxyvitamin D levels (per an increase of 30 nmol/L)	6	1.42 (1.17–1.72)	55.1	0.05	4	1.41 (1.19–1.67)	44.4	0.15	3	1.57 (0.64–3.86)	88.4	0.0001
Highest vs. lowest level of vitamin D status	5	1.60 (1.18–2.17)	0.0	0.45	5	1.82 (1.49–2.21)	0.0	0.56	4	1.80 (0.64–5.04)	81.4	0.001
Vitamin D Intake (per an increase of 100 IU/day)												
Dietary vitamin D	3	1.01 (0.99–1.03)	0.0	0.71	3	1.04 (1.02–1.06)	9.8	0.33	2	1.02 (0.97–1.07)	0.0	0.69
Supplemental vitamin D	3	1.00 (0.96–1.03)	0.0	0.93	2	1.02 (1.00–1.03)	36.7	0.21	2	0.98 (0.95–1.01)	0.0	0.47
Total vitamin D	3	1.01 (0.99–1.02)	0.0	0.99	2	1.02 (1.00–1.03)	77.7	0.03	2	0.99 (0.97–1.01)	0.0	0.71
Highest vs. lowest vitamin D intake												
Dietary vitamin D	4	1.09 (0.93–1.27)	0.0	0.47	2	1.13 (1.08–1.18)	0.0	0.85	2	1.14 (0.95–1.36)	41.3	0.20
Supplemental vitamin D	3	1.03 (0.86–1.23)	0.0	0.73	2	1.07 (1.03–1.12)	0.0	0.41	2	0.95 (0.83–1.10)	0.0	0.57
Total vitamin D	3	1.08 (0.92–1.26)	0.0	0.82	2	1.10 (1.05–1.15)	0.0	0.34	2	1.02 (0.89–1.17)	0.0	0.78

Table 2. Summary results of vitamin D exposure and skin cancer risk, dose–response and high vs low and meta-analysis. RR summary relative risk; CI confidence interval. I^2 (%) is a measure of the proportion of the heterogeneity attributed to between study variation rather than due to chance. I^2-values of 25%, 50% and 75% indicates low, moderate and high between study heterogeneity, respectively. [a]P-value for heterogeneity among the studies within each cancer type.

between-subgroup heterogeneity was not significant, and the positive associations persisted in most of them, although the results were more imprecise. In sensitivity analyses excluding the most influential studies for KC, the summary RR per 30 nmol /L increment ranged from 1.24 (95% CI = 1.07–1.42) when excluding the Copenhagen City Heart Study[53] to 1.38 (95% CI = 1.22–1.55) when excluding the Osteoporotic Fractures Study[32] (Figure S3B). Subgroup analyses of vitamin D intakes and risks of melanoma and KC could not be done because of the limited number of studies.

Discussion

This meta-analysis of thirteen prospective studies suggests that vitamin D status was associated with greater risks of melanoma and KC. Linear dose–response meta-analysis revealed that each 30 nmol /L increment in 25(OH)D was respectively associated with 42%, 30% and 41% increase risks of developing melanoma, KC and BCC. In non-linear dose–response meta-analysis, the association was significant for KC, with higher relative risk observed at a level of approximately 60 nmol/L of 25(OH) D, and a weaker association beyond this level. However, while dietary, supplemental and total intakes of vitamin D were not associated with melanoma and SCC risks, these latter were slightly associated with higher risk of BCC, although with no heterogeneity across skin cancer type. Similar findings were observed in high versus low meta-analysis.

Previous research has suggested that high plasma/serum 25(OH)D concentration could have a protective effect against several chronic diseases[54,55], including cancer risk[46,56,57]. Animal and human studies have indeed demonstrated that vitamin D status may influence some cancers, such as colon, stomach, kidney as well as skin through down regulation of cell growth[58,59] and modulation of the immune system[60]. Vitamin D is mainly synthesized in the skin after exposure to UV radiation, and it has been estimated 80–90% of vitamin D are from sun exposure and the remainder amount is from the diet and supplements intake[61]. However, although UV radiation is recognized as a major skin carcinogen, the same spectrum of UV exposure which can lead to DNA damage in skin cells also induce vitamin D synthesis[62,63]. This latter has been suggested to have anticancer properties in normal and skin cancer cells[64–66]. Consequently, this has led to a strong debate among scientific and public communities about the balance between the potential benefits and risks of UV-induced vitamin D production and skin cancer prevention. A meta-analysis, based on 4 case–control or cohort studies published between 2009 and 2013, suggested no statistically significant association between serum 25-(OH)D levels and the risk of melanoma, while a positive association was found with KC risk[30]. Unfortunately, this previous meta-analysis did not conduct dose–response meta-analyses or subgroup analyses by confounding factors that are critical to consider due to the conflicting results among published studies to date. The dose–response curve for vitamin D status and skin cancer provides insights regarding an optimal value for vitamin D status, which can be identified for skin cancer prevention, and for proposing an optimal level.

To our knowledge, this is the first meta-analysis to explore the linear and non-linear dose–response association between vitamin D status and the risk skin cancer, including only prospective studies, and the first to investigate subgroup analyses of the associations. Additionally, this is an updated meta-analysis to investigate the highest versus lowest serum or intake of vitamin D in relation to skin cancer[30]. In the present meta-analysis, we found that high vitamin D status was associated with greater risks of melanoma and KC. We found some evidence of a non-linear dose–response association between circulating 25(OH)D levels and KC risk, with the strongest summary relative risk observed at a level of approximately 60 nmol/L of 25(OH) D, which may be considered as insufficient vitamin D status. While levels of 25(OH)D below 50 nmol/L have suggested to be associated with severe vitamin D deficiency, levels between 50 and 74 nmol/L have been described as moderate vitamin D deficiency or insufficiency, and levels between 75–99 are considered as sufficient. Serum 25(OH)D levels between 100 and 150 nmol/L are indicated as adequate and healthy[67,68]. However, consistent with our findings, a recent prospective study suggested that higher levels of 25(OH)D was significantly associated with a higher incidence of

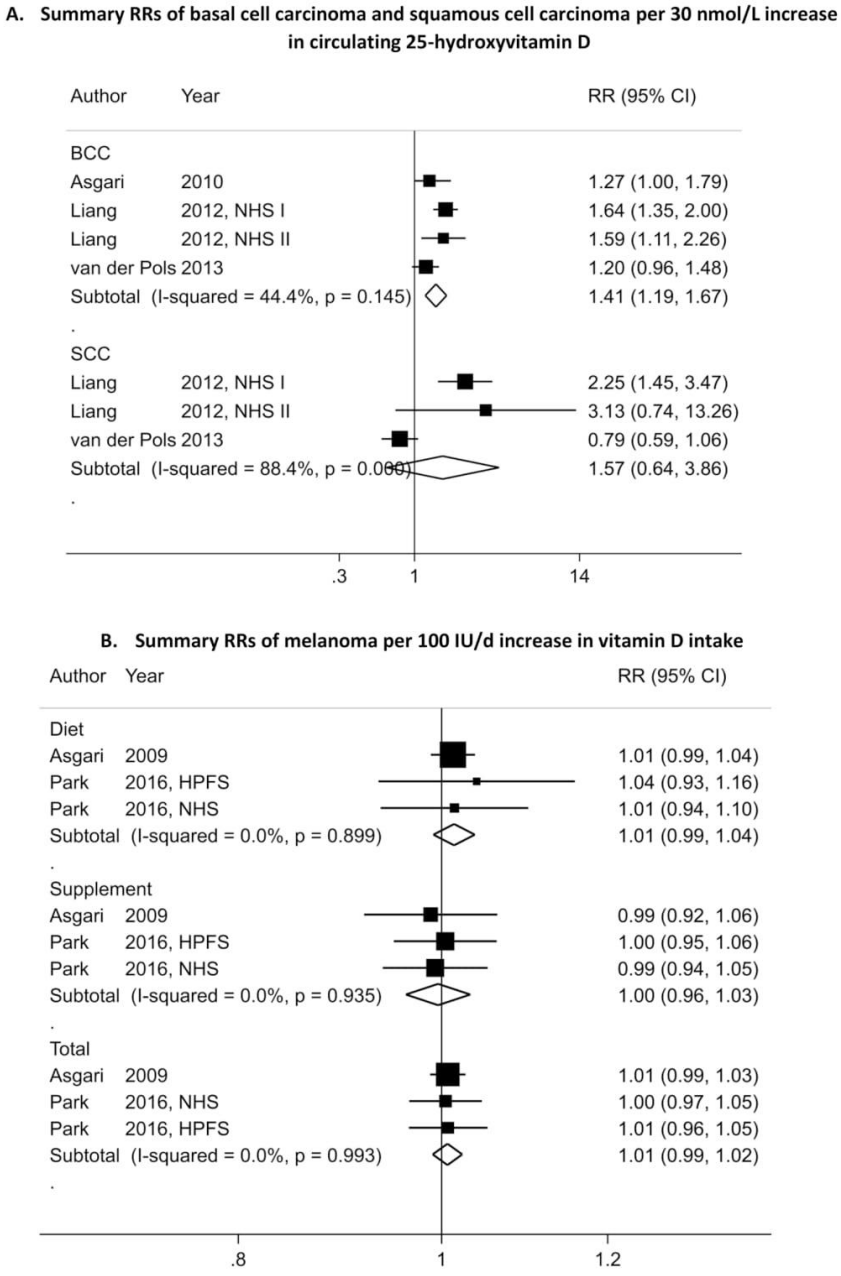


Figure 3. Dose–response meta-analyses on circulating 25-hydroxyvitamin D, dietary, supplemental and total vitamin D intake, and skin cancer risk.

skin cancer, with the hazard ratio seemed to peak around a vitamin D status of 80 nmol/L in the non-linear trend analysis[33]. Because of the limited number of studies included in our non-linear dose–response meta-analyses, mainly due to the missing information on the range of vitamin D levels, further studies should aim to clarify the shape of the dose–response relationship.

The positive association between 25(OH)D levels and skin cancer risk is likely due to increased UV exposure causing both higher vitamin D levels and skin cancer risk. The current findings lend to support previous meta-analysis, published in 2014, that estimated a SRR of 1.64 (95% CI: 1.02–2.65) for the relationship between high serum 25(OH) D levels and KC risk, and of 1.46 (95% CI: 0.60–3.53) for the association with melanoma risk[30]. UV exposure induces both DNA lesion and immune suppression through production of reactive oxygen species

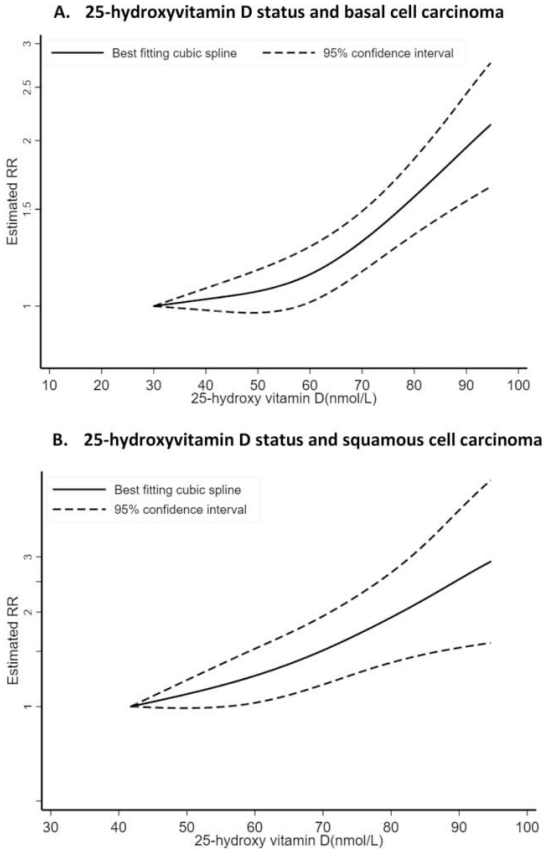


Figure 4. Non-linear dose–response relation between circulating 25-hydroxyvitamin D and basal cell and squamous cell carcinoma risks.

which can alter the cellular redox equilibrium leading to premature skin aging and lipid peroxidation[69,70]. DNA damage caused by both UVB and UVA, together with UV-induced immune suppression contributes to the development of skin cancer[71]. Although, UVA and UVB are both implicated in skin cancer development[72], studies reported that UVA plays a larger role in melanoma, whereas keratinocyte cancers are mainly related to UVB exposure[73], which known to induce vitamin D production. Several studies suggested that UVB exposure induces genetic alterations, which in turn promote skin carcinogenesis[74–76]. UVB is mainly absorbed within the epidermis and upper dermis and is associated with skin burning and cause damage to keratinocytes in vitro[77]. However, while UVB radiation contributes to increase skin cancer risk, ecological studies reported an inverse correlation between solar UVB doses and other cancer risk[78–81]. Another hypothesis to explain the positive association between vitamin D status and skin cancer risk may be attributed to genetic factors. Several studies have addressed the issue of whether single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with the risk of developing different types of cancer[82,83], and several VDR variants have been investigated in relation to skin cancer risk[84,85], with three meta-analyses supporting a positive association, particularly with FokI and BsmI[86–88]. Since vitamin D exerts a function of engagement of its receptor VDR, it is likely that some SNPs of the VDR gene affect the ability of interacting with its ligand, which ultimately would lead to different levels of the biologic activity of vitamin D and increase skin cancer risk. Additional research is required to confirm the potential role of VDR gene in skin cancer incidence and to explore their interaction with sun exposure. A recent study based on the UK Biobank data, using a methodically robust Mendelian randomization, found no evidence of a causal association between genetic determinants of vitamin D concentrations and risk of melanoma[89]. However, while a Mendelian randomization study found no evidence for a causal association between genetically predicted vitamin D concentration and overall cancer risk[90], another one reported a weak evidence for linear causal associations between genetic determinants of circulating vitamin D levels and risk of several cancers cancers[91].

Given the contrasting and confounding effects of sun exposure and others factors such as pigmentary trait and dietary vitamin D on vitamin D status, it is, to date, difficult to examine an independent influence of vitamin D status on skin cancer risk. In our subgroup analysis, the positive association between circulating 25(OH)D levels

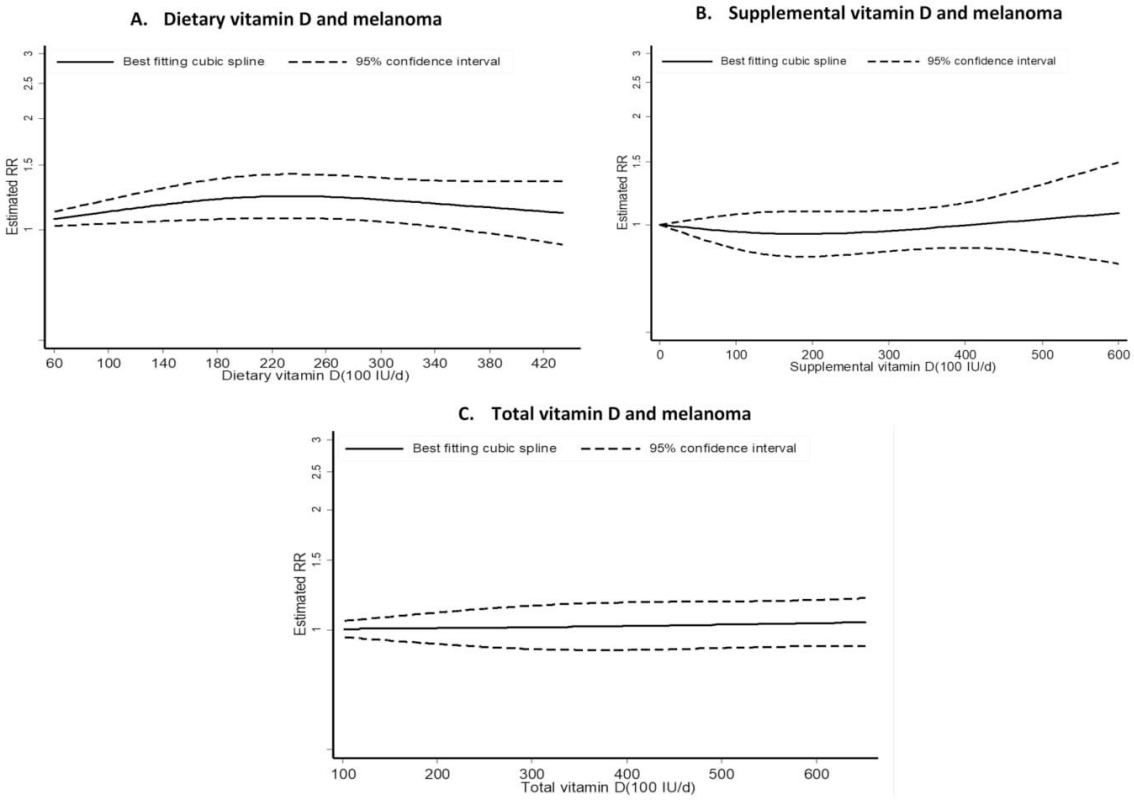


Figure 5. Non-linear dose–response relation between vitamin D intake (from diet, supplement and total) and melanoma risk.

and risk of melanoma was observed across all subgroup analyses. For KC, the positive association was stronger among studies conducted in Europe, in those with more than 500 cases and with moderate risk bias and in those adjusted for hair color, whereas association were not significant among studies adjusted for skin color, physical activity and BMI. In addition, our findings suggested a moderate and a substantial heterogeneity among studies for melanoma and KC, respectively. Part of heterogeneity for melanoma appeared to be attributed to study duration of follow-up; number of cases; risk of bias and some adjustment for confounders. This heterogeneity could also be related to melanoma localization or histologic type. Previous studies suggested the model of heterogeneity for melanoma by showing distinct etiologies for different body sites and tumor types[92,93]. However, this aspect has been largely overlooked in previous studies. Although there was a high level of heterogeneity across studies investigating vitamin D status in relation to SCC, no heterogeneity was detected for BCC, suggesting that difference in KC type may lead to important study heterogeneity.

Nevertheless, anti-proliferative and pro-apoptotic properties of vitamin D have indeed been demonstrated in animal and in vitro studies[94,95], and 1,25(OH)D has been shown to regulate multiple signaling pathways involved in differentiation, inflammation, invasion, angiogenesis and metastasis[17]. Recently, a pooled analysis of 25 studies showed that lower vitamin D levels were associated with higher Breslow thickness and mortality rates in patients with melanoma[96]. Several studies suggested that higher vitamin D levels may confer better prognosis from melanoma including Breslow thickness[30,97]. UV exposure has also been reported to be associated with a better prognosis and survival rate in several cancers sites[98], and some authors proposed that these may include melanoma[99,100], which could be explained by UV exposure–induced high serum levels of vitamin D and lead to a better prognosis. Holiday sun exposure before melanoma diagnosis has been reported to be associated with lower thickness and the exposure after melanoma diagnosis was also associated with reduce melanoma recurrence[101]. Furthermore, increasing evidence has been suggested that circulating levels of vitamin D may play a protective role against several types of cancer such a bladder[102] and colorectal[103]. Also, a recent pooled analysis of two randomized controlled trials (RCTs) and a prospective cohort found that higher 25(OH)D levels were inversely associated with breast cancer risk with levels ≥ 60 ng/ml ((≥ 150 nmol/L) being most protective [104].

Regarding intake of vitamin D, our finding suggested that intake of vitamin D from diet or supplement was not associated with melanoma and SCC risk, whereas there was a weak positive association with BCC risk, although with no heterogeneity across skin cancer type. Two studies from the NHS and HPFS were indeed included in these analyses. As mentioned by the authors, the positive association was mainly attributed to the vitamin D-rich foods such as fish and cereal which were associated with BCC after adjustment for several known risk factor of

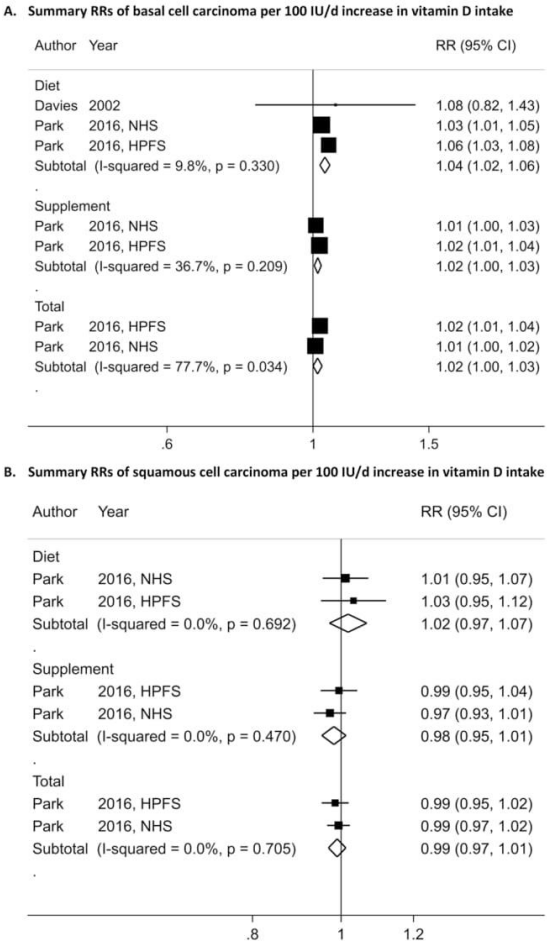


Figure 6. Dose–response meta-analysis of each 100 IU/day increase in vitamin D intake (from diet, supplement and total) and the risk of skin cancer.

skin cancer. It could be argue that arsenic present in fish and breakfast cereals, including rice, may be responsible for the positive association. These findings were based on few studies, and thus, the results need to be interpreted with caution. Despite this research, mounting evidence reported a beneficial effect of vitamin D supplementation in reducing cancer incidence and mortality[105,106]. A meta-analysis of RCT suggested that evidence is stronger for cancer mortality rather than cancer incidence[107].

Our meta-analysis has several strengths including the prospective studies, the relatively large sample size, and the linear and nonlinear dose–response analyses. As many previous published meta-analysis, the current analysis has several limitations. First, it is important to notice that all included studies have considered only a single baseline measure of 25 (OH)D, which may not necessarily represent long-term status. Also, most of studies lacked sensitivity analyses excluding skin cancer cases diagnosed within 2, 4, or 6 years of blood draw in order to assess whether reverse causation could have influenced the findings. Thus, we could not investigate a subgroup analysis by time of vitamin D measurement. However, one measurement of plasma 25(OH)D has been suggested to reflect long-term sun exposure and seemed to predict skin cancer risk[24]. In support of this supposition, previous study have reported a correlation of 0.70 for repeated measures of plasma 25(OH)D within individuals over time, suggesting that a single measurement is a reasonable proxy for long-term levels of 25(OH)D[108]. Further limitations of this meta-analysis include risk of bias of the primary studies, including potential measurement error in the assessment of exposure, residual confounding, especially regarding sun exposure. In addition, some of our meta-analyses were based on a low number of primary studies, and thus, subgroup and analyses by e.g. sun exposure level, season and pigmentary traits were not possible or relied on small numbers of studies.

In conclusion, our finding suggests that high vitamin D status was associated with increased risks of melanoma and KC. Given that 25 (OH)D level is mainly from sun exposure, higher risk of skin cancer may be confounded by sun exposure, data for which is lacking in most studies. However, while we found that intakes of

dietary or supplemental vitamin D were not associated with risk of melanoma and SCC, high intakes of vitamin D from diet and supplements were slightly associated with BCC risk, albeit with no heterogeneity across skin cancer. Overall, the current evidence suggests that unprotected sun exposure should be avoided in order to achieve high vitamin D status, and that an adequate amount of vitamin D should be obtained from a healthy diet.

Received: 10 December 2019; Accepted: 14 June 2020
Published online: 04 August 2020

References

1. Ferlay, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* **144**, 1941–1953 (2019).
2. Urbach, F. Incidence of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol. Clin.* **9**, 751–755 (1991).
3. Lomas, A., Leonardi-Bee, J. & Bath-Hextall, F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br. J. Dermatol.* **166**, 1069–1080 (2012).
4. de Vries, E., Bray, F. I., Coebergh, J. W. W. & Parkin, D. M. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int. J. Cancer* **107**, 119–126 (2003).
5. Miller, A. J. & Mihm, M. C. Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **355**, 51–65 (2006).
6. Guy, G. P. & Ekwueme, D. U. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *PharmacoEconomics* **29**, 863–874 (2011).
7. Joseph, A. K., Mark, T. L. & Mueller, C. The period prevalence and costs of treating nonmelanoma skin cancers in patients over 65 years of age covered by medicare. *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. Al* **27**, 955–959 (2001).
8. Norval, M. *et al.* The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change. *Photochem. Photobiol. Sci. Off. J. Eur. Photochem. Assoc. Eur. Soc. Photobiol.* **6**, 232–251 (2007).
9. Gandini, S. *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **41**, 45–60 (2005).
10. Gandini, S. *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur. J. Cancer* **41**, 28–44 (2005).
11. Gandini, S. *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **41**, 2040–2059 (2005).
12. Mahamat-Saleh, Y. *et al.* Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: a prospective cohort study in French women. *Am. J. Clin. Nutr.* https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz173 (2019).
13. Caini, S. *et al.* Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer* **140**, 2246–2255 (2017).
14. Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J. & Mady, L. J. Vitamin D: metabolism. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* **38**, 1–11 (2012) (**(vii)**).
15. McCullough, M. L. *et al.* Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am. J. Epidemiol.* **172**, 21–35 (2010).
16. Cranney, A., Weiler, H. A., O'Donnell, S. & Puil, L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am. J. Clin. Nutr.* **88**, 513S-519S (2008).
17. Feldman, D., Krishnan, A. V., Swami, S., Giovannucci, E. & Feldman, B. J. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat. Rev. Cancer* **14**, 342–357 (2014).
18. Toner, C. D., Davis, C. D. & Milner, J. A. The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target. *J. Am. Diet. Assoc.* **110**, 1492–1500 (2010).
19. Mondul, A. M., Weinstein, S. J., Layne, T. M. & Albanes, D. Vitamin D and cancer risk and mortality: state of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol. Rev.* **39**, 28–48 (2017).
20. Tagliabue, E., Raimondi, S. & Gandini, S. Vitamin D, cancer risk, and mortality. *Adv. Food Nutr. Res.* **75**, 1–52 (2015).
21. Jacobs, E. T., Kohler, L. N., Kunihiro, A. G. & Jurutka, P. W. Vitamin D and colorectal, breast, and prostate cancers: a review of the epidemiological evidence. *J. Cancer* **7**, 232–240 (2016).
22. Gandini, S. *et al.* Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer* **45**, 634–641 (2009).
23. Yang, K., Fung, T. T. & Nan, H. An epidemiological review of diet and cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **27**, 1115–1122 (2018).
24. Liang, G., Nan, H., Qureshi, A. A. & Han, J. Pre-diagnostic plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of non-melanoma skin cancer in women. *PLoS ONE* **7**, e35211 (2012).
25. van der Pols, J. C. *et al.* Vitamin D status and skin cancer risk independent of time outdoors: 11-year prospective study in an Australian Community. *J. Invest. Dermatol.* **133**, 637–641 (2013).
26. Tang, J. Y. *et al.* Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. *Cancer Causes Control* **21**, 387–391 (2010).
27. Vinceti, M. *et al.* Inverse association between dietary vitamin D and risk of cutaneous melanoma in a northern Italy population. *Nutr. Cancer* **63**, 506–513 (2011).
28. Asgari, M. M. *et al.* Association of prediagnostic serum vitamin D levels with the development of basal cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* **130**, 1438–1443 (2010).
29. Eide, M. J. *et al.* Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort. *Arch. Dermatol.* **147**, 1379–1384 (2011).
30. Caini, S. *et al.* Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* **50**, 2649–2658 (2014).
31. Skaaby, T. *et al.* Prospective population-based study of the association between serum 25-hydroxyvitamin-D levels and the incidence of specific types of cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **23**, 1220–1229 (2014).
32. Kwon, G. P. *et al.* Association of 25-hydroxyvitamin D levels and cutaneous melanoma: a nested case-control study of the Women's Health Initiative Observation Study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **79**, 145–147 (2018).
33. Vojdeman, F. J. *et al.* Vitamin D levels and cancer incidence in 217,244 individuals from primary health care in Denmark. *Int. J. Cancer* **145**, 338–346 (2019).
34. Park, S. M. *et al.* Vitamin D intake and risk of skin cancer in US women and men. *PLoS ONE* **11**, e0160308 (2016).
35. Millen, A. E. *et al.* Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **13**, 1042–1051 (2004).
36. Hunter, D. J. *et al.* Diet and risk of basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of women. *Ann. Epidemiol.* **2**, 231–239 (1992).

37. Stroup, D. F. *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* **283**, 2008–2012 (2000).
38. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* **339**, b2535 (2009).
39. van Dam, R. M. *et al.* Diet and basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of men. *Am. J. Clin. Nutr.* **71**, 135–141 (2000).
40. Sterne, J. A. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **355**, i4919 (2016).
41. DerSimonian, R. & Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* **7**, 177–188 (1986).
42. Greenland, S. & Longnecker, M. P. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* **135**, 1301–1309 (1992).
43. Asgari, M. M., Maruti, S. S., Kushi, L. H. & White, E. A cohort study of vitamin D intake and melanoma risk. *J. Invest. Dermatol.* **129**, 1675–1680 (2009).
44. Hamling, J., Lee, P., Weitkunat, R. & Ambühl, M. Facilitating meta-analyses by deriving relative effect and precision estimates for alternative comparisons from a set of estimates presented by exposure level or disease category. *Stat. Med.* **27**, 954–970 (2008).
45. Wong, G. *et al.* Vitamin D and cancer mortality in elderly women. *BMC Cancer* **15**, 106 (2015).
46. Touvier, M. *et al.* Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **20**, 1003–1016 (2011).
47. Orsini, N., Li, R., Wolk, A., Khudyakov, P. & Spiegelman, D. Meta-analysis for linear and nonlinear dose–response relations: examples, an evaluation of approximations, and software. *Am. J. Epidemiol.* **175**, 66–73 (2012).
48. Durrleman, S. & Simon, R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat. Med.* **8**, 551–561 (1989).
49. Higgins, J. P. T. & Thompson, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* **21**, 1539–1558 (2002).
50. Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M. & Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* **315**, 629–634 (1997).
51. Major, J. M. *et al.* Pre-diagnostic circulating vitamin D and risk of melanoma in men. *PLoS ONE* **7**, e35112 (2012).
52. Davies, T. W., Treasure, F. P., Welch, A. A. & Day, N. E. Diet and basal cell skin cancer: results from the EPIC-Norfolk cohort. *Br. J. Dermatol.* **146**, 1017–1022 (2002).
53. Afzal, S., Nordestgaard, B. G. & Bojesen, S. E. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of non-melanoma and melanoma skin cancer: a prospective cohort study. *J. Invest. Dermatol.* **133**, 629–636 (2013).
54. Wang, L. *et al.* Circulating levels of 25hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **5**, 819–829 (2012).
55. Wang, H. *et al.* Vitamin D and chronic diseases. *Aging Dis.* **8**, 346–353 (2017).
56. McCullough, M. L. *et al.* Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *J. Natl. Cancer Inst.* **111**, 158–169 (2019).
57. Estébanez, N., Gómez-Acebo, I., Palazuelos, C., Llorca, J. & Dierssen-Sotos, T. Vitamin D exposure and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Sci. Rep.* **8**, 1–13 (2018).
58. Stumpf, W. E., Sar, M., Reid, F. A., Tanaka, Y. & DeLuca, H. F. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* **206**, 1188–1190 (1979).
59. Spina, C. S. *et al.* Vitamin D and cancer. *Anticancer Res.* **26**, 2515–2524 (2006).
60. Colotta, F., Jansson, B. & Bonelli, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J. Autoimmun.* **85**, 78–97 (2017).
61. Holick, M. F. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*, Volume 1. (Humana Press, 2010).
62. Adams, J. S., Clemens, T. L., Parrish, J. A. & Holick, M. F. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N. Engl. J. Med.* **306**, 722–725 (1982).
63. Holick, M. F. *et al.* Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **76**, 107–114 (1977).
64. Bikle, D. D. Vitamin D and skin cancer. *J. Nutr.* **134**, 3472S-3478S (2004).
65. Colston, K., Colston, M. J. & Feldman, D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* **108**, 1083–1086 (1981).
66. Eisman, J. A., Barkla, D. H. & Tutton, P. J. Suppression of in vivo growth of human cancer solid tumor xenografts by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res.* **47**, 21–25 (1987).
67. Holick, M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* **357**, 266–281 (2007).
68. Lugg, S. T., Howells, P. A. & Thickett, D. R. Optimal vitamin D supplementation levels for cardiovascular disease protection. *Dis. Markers* **2015**, 864370 (2015).
69. Song, Q. & Tong, S. Suppressive effects of ultraviolet radiation on the immune system. *Environ. Health* **8**, 42–57 (2008).
70. Panich, U., Sittithumcharee, G., Rathviboon, N. & Jirawatnotai, S. Ultraviolet radiation-induced skin aging: the role of DNA damage and oxidative stress in epidermal stem cell damage mediated skin aging. *Stem Cells Int.* **2016**, 7370642 (2016).
71. Katiyar, S. K. UV-induced immune suppression and photocarcinogenesis: chemoprevention by dietary botanical agents. *Cancer Lett.* **255**, 1–11 (2007).
72. Leiter, U., Eigentler, T. & Garbe, C. Epidemiology of skin cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* **810**, 120–140 (2014).
73. Moan, J. E., Baturaite, Z., Dahlback, A. & Porojnicu, A. C. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Adv. Exp. Med. Biol.* **810**, 359–374 (2014).
74. Cooke, M. S., Mistry, N., Ladapo, A., Herbert, K. E. & Lunec, J. Immunochemical quantitation of UV-induced oxidative and dimeric DNA damage to human keratinocytes. *Free Radic. Res.* **33**, 369–381 (2000).
75. Maccubbin, A. E. *et al.* DNA damage in UVB-irradiated keratinocytes. *Carcinogenesis* **16**, 1659–1660 (1995).
76. Brash, D. E. *et al.* A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 10124–10128 (1991).
77. Larsson, P., Andersson, E., Johansson, U., Ollinger, K. & Rosdahl, I. Ultraviolet A and B affect human melanocytes and keratinocytes differently. A study of oxidative alterations and apoptosis. *Exp. Dermatol.* **14**, 117–123 (2005).
78. Mizoue, T. Ecological study of solar radiation and cancer mortality in Japan. *Health Phys.* **87**, 532–538 (2004).
79. Neale, R. E., Youlden, D. R., Krnjacki, L., Kimlin, M. G. & van der Pols, J. C. Latitude variation in pancreatic cancer mortality in Australia. *Pancreas* **38**, 387–390 (2009).
80. Grant, W. B. The role of geographical ecological studies in identifying diseases linked to UVB exposure and/or vitamin D. *Dermatoendocrinology* **8**, e1137400 (2016).
81. Moukayed, M. & Grant, W. B. The roles of UVB and vitamin D in reducing risk of cancer incidence and mortality: a review of the epidemiology, clinical trials, and mechanisms. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **18**, 167–182 (2017).
82. Holick, C. N. *et al.* Comprehensive association analysis of the vitamin D pathway genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **16**, 1990–1999 (2007).
83. Lurie, G. *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **16**, 2566–2571 (2007).

84. Orlow, I. *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms and survival in patients with cutaneous melanoma: a population-based study. *Carcinogenesis* **37**, 30–38 (2016).
85. Cauci, S. *et al.* BsmI (rs1544410) and FokI (rs2228570) vitamin D receptor polymorphisms, smoking, and body mass index as risk factors of cutaneous malignant melanoma in northeast Italy. *Cancer Biol. Med.* **14**, 302–318 (2017).
86. Gandini, S. *et al.* Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **45**, 634–641 (2009).
87. Randerson-Moor, J. A. *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **45**, 3271–3281 (2009).
88. Mocellin, S. & Nitti, D. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* **113**, 2398–2407 (2008).
89. Liyanage, U. E., Law, M. H., Barrett, J. H., Iles, M. M. & MacGregor, S. Is there a causal relationship between vitamin D and melanoma risk? A Mendelian randomization study. *Br. J. Dermatol.* **182**, 97–103 (2020).
90. Ong, J.-S. *et al.* Vitamin D and overall cancer risk and cancer mortality: a Mendelian randomization study. *Hum. Mol. Genet.* **27**, 4315–4322 (2018).
91. Dimitrakopoulou, V. I. *et al.* Circulating vitamin D concentration and risk of seven cancers: mendelian randomisation study. *BMJ* **359**, j4761 (2017).
92. Kvaskoff, M. *et al.* Site-specific determinants of cutaneous melanoma: a case–case comparison of patients with tumors arising on the head or trunk. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* **22**, 2222–2231 (2013).
93. Kvaskoff, M. *et al.* Solar elastosis and cutaneous melanoma: a site-specific analysis. *Int. J. Cancer* **136**, 2900–2911 (2015).
94. Danielsson, C., Törmä, H., Vahlquist, A. & Carlberg, C. Positive and negative interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the retinoid CD437 in the induction of human melanoma cell apoptosis. *Int. J. Cancer* **81**, 467–470 (1999).
95. Danielsson, C., Fehsel, K., Polly, P. & Carlberg, C. Differential apoptotic response of human melanoma cells to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues. *Cell Death Differ.* **5**, 946–952 (1998).
96. Tsai, T.-Y., Kuo, C.-Y. & Huang, Y.-C. The association between serum vitamin D level and risk and prognosis of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*. https://doi.org/10.1111/jdv.16189 (2020).
97. Lim, A., Shayan, R. & Varigos, G. High serum vitamin D level correlates with better prognostic indicators in primary melanoma: a pilot study. *Australas. J. Dermatol.* **59**, 182–187 (2018).
98. Porojnicu, A. C., Dahlback, A. & Moan, J. Sun exposure and cancer survival in Norway: changes in the risk of death with season of diagnosis and latitude. *Adv. Exp. Med. Biol.* **624**, 43–54 (2008).
99. Berwick, M. *et al.* Sun exposure and mortality from melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 195–199 (2005).
100. Rosso, S., Sera, F., Segnan, N. & Zanetti, R. Sun exposure prior to diagnosis is associated with improved survival in melanoma patients: results from a long-term follow-up study of Italian patients. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **44**, 1275–1281 (2008).
101. Gandini, S. *et al.* Sunny holidays before and after melanoma diagnosis are respectively associated with lower Breslow thickness and lower relapse rates in Italy. *PLoS ONE* **8**, e78820 (2013).
102. Liao, Y., Huang, J.-L., Qiu, M.-X. & Ma, Z.-W. Impact of serum vitamin D level on risk of bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. . *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.* **36**, 1567–1572 (2015).
103. Zhang, L. *et al.* Association between blood circulating vitamin D and colorectal cancer risk in Asian countries: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* **9**, e030513 (2019).
104. McDonnell, S. L. *et al.* Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥60 vs <20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *PLoS ONE* **13**, e0199265 (2018).
105. Bjelakovic, G. *et al.* Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* https://doi.org/10.1002/14651858.CD007469.pub2 (2014).
106. Manson, J. E. *et al.* Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* **380**, 33–44 (2019).
107. Keum, N. & Giovannucci, E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* **111**, 976–980 (2014).
108. Giovannucci, E. *et al.* Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 451–459 (2006).

Acknowledgements
Thanks to the Continuous Update Project of the World Cancer Research Fund (WCRF-CUP) based at Imperial College London for providing us the skin cancer database. Also thanks to German Diabetes Center (DDZ). This work has been supported by the Paris Ile-de-France region and the French National Cancer Institute (MELVITAD Project: 2019-1-PL SHS-04-INSERM 11-1).

Author contributions
Y.M.S. designed the research, conducted the literature search and analyses and wrote the first draft of the paper. Y.M.S. and S.S. acquired the data from the WCRF. All authors (Y.M.S, D.A. and S.S) interpreted the data, revised the subsequent draft for important intellectual content, read and approved the final manuscript.

Competing interests
The authors declare no competing interests.

Additional information
Supplementary information is available for this paper at https://doi.org/10.1038/s41598-020-70078-y.

Correspondence and requests for materials should be addressed to Y.M.-S.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2020

25-hydroxyvitamin D status, vitamin D intake, and skin cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies

Authors:

Yahya Mahamat-Saleh[1,2], Dagfinn Aune[3,4,5], Sabrina Schlesinger[6]

Affiliations:

[1] CESP, Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud, Fac. de médecine - UVSQ, INSERM, Université Paris Saclay, 94 805, Villejuif, France

[2] Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France

[3] Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Imperial College, London, United Kingdom

[4] Department of Nutrition, Bjørknes University College, Oslo, Norway

[5] Department of Endocrinology, Morbid Obesity and Preventive Medicine, Oslo University Hospital Ullevål, Oslo, Norway

[6] Institute for Biometrics and Epidemiology, German Diabetes Center, Leibniz Center for Diabetes Research at Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany.

*__Corresponding author__: Yahya Mahamat-Saleh, Inserm U1018, Health across Generations Team, Gustave Roussy, Espace Maurice Tubiana, 114 rue Edouard Vaillant, F-94805 Villejuif Cedex, France; Tel: +33 1-42-11-56-45; Fax: +33 1 4211 4000; Email:Yahya.MAHAMAT-SALEH@gustaveroussy.fr

Supplementary Table 1. Prospective cohort studies of circulating 25-hydroxyvitamin D and skin cancer

First author, Publication year, study location	Study name, study design, characteristics	Cases/ Study size Follow-up (years)	Case ascertainment	Exposure assessment	Outcome	Comparison	Relative risk (95% confidence interval)	Adjustment factors/statistical methods used
Skaaby T et al, 2014, Denmark	Pooled study: Monica10, Inter99, Health2006, Age: 18-71 years, M/W	369 KCs; 55 melanoma / 12 204, 11.3 years	Cancer registry	IDS-SYS 25-Hydroxy Vitamin D method (Monica10); HPLC (Inter99); Cobas e411(Health 2006)	KC, all	per 10 nmol/l Q 1 Q 2 Q 3 Q 4 P_{trend}	1.06 (1.02-1.10) 1 1.18 (0.86–1.61) 1.35 (0.99–1.83) 1.43 (1.05-1.93) 0.015	study, sex, education, season during which blood was drawn, physical activity, smoking habits, alcohol intake, intake of fish, and BMI
					KC, M KC, W	per 10 nmol/l per 10 nmol/l	1.06 (1.00-1.12) 1.06 (1.00-1.12)	
					Melanoma, all	per 10 nmol/l Q 1 Q 2 Q 3 Q 4 P_{trend}	1.06 (0.95-1.17) 1 0.52 (0.21–1.33) 1.24 (0.60–2.60) 1.18 (0.56-2.48) 0.275	Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model
					Melanoma, M Melanoma, W	per 10 nmol/l per 10 nmol/l	1.04 (0.90-1.21) 1.07 (0.93-1.23)	
Afzal S et al, 2013, Denmark	The Copenhagen City Heart Study (CCHS), Prospective Cohort, Age: 20-100 years, M/W	590 KCs; 78 melanoma / 10 060; 20.5 years	Danish cancer registry	DiaSorin LIAISON 25 (OH) vitamin D TOTAL assay	KC	per 10 nmol/l Clinical categories (nmol/l) ≤25 25–49.9 ≥50 P_{trend} Seasonally adjusted tertiles T1 T2 T3	1.23 (1.14-1.32) 1 2.60 (1.5-4.2) 5.04 (2.78-9.16) 3.10^{-8} 1 2.10 (1.2-3.80) 4.02 (2.45–6.60)	Age, sex, BMI, income, occupational physical activity, calendar month of blood draw, cumulative tobacco consumption, physical intensity of leisure-time activities, running and cycling habits

							2.10^{-8}	
						≥100 vs. ≤25 nmol/l	5.28 (1.66-16.8)	
					Melanoma	per 10 nmol/l	1.45 (1.22-1.73)	Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model
						Clinical categories (nmol/l)		
						≤25	1	
						25–49.9	1.60(0.96-7.10)	
						≥50	4.72 (0.96- 23.30)	
						P_{trend}	0.02	
						Seasonally adjusted tertiles		
						T1	1	
						T2	6.30 (1.38–28.8)	
						T3	6.30 (1.38–28.8)	
							0.03	
						≥100 vs. ≤25 nmol/l	9.58 (2.37-38.70)	
						Sun-exposed sites (head and extremities)		
						per 10 nmol/l	1.58 (1.25–2.00)	
						unexposed sites (trunk and other sites)		
						per 10 nmol/l	1.24 (0.93–1.66)	
van der Pols JC et al, 2013, Australia	Nambour skin cancer study (NSCS), Prospective analysis in adults who had participated in a	300 BCC; 176 SCC; 17 melanoma / 1 191; 11 years	Questionnaires and skin examination with histological confirmation (100%)	LIAISON 25(OH)D assay	BCC	per 50 nmol/l	1.35 (0.94-1.93)	Age, sex, propensity to sunburn, skin colour, treatment allocation, elastosis neck, family history of skin cancer, freckling back,
						<75 nmol/l	1	
						≥75 nmol/l	1.51 (1.10-2.07)	
						<50 nmol/l	1	
						≥50 nmol/l	1.38 (0.95-2.00)	

	skin cancer prevention trial (1992–1996) of daily sunscreen use and beta-carotene supplementation Age: 54 years, M/W					<50 nmol/l ≥75 nmol/l	1 1.74 (1.13-2.67)	personal history of skin cancer before 1996, usual time spent outdoors
					SCC	per 50 nmol/l <75 nmol/l ≥75 nmol/l	0.68 (0.42-1.11) 1 0.67 (0.44-1.03)	Risk estimates by logistic regression model
						<50 nmol/l ≥50 nmol/l	1 0.78 (0.50-1.23)	
						<50 nmol/l ≥75 nmol/l	1 0.61 (0.35-1.06)	
					Melanoma	per 50 nmol/l <75 nmol/l ≥75 nmol/l	2.70 (0.83-8.77) 1 2.71 (0.98-7.48)	
						<50 nmol/l ≥50 nmol/l	1 1.53 (0.42-5.56)	
						<50 nmol/l ≥75 nmol/l	1 2.75 (0.68- 11.17)	
Liang G et al, 2012, USA	Nurses' Health Study (NHS) and II, Nested Case Control, Age: 25-55 years, W	**BCC** 510/ 4056 controls NHS and NHS II 387/ 1641 controls, NHS 123/ 2415 controls, NHS II **SCC** 75/ 4056 controls, NHS and NHS II 67/ 1641 controls, NHS 8/ 2415 controls, NHS II	Self-reported medical history annually verified by medical records	Radioimmunoassay or chemiluminescence immunoassay	**<u>BCC</u>** NHS I and NHS II NHS I NHS II	 Q1 Q2 Q3 Q4 P_{trend} ≤20.4 ng/ml 20.4-27.0 ng/ml 27.0-34.2 ng/ml >34.2 ng/ml P_{trend} ≤19.6 ng/ml 19.6-25.5 ng/ml	 1 1.17(0.86–1.58) 1.54(1.15–2.07) 2.07 (1.52-2.80) <0.0001 1 1.18(0.83–1.68) 1.57(1.11–2.23) 2.28 (1.58-3.29) <0.0001 1 1.20(0.67-2.13)	Age at blood collection, cohort, hair colour, laboratory batch, number of sunburns, propensity to sunburn, season of blood draw, UVB flux, NHS and NHS II combined adjusted for cohort

						25.5-31.4 ng/ml	1.63(0.93-2.85)	
						>31.5 ng/ml	1.93 (1.10-3.37)	Risk estimates by logistic regression model
						P_{trend}	0.01	
					NHS I and NHS II, summer	Q1	1	
						Q2	0.68(0.37-1.27)	
						Q3	0.88(0.48-1.62)	
						Q4	0.93(0.51-1.71)	
						P_{trend}	0.81	
					spring and fall	Q1	1	
						Q2	1.45(0.92-2.29)	
						Q3	2.10(1.35-3.28)	
						Q4	2.97 (1.90-4.63)	
						P_{trend}	<0.0001	
					winter	Q1	1	
						Q2	1.33(0.75-2.37)	
						Q3	1.44(0.81-2.57)	
						Q4	2.53 (1.36-4.72)	
						P_{trend}	0.006	
					UVB flux			
					≤113	Q1	1	
						Q2	1.49(1.02–2.18)	
						Q3	1.81(1.23-2.67)	
						Q4	2.66(1.78-3.97)	
						P_{trend}	<0.0001	
					>113	Q1	1	
						Q2	0.80(0.47-1.34)	
						Q3	1.25(0.78-1.98)	
						Q4	1.52(0.94-2.46)	
						P_{trend}	0.03	
					Light pigmentation	Q1	1	
						Q2	1.08(0.69-1.68)	
						Q3	1.81(1.18-2.78)	

						Q4 P_{trend}	2.31(1.50-3.56) <0.0001	
					Dark pigmentation	Q1 Q2 Q3 Q4 P_{trend}	1 1.26(0.83–1.91) 1.38(0.91–2.08) 1.85(1.21–2.85) 0.005	
					SCC			
					NHS I and NHS II	Q1 Q2 Q3 Q4 P_{trend}	1 1.40(0.60-3.28) 2.81(1.29-6.12) 3.77 (1.70-8.36) 0.0002	
					NHS I	≤20.4 ng/ml 20.4-27.0 ng/ml 27.0-34.2 ng/ml >34.2 ng/ml P_{trend}	1 1.49(0.61-3.66) 3.04(1.33-6.95) 3.96 (1.68-9.34) 0.0004	
					NHS II	≤19.6 ng/ml 19.6-25.5 ng/ml 25.5-31.4 ng/ml >31.5 ng/ml P_{trend}	1 0.48(0.08-27.86) 2.62 (0.19-36.30) 4.95 (0.41-59.28) 0.15	
Major JM et al, 2012, Finland	Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC), Nested Case Control, Age: 50-69 years, Men Smokers	92 melanoma/ 276 controls 18.2 years	Finnish cancer registry	LIAISON 25-OH Vitamin D Total Assay	Melanoma	Clinically-defined categories (nmol/l) ≤24.9 25.00-37.49 37.50-49.99 ≥50 P_{trend} Season-adjusted residuals quartiles (nmol/l) <3.12	 1 1.04 (0.52-2.12) 0.60 (0.25-1.44) 1.32 (0.64-2.72) 0.51 1	Age at randomization, cholesterol, date of blood draw, height, propensity to sunburn, weight Risk estimates by logistic regression model

						3.12–3.49 3.50–3.89 ≥3.90 P_{trend}	1.20 (0.55-2.64) 1.56 (0.74-3.28) 0.96 (0.43-2.17) 0.49	
Tang JY et al, 2010, USA	Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study, Nested Case Control, Age: 65-years, M, Elderly	178 KC/ 930 controls	Self-reported	LC-mass spectroscopy	KC	≤15.9 ng/ml 16-20.8 ng/ml 20.9-25.1 ng/ml 25.2-29.8 ng/ml 29.9-58.3 ng/ml P_{trend} ≥32 vs. ≤31.9 ng/ml ≥29.9 vs. ≤15.9 ng/ml (Q5 vs. Q1)	1 0.94 (0.56–1.55) 0.93 (0.56–1.54) 0.86 (0.51–1.45) 0.54 (0.31-0.96 0.044 0.59 (0.34-1.01) 0.60 (0.37-0.98)	Age, BMI, cigarette smoking, clinic site, season of blood draw, outdoor walking activity Risk estimates by logistic regression model
Asgari M et al, 2010, USA	Kaiser Permanente Northern California (KPNC), Nested Case Control, Age: 54.9 years, M/W	220 BCC/ 220 controls; 8.74 years	Pathology reports	DiaSorin LIAISON 25(OH) Vitamin D Total Assay	BCC	clinical tertiles (ng/ml) ≤9.9 10-<30 ≥30 P_{trend} Per 1 ng/ml ≤14.69 ng/ml 14.70-20.06 ng/ml 20.07-24.67 ng/ml 24.68-29.78 ng/ml >29.78 ng/ml P_{trend}	 1 2.30 (0.70, 7.60) 3.61 (1.00- 13.10) 0.03 1.02 (1.00-1.05) 1 1.67 (0.84-3.34) 1.11 (0.51-2.43) 1.54 (0.70-3.37) 2.09 (0.95-4.58) 0.11	BMI, educational level, history of cancer, smoking status, x-ray, sun exposure surrogates (hours of exercise and leisure activities) Risk estimates by logistic regression model
Eide M et al, 2011, USA	Henry Ford Health System (HFHS), Prospective Cohort, Age: 65.9 years, M/W	240 KCs; 191 BCC; 77 SCC / 3 223, 9.8 years	Pathology reports	Radioimmunoassay	KC BCC SCC	<19 ng/ml 19-24 ng/ml 25-30 ng/ml ≥31 ng/ml P_{trend} ≥15 vs. <15 ng/ml ≥15 vs. <15 ng/ml ≥15 vs. <15 ng/ml	1 1.3 (0.9-1.9) 1.4 (0.96-2.1) 1.60 (1.10-2.30) 0.02 1.80 (1.10-2.90) 1.70 (1.00-2.90) 1.70 (0.70-4.00)	Age, sex Risk estimates by logistic regression model

					Less UV-Exposed, KC BCC SCC	 ≥15 vs. <15 ng/ml ≥15 vs. <15 ng/ml ≥15 vs. <15 ng/ml	 2.2 (0.7-7.0) 3.2 (0.4-24.0) 1.7 (0.5-5.8)	
Vojdeman et FJ al, 2019, Denmark	The Copenhagen database (CopD), Prospective cohort study, Age: median 48.8 years, M/W	5,045 KC; 684 melanoma/217,244	Danish Cancer Registry	LIAISON 25(OH)D assay	KC Melanoma	per 10 nmol/L Men and women Men Women per 10 nmol/L, Men and women Men Women	 1.09 (1.09–1.10) 1.11 (1.09–1.12) 1.09 (1.08–1.10) 1.10 (1.08–1.13) 1.12 (1.08–1.17) 1.10 (1.07–1.13)	Age in 1-year intervals, sex, month of sampling, and comorbidity Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model
Kwon G et al, 2018, USA	Women's Health Initiative (WHI), Nested case-control study, postmenopausal women, Age: 50-79	718 melanoma /718 controls, 9 years	Self-reported medical history annually verified by medical records	Liquid chromatographye mass spectrometry (LC-MS)	Melanoma	≤20.0 ng/mL 20.1-29.9 ng/mL ≥30.0 ng/mL P_{trend}	1 1.79 (1.22-2.62) 1.59 (1.04-2.42) 0.01	Age, BMI, education, multivitamin and calcium intake, sun exposure history, history of skin cancer, physical activity, season of blood draw, smoking, time spent outdoors in the summer both in childhood and in adulthood, use of sunscreen, regional solar irradiance (in langleys), and having a medical visit in the last year Risk estimates by

								Cox proportional-hazards regression model

Note: BCC, Basal-cell carcinoma; BMI, Body mass index, KC, Keratinocyte cancer; M, Men; SCC, Squamous-cell carcinoma; UV: Ultraviolet; W, women

Supplementary Table 2. Prospective cohort studies of vitamin D intake (from diet and supplement) and skin cancer

First author, Publication year, study location	Study name, characteristics	Cases/ Study size Follow-up (years)	Case ascertainment	Exposure assessment	Outcome	Comparison	Relative risk (95% confidence interval)	Adjustment factors
Asgari M et al, 2009, USA	The Vitamins and Lifestyle cohort study (VITAL), Prospective Cohort, Age: 50-76 years, M/W	455 melanoma / 68 611, 6 years 420/ 450/	Cancer registry	Total FFQ	Melanoma	*Dietary Supplement use, 10-year use of individual supplements* none Former/current vs. None 10 μg/day ≥15 μg/day P_{trend} *Dietary (*μg/d) 0-3 3.0-4.7 4.7-7.1 >7.1-53	1 1.08 (0.82-1.43) 0 1.00 (0.71-1.40) 0.77 (0.34-1.72) 0.67 1 1.09 (0.80–1.48) 1.41 (1.04–1.90) 1.31 (0.94–1.82) 0.05	Age, gender, education, 1-degree family history melanoma, personal history of KC, ever had moles removed, freckles between ages 10 and 20 years, had ≥3 severe sunburns between ages 10 and 20 years, natural red/blond hair between ages 10 and 20 years, and reaction to 1-h in strong sunlight; dietary and total intakes additionally adjusted for total

						P_{trend} *Diet plus supplement (μg/d)* 0-5.10 >5.1–9.5 >9.5–14 >14-58 P_{trend}	 1 0.91 (0.68-1.22) 0.97 (0.73-1.30) 1.05 (0.79-1.40) 0.56	energy intake Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model
Davies TW et al, 2002, UK	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Norfolk (EPIC-Norfolk), Nested Case Control, Age: 65 (W), 67.8 (M), M/W	109 BCC /247 controls	East Anglian Cancer Registry	Dietary Validated self-reported 7-day food diary	BCC	*Dietary* Per 2.08 μg/day	1.07 (0.85-1.35)	BMI, red hair colour, dietary component Risk estimates by logistic regression model
Park SM et al, 2016, USA	Nurses' Health Study (NHS), and the Health Professionals Follow-up Study (HPFS), Prospective Cohort, Age: NHS: 30-55, W HPFS: 40–75, M	20,840 BCC; 2,329 SCC; 1,320 Melanoma/ 114116 24-26 years	Self-report verified by medical records	Dietary Semi-quantitative FFQ	**BCC,** NHS + HPFS	*Total* Q1 Q2 Q3 Q4 Q5 P_{trend} *Dietary (U/d)* Q1 Q2 Q3 Q4 Q5 P_{trend}	 1 1.03 (0.99-1.08) 1.08 (1.04-1.13) 1.10 (1.04-1.16) 1.10 (1.05, 1.15) 0.05 1 1.06 (1.01-1.11) 1.10 (1.05-1.16) 1.10 (1.06-1.15) 1.13 (1.08-1.18) <0.001	family history of melanoma , natural hair color, number of arm moles, skin reaction to sun exposure as a child/adolescent, number of lifetime blistering sunburns, average time spent in direct sunlight since high school, cumulative UV flux since baseline, body mass index, physical activity, smoking status, intakes of total energy, alcohol, and citrus intake. Analyze for women

						*Supplement (*IU/d)		were also adjusted for menopausal status and postmenopausal hormone use
						None	1	
						1-99	1.03 (0.99-1.08)	
						100–199	1.06 (0.99-1.13)	
						200-399	1.05 (0.99-1.10)	
						≥400	1.07 (1.03-1.12)	
						P_{trend}	0.03	
					NHS	*Total*		
						124.8	1	
						210.9	1.02 (0.95-1.08)	
						304.5	1.08 (1.02-1.15)	
						437.4	1.13 (1.06-1.20)	
						638.2	1.12 (1.05-1.19)	
						P_{trend}	<0.0001	
						Dietary (U/d)		
						97.6	1	Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model
						145.0	1.03 (0.97-1.10)	
						185.2	1.13 (1.06-1.20)	
						233.6	1.11 (1.04-1.18)	
						314.4	1.13 (1.07-1.20)	
						P_{trend}	<0.001	
						Supplement (IU/d)		
						0	1	
						57.1	1.02 (0.96-1.08)	
						133.3	1.03 (0.97-1.09)	
						266.2	1.07 (1.02-1.13)	
						400.0	1.09 (1.03-1.16)	
						P_{trend}	<0.001	
					HPFS	*Total (IU/d)*		
						156.0	1	
						253.5	1.05 (0.98-1.13)	

						363.2 519.9 775.3 P_{trend} *Dietary (IU/d)* 126.3 192.3 245.8 311.0 433.8 P_{trend} *Supplement (IU/d)* 0 56.0 133.3 251.2 400.0 P_{trend}	1.08 (1.01-1.16) 1.06 (0.99-1.14) 1.07 (1.00-1.15) 0.14 1 1.09 (1.02-1.16) 1.07 (1.00-1.15) 1.10 (1.03-1.18) 1.12 (1.04-1.20) <0.01 1 1.05 (0.99-1.13) 1.10 (1.02-1.17) 1.02 (0.96-1.08) 1.05 (0.98-1.12) 0.27	
					SCC, NHS + HPFS	*Total* Q1 Q2 Q3 Q4 Q5 P_{trend} *Dietary* Q1 Q2	 1 1.04 (0.91-1.19) 1.07 (0.94-1.23) 0.84 (0.73-0.96) 1.02 (0.89-1.17) 0.30 1 1.21 (0.84-1.73)	

						Q3	1.04 (0.76-1.43)	
						Q4	1.09 (0.86-1.38)	
						Q5	1.14 (0.95-1.36)	
						P_{trend}	0.41	
						Supplement (IU/d)		
						None	1	
						1-99	0.98 (0.85-1.11)	
						100–199	0.94 (0.82-1.07)	
						200-399	0.92 (0.82-1.04)	
						≥400	0.95 (0.82-1.09)	
						P_{trend}	0.26	
					NHS	*Total (IU/d)*		
						124.8	1	
						210.9	1.04 (0.86-1.25)	
						304.5	1.04 (0.87-1.26)	
						437.4	0.83 (0.68-1.01)	
						638.2	1.00 (0.82-1.21)	
						P_{trend}	0.33	
						Dietary (U/d)		
						97.6	1	
						145.0	1.45 (1.20-1.76)	
						185.2	1.23 (1.01-1.49)	
						233.6	1.23 (1.01-1.50)	
						314.4	1.25 (1.02-1.52)	
						P_{trend}	0.43	
						Supplement (IU/d)		
						0	1	
						57.1	1.04 (0.86-1.26)	
						133.3	0.96 (0.79-1.16)	
						266.2	0.98 (0.82-1.17)	
						400.0	1.00 (0.80-1.23)	

						P_{trend}	0.70	
					HPFS	*Total (IU/d)*		
						156.0	1	
						253.5	1.04 (0.86-1.25)	
						363.2	1.11 (0.92-1.34)	
						519.9	0.85 (0.70-1.04)	
						775.3	1.04 (0.85-1.26)	
						P_{trend}	0.61	
						Dietary (IU/d)		
						126.3	1	
						192.3	1.00 (0.83-1.21)	
						245.8	0.89 (0.73-1.07)	
						311.0	0.97 (0.80-1.17)	
						433.8	1.04 (0.86-1.26)	
						P_{trend}	0.66	
						Supplement (IU/d)		
						0	1	
						56.0	0.91 (0.76-1.10)	
						133.3	0.92 (0.76-1.11)	
						251.2	0.88 (0.75-1.04)	
						400.0	0.92 (0.76-1.11)	
						P_{trend}	0.24	
					Melanoma,			
					NHS + HPFS	*Total*		
						Q1	1	
						Q2	1.12 (0.90-1.39)	
						Q3	1.05 (0.88-1.26)	
						Q4	1.04 (0.87-1.24)	

					NHS	Q5 P_{trend} *Dietary* Q1 Q2 Q3 Q4 Q5 P_{trend} *Supplement (*IU/d) None 1-99 100–199 200-399 ≥400 P_{trend} *Total (IU/d)* 124.8 210.9 304.5 437.4 638.2 P_{trend} *Dietary (U/d)* 97.6 145.0 185.2 233.6 314.4 P_{trend}	1.09 (0.91-1.31) 0.71 1 1.16 (0.97-1.39) 1.17 (0.95-1.43) 1.26 (0.98-1.62) 1.06 (0.88-1.28) 0.55 1 1.05 (0.88-1.24) 0.93 (0.78-1.11) 0.95 (0.81-1.12) 1.04 (0.87-1.26) 0.97 1 1.24 (0.98-1.58) 1.10 (0.86-1.40) 1.09 (0.85-1.39) 1.15 (0.90-1.49) 0.74 1 1.18 (0.93-1.51) 1.29 (1.01-1.64) 1.43 (1.12-1.81) 1.05 (0.81-1.36) 0.56	

					HPFS	*Supplement (IU/d)* 0 57.1 133.3 266.2 400.0 P_{trend} *Total (IU/d)* 156.0 253.5 363.2 519.9 775.3 P_{trend} *Dietary (IU/d)* 126.3 192.3 245.8 311.0 433.8 P_{trend} *Supplement (IU/d)* 0 56.0 133.3 251.2 400.0 P_{trend}	1 0.97 (0.77-1.22) 0.89 (0.70-1.12) 0.93 (0.74-1.15) 1.08 (0.83-1.40) 0.83 1 0.99 (0.76-1.30) 1.01 (0.77-1.31) 0.99 (0.76-1.29) 1.03 (0.78-1.35) 0.85 1 1.14 (0.87-1.47) 1.04 (0.80-1.36) 1.10 (0.84-1.43) 1.08 (0.82-1.41) 0.76 1 1.15 (0.89-1.48) 0.97 (0.74-1.28) 0.98 (0.77-1.24) 1.01 (0.78-1.32) 0.78	
Kwon G et al, 2018, USA	Women's Health Initiative (WHI), Nested case-control	718 melanoma /718	Self-reported medical history	Questionnaire	Melanoma	*Dietary (IU/d)* ≤400 IU	1 0.80 (0.47-1.38)	Age, BMI, education, multivitamin and

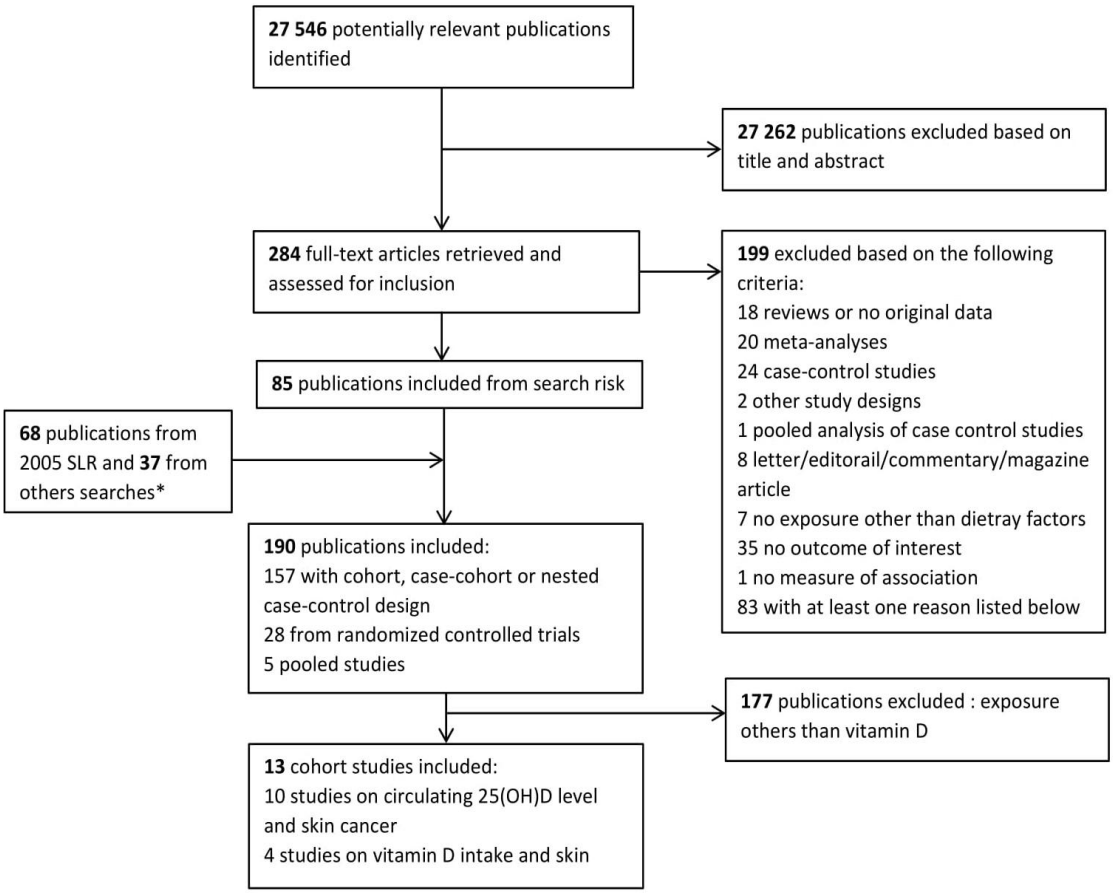
	study, postmenopausal women, Age: 50-79	controls	annually verified by medical records			<400 IU		calcium intake, sun exposure history, history of skin cancer, physical activity, season of blood draw, smoking, time spent outdoors in the summer both in childhood and in adulthood, use of sunscreen, regional solar irradiance (in langleys), and having a medical visit in the last year Risk estimates by Cox proportional-hazards regression model

Note: BCC, Basal-cell carcinoma; BMI, Body mass index; FFQ, Food frequency questionnaire; KC, Keratinocyte cancer; M, Men; SCC, Squamous-cell carcinoma; UV: Ultraviolet; W, women

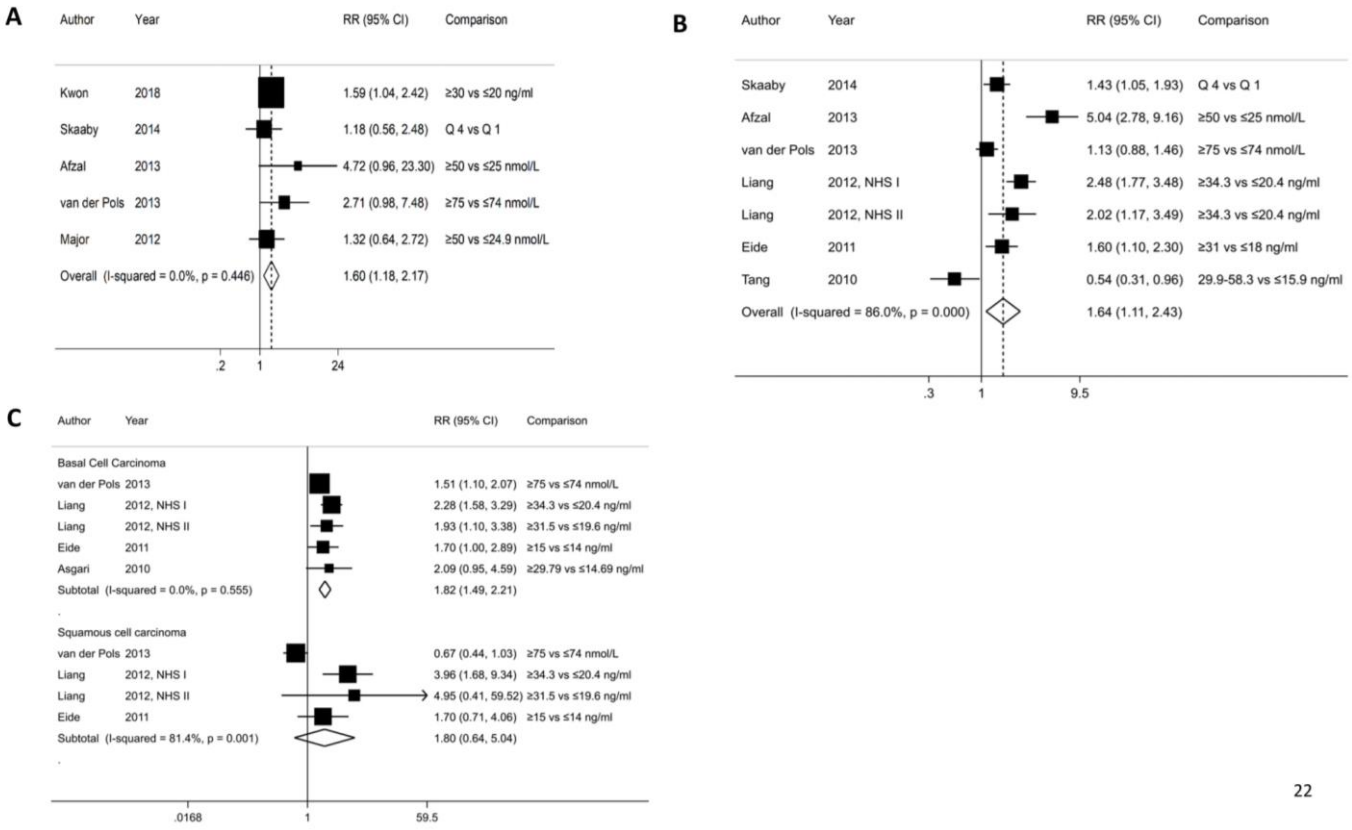
Supplementary Table 3. Risk of bias judgements for each studies from the ROBINS-I

Author, Year	**Bias due to confounding**	**Bias due to selection of participants**	**Bias due to exposure assessment**	**Bias due to misclassification during follow-up**	**Bias due to missing data**	**Bias due to measurement of the outcome**	**Bias due to selective reporting of the results**	Overall judgement
Vitamin D in blood								
Skaaby, 2014	Serious	Low	Moderate	No information	Moderate	Low	Low	Serious
Afzal S, 2013	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
van der Pols, 2013	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Liang, 2012	Moderate	Moderate	Low	Moderate	No information	Low	Low	Moderate
Major, 2012	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Tang, 2010	Serious	Moderate	Low	Moderate	Serious	Serious	Low	Serious
Asgari, 2010	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Eide, 2011	Serious	Moderate	Low	No information	Serious	Low	Low	Serious
Vojdeman, 2019	Serious	Low	Low	No information	Low	Low	Low	Serious
Kwon, 2018	Moderate	Moderate	Low	No information	No information	Low	Low	Moderate
Vitamin D intake								
Asgari, 2009	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Davies, 2002	Serious	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Serious
van Dam, 2000	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate
Hunter, 1992	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Park, 2016	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Kwon, 2018	Moderate	Moderate	Moderate	No information	No information	Low	Low	Moderate

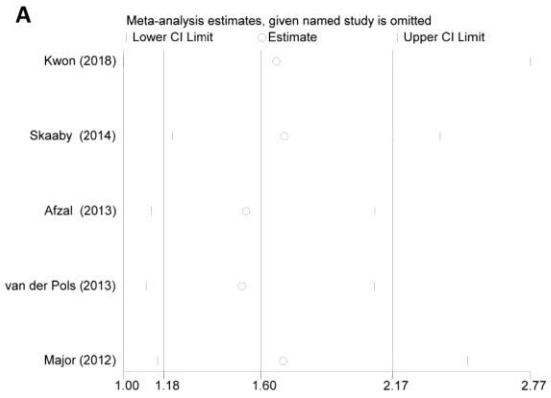
Supplementary Figure 1. Flow chart



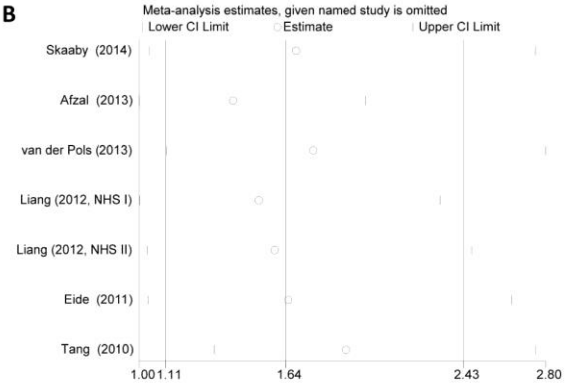
Supplementary Figure 2. Highest versus lowest analysis of circulating 25-hydroxyvitamin D and skin cancer. Summary estimates were calculated by using a random-effects model. A, melanoma; B, Keratinocyte cancer and C, Basal-cell carcinoma and Squamous cell carcinoma;



Supplementary Figure 3. Influence analysis of circulating 25-hydroxyvitamin D and skin cancer (for an increase of 30 nmol/L). A, melanoma and B, keratinocyte cancer.



Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Kwon (2018)	1.664878	1.0011611	2.7686045
Skaaby (2014)	1.6989698	1.2146416	2.3764203
Afzal (2013)	1.5326798	1.1222427	2.0932257
van der Pols (2013)	1.5154991	1.0996221	2.0886605
Major (2012)	1.6943378	1.150347	2.4955783
Combined	1.5974503	1.1764587	2.1690922



Study omitted	Estimate	[95% Conf.	Interval]
Skaaby (2014)	1.6913186	1.0404853	2.7492542
Afzal (2013)	1.4120492	.99764717	1.9985852
van der Pols (2013)	1.7675792	1.1177347	2.7952394
Liang (2012, NHS I)	1.5259825	.9997589	2.3291843
Liang (2012, NHS II)	1.5956254	1.0312519	2.4688637
Eide (2011)	1.6557133	1.0370551	2.6434338
Tang (2010)	1.9119443	1.3292931	2.7499814
Combined	1.6440012	1.1117348	2.4311015

REFERENCES

1. Mélissopoulos A, Levacher C. La peau: structure et physiologie. Tec & Doc Lavoisier; 1998. 152 p.

2. Watkins J. Skin rashes, part 1: Skin structure and taking a dermatological history. Pract Nurs. 2013 Jan 1;24(1):30–3.

3. Nordlund JJ. The melanocyte and the epidermal melanin unit: an expanded concept. Dermatol Clin. 2007 Jul;25(3):271–81, vii.

4. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. Nature. 2007 Feb 22;445(7130):843–50.

5. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. Physiol Rev. 2004 Oct;84(4):1155–228.

6. Borovansky J, Riley PA. Melanins and Melanosomes: Biosynthesis, Structure, Physiological and Pathological Functions. John Wiley & Sons; 2011. 395 p.

7. Serre C, Busuttil V, Botto J-M. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. Int J Cosmet Sci. 2018;40(4):328–47.

8. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. N Engl J Med. 2006 Jul 6;355(1):51–65.

9. BW S, CP W. World Cancer Report 2014 [Internet]. [cited 2020 Apr 20]. Available from: http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014

10. Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. Scientifica. 2013;2013:635203.

11. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J Clin. 1985 Jun;35(3):130–51.

12. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA. 2004 Dec 8;292(22):2771–6.

13. Macki R. Malignant melanoma: a guide to early diagnosis. Glasgow (UK): University of Glasgow; 1989;

14. Barnhill RL, Mihm MC. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. Semin Diagn Pathol. 1993 Feb;10(1):47–75.

15. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970 Nov;172(5):902–8.

16. Payette MJ, Katz M, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. Clin Dermatol. 2009 Feb;27(1):53–74.

17. Homsi J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous melanoma: prognostic factors. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. 2005 Oct;12(4):223–9.

18. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2001 Aug 15;19(16):3622–34.

19. Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA. The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. Cancer. 1980 Jun 15;45(12):3012–7.

20. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 1969 Mar;29(3):705–27.

21. Morton DL, Davtyan DG, Wanek LA, Foshag LJ, Cochran AJ. Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness. Cancer. 1993 Jun 1;71(11):3737–43.

22. Marghoob AA, Koenig K, Bittencourt FV, Kopf AW, Bart RS. Breslow thickness and clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. Cancer. 2000 Feb 1;88(3):589–95.

23. Häffner AC, Garbe C, Burg G, Büttner P, Orfanos CE, Rassner G. The prognosis of primary and metastasising melanoma. An evaluation of the TNM classification in 2,495 patients. Br J Cancer. 1992 Nov;66(5):856–61.

24. Slingluff CL, Vollmer RT, Reintgen DS, Seigler HF. Lethal "thin" malignant melanoma. Identifying patients at risk. Ann Surg. 1988 Aug;208(2):150–61.

25. Büttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. Cancer. 1995 May 15;75(10):2499–506.

26. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. John Wiley & Sons; 2011. 209 p.

27. 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. 2017 Nov;67(6):472–92.

28. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. Ann Surg Oncol. 2018 Aug;25(8):2105–10.

29. OMS. Organisation mondiale de la santé : Classification internationale des maladies (CIM-11). 2018.

30. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. Semin Oncol Nurs. 2013 Aug;29(3):160–9.

31. Silpa SR, Chidvila, Pharmacy M. A REVIEW ON SKIN CANCER. In 2013.

32. Nouri K. Skin cancer. New York: McGraw-Hill Professional. 2007.

33. National Health Medical Research Council. Non melanoma skin cancer: guidelines for treatment and management in Australia. Clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC; 2002. Canberra NHMRC. 2002;

34. Guillot B. Carcinomes cutanés: dépistage ou diagnostic précoce ? In: Guillot B, editor. Dépistage et cancers cutanés [Internet]. Paris: Springer; 2008 [cited 2020 Apr 20]. p. 61–6. (Dépistage et cancer). Available from: https://doi.org/10.1007/978-2-287-71050-6_6

35. Grange F. Épidémiologie des cancers cutanés en France. In: Guillot B, editor. Dépistage et cancers cutanés [Internet]. Paris: Springer; 2008 [cited 2020 Jan 31]. p. 9–20. (Dépistage et cancer). Available from: https://doi.org/10.1007/978-2-287-71050-6_1

36. Hearing VJ, Leong SPL, editors. From Melanocytes to Melanoma: The Progression to Malignancy [Internet]. Humana Press; 2006 [cited 2020 Apr 28]. Available from: https://www.springer.com/gp/book/9781588294593

37. Colebatch AJ, Scolyer RA. Trajectories of premalignancy during the journey from melanocyte to melanoma. Pathology (Phila). 2018 Jan;50(1):16–23.

38. 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. 2003 Jun 4;95(11):806–12.

39. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2006 Jul 1;24(19):3172–7.

40. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2015 Jan 10;385(9963):117–71.

41. WHO | Cancer. Cancer [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

42. InVS | BEH n°22 (7 juin 2011). Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2011/22/

43. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2018 Oct 23;

44. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. Int J Cancer. 2015 Nov 1;137(9):2060–71.

45. de Vries E, Bray FI, Coebergh JWW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. Int J Cancer. 2003 Oct 20;107(1):119–26.

46. Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cited 2020 Jan 30]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/

47. 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. 2018 Nov;68(6):394–424.

48. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012 May 1;166(5):1069–80.

49. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). Br J Dermatol. 2003 Dec;149(6):1200–6.

50. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. Int J Dermatol. 2002 Oct;41(10):652–8.

51. Athas WF, Hunt WC, Key CR. Changes in nonmelanoma skin cancer incidence between 1977-1978 and 1998-1999 in Northcentral New Mexico. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2003 Oct;12(10):1105–8.

52. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol. 2002 Apr;146 Suppl 61:1–6.

53. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol. 2009 Feb;27(1):3–9.

54. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. Lancet Lond Engl. 2018 15;392(10151):971–84.

55. Olsen CM, Green AC, Pandeya N, Whiteman DC. Trends in Melanoma Incidence Rates in Eight Susceptible Populations through 2015. J Invest Dermatol. 2019 Jun;139(6):1392–5.

56. 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. 2016 Dec;8(1):e1215391.

57. Autier P, Koechlin A, Boniol M. The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2015 May;51(7):869–78.

58. Cancer Survival Statistics. Cancer Survival Statistics | Reports and Monographs. Available from: https://surveillance.cancer.gov/statistics/types/survival.html

59. Anonymous. Melanoma of the skin statistics [Internet]. 2015 [cited 2020 Jan 30]. Available from: https://melanoma.canceraustralia.gov.au/statistics

60. 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 EUROCARE-5 study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2015 Oct;51(15):2179–90.

61. Mahendraraj K, Sidhu K, Lau CSM, McRoy GJ, Chamberlain RS, Smith FO. Malignant Melanoma in African-Americans: A Population-Based Clinical Outcomes Study Involving 1106 African-American Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1988-2011). Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(15):e6258.

62. 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 Jan 15;132(2):385–400.

63. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. Br J Dermatol. 2012 Nov;167(5):1124–30.

64. Cancer Today. Globocan IARC. Available from: https://gco.iarc.fr/today/home

65. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 2014 Apr 1;62(2):95–108.

66. INCa (Institut national du cancer). Epidémiologie des cancers | Melanome 2018 : INCA. Available from: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers

67. Survie des personnes atteintes de cancers solides en France métropolitaine, 1989–2013. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 2016 Sep 1;64:S201–2.

68. OMS. OMS | Cancers cutanés. Available from: https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1

69. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. Dermatol Ther. 2017 Feb 1;7(Suppl 1):5–19.

70. Gandhi SA, Kampp J. Skin Cancer Epidemiology, Detection, and Management. Med Clin North Am. 2015 Nov;99(6):1323–35.

71. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Skin Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2020 Jul 15]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66059/

72. Eide MJ, Krajenta R, Johnson D, Long JJ, Jacobsen G, Asgari MM, et al. Identification of patients with nonmelanoma skin cancer using health maintenance organization claims data. Am J Epidemiol. 2010 Jan 1;171(1):123–8.

73. Weinstock MA. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer: clinical issues, definitions, and classification. J Invest Dermatol. 1994 Jun;102(6):4S-5S.

74. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. Adv Exp Med Biol. 2014;810:120–40.

75. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. Int J Dermatol. 2002 Oct;41(10):652–8.

76. Lewis KG, Weinstock MA. Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000. J Invest Dermatol. 2007 Oct;127(10):2323–7.

77. Stang A, Jöckel K-H. Declining mortality rates for nonmelanoma skin cancers in West Germany, 1968-99. Br J Dermatol. 2004 Mar;150(3):517–22.

78. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol. 2014 Jun;134(6):1527–34.

79. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. Australas J Dermatol. 2015;56(4):258–67.

80. Madan V, Lear JT, Szeimies R-M. Non-melanoma skin cancer. Lancet Lond Engl. 2010 Feb 20;375(9715):673–85.

81. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. Int J Cancer. 2010 Nov 1;127(9):2190–8.

82. Gloster HM, Neal K. Skin cancer in skin of color. J Am Acad Dermatol. 2006 Nov;55(5):741–60; quiz 761–4.

83. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong BK, Prüss-Üstün A, Organization WH. Solar ultraviolet radiation : global burden of disease from solar ultraviolet radiation [Internet]. World Health Organization; 2006 [cited 2020 Jan 30]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43505

84. Giles GG, Marks R, Foley P. Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. Br Med J Clin Res Ed. 1988 Jan 2;296(6614):13–7.

85. Katalinic A. [Population-based cancer registration in Germany. Essentials and perspectives]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004 May;47(5):422–8.

86. Boi S, Cristofolini M, Micciolo R, Polla E, Dalla Palma P. Epidemiology of skin tumors: data from the cutaneous cancer registry in Trentino, Italy. J Cutan Med Surg. 2003 Aug;7(4):300–5.

87. Levi F, Franceschi S, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Trends of skin cancer in the Canton of Vaud, 1976-92. Br J Cancer. 1995 Oct;72(4):1047–53.

88. Plesko I, Severi G, Obsitníková A, Boyle P. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in Slovakia, 1978-1995. Neoplasma. 2000;47(3):137–42.

89. Grange F. Epidémiologie des cancers cutanés in B. Guillot. Dépistage et cancers cutanés. Collection Dépistage et cancer sous la direction de Daniel Serin. Springer-Verl Fr Paris. 2008;

90. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case–control study. Br J Dermatol. 2012 Aug 1;167:1–13.

91. 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 Oxf Engl 1990. 2005 Sep;41(14):2040–59.

92. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer. 2005 Jan 1;41(1):28–44.

93. 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 Oxf Engl 1990. 2005 Jan;41(1):45–60.

94. Madan V, Lear JT, Szeimies R-M. Non-melanoma skin cancer. Lancet Lond Engl. 2010 Feb 20;375(9715):673–85.

95. Xu LY, Koo J. Predictive value of phenotypic variables for skin cancer: risk assessment beyond skin typing. Int J Dermatol. 2006 Nov;45(11):1275–83.

96. Astner S, Anderson RR. Skin Phototypes 2003. J Invest Dermatol. 2004 Feb 1;122(2):xxx–xxxi.

97. Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes M-C. Melanocytic nevi in very young children: the role of phenotype, sun exposure, and sun protection. J Am Acad Dermatol. 2005 Jan;52(1):40–7.

98. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. J Am Acad Dermatol. 2005 Feb;52(2):197–203.

99. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. Br J Dermatol. 2006 Jul;155(1):1–8.

100. Gallagher RP, McLean DI. The Epidemiology of Acquired Melanocytic Nevi: A Brief Review. Dermatol Clin. 1995 Jul 1;13(3):595–603.

101. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. Pigment Cell Res. 2003 Jun;16(3):297–306.

102. Cho E, Rosner BA, Colditz GA. Risk factors for melanoma by body site. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2005 May;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. 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. 2012 Dec;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. 2012 Aug 1;131(3):706–15.

106. Qureshi AA, Zhang M, Han J. Heterogeneity in host risk factors for incident melanoma and non-melanoma skin cancer in a cohort of US women. J Epidemiol. 2011;21(3):197–203.

107. Spanogle JP, Clarke CA, Aroner S, Swetter SM. Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis: a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2010 May;62(5):757–67.

108. Wheless L, Black J, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2010 Jul;19(7):1686–95.

109. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2009 Nov;45(17):3054–63.

110. Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). Int J Cancer. 1995 Aug 9;62(4):377–81.

111. Wei EX, Li X, Nan H. Having a first-degree relative with melanoma increases lifetime risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2019 Aug;81(2):489–99.

112. Asgari MM, Warton EM, Whittemore AS. Family History of Skin Cancer Is Associated With Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2015 Apr;41(4):481–6.

113. Berlin NL, Cartmel B, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST, Ferrucci LM. Family History of Skin Cancer is Associated with Early-Onset Basal Cell Carcinoma Independent of MC1R Genotype. Cancer Epidemiol. 2015 Dec;39(6):1078–83.

114. 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. 2019 Sep;181(3):594–6.

115. CP W, E W, BW S. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 28]. Available from: http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020

116. WHO | Solar ultraviolet radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Apr 28]. Available from: http://www.who.int/uv/publications/solaradgbd/en/

117. 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. 2012 May 10;30(14):1588–93.

118. WHO | Artificial tanning sunbeds: risk and guidance [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Apr 28]. Available from: http://www.who.int/uv/publications/sunbedpubl/en/

119. INCA. Rayonnements ultraviolets et risques de cancer : Collection Fiches repère / Prévention : INCA FRRAYUV11 [Internet]. 2011 [cited 2020 Apr 28]. Available from: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rayonnements-ultraviolets-et-risques-de-cancer

120. Nilsen LTN, Hannevik M, Veierød MB. Ultraviolet exposure from indoor tanning devices: a systematic review. Br J Dermatol. 2016 Apr;174(4):730–40.

121. Décret n° 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. 2013-1261 décembre, 2013.

122. Baromètre cancer 2010 : Sante publique France [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: https://www.santepubliquefrance.fr/docs/barometre-cancer-2010

123. de Vries E, Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2004 Nov;40(16):2355–66.

124. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. Int J Dermatol. 2010 Sep;49(9):978–86.

125. IARC. Solar and Ultraviolet Radiation [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Solar-And-Ultraviolet-Radiation-1992

126. Ridley AJ, Whiteside JR, McMillan TJ, Allinson SL. Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. Int J Radiat Biol. 2009 Mar;85(3):177–95.

127. Rünger TM, Kappes UP. Mechanisms of mutation formation with long-wave ultraviolet light (UVA). Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2008 Feb;24(1):2–10.

128. Friedman B, English JC, Ferris LK. Indoor Tanning, Skin Cancer and the Young Female Patient: A Review of the Literature. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015 Aug;28(4):275–83.

129. Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR. Textbook of Melanoma: Pathology, Diagnosis and Management. Taylor & Francis; 2003. 718 p.

130. DM P, SL W, J F, L T, DB T. Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-VIII-2002

131. Key statistics for melanoma skin cancer. 2018. [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html

132. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. Vivo Athens Greece. 2014 Dec;28(6):1005–11.

133. Whiteman DC, Mbbs, Green AC, Mbbs. Melanoma and sun exposure: where are we now? Int J Dermatol. 1999;38(7):481–9.

134. Armstrong BK. Epidemiology of Malignant Melanoma: Intermittent or Total Accumulated Exposure to the Sun? J Dermatol Surg Oncol. 1988;14(8):835–49.

135. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. Int J Cancer. 1997 Oct 9;73(2):198–203.

136. Jegerlehner S, Bulliard J-L, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, Konzelmann I, et al. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. PloS One. 2017;12(6):e0179387.

137. 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 Prev Biomark. 2013 Dec 1;22(12):2222–31.

138. Kvaskoff M, Pandeya N, Green AC, Perry S, Baxter C, Davis MB, et al. Solar elastosis and cutaneous melanoma: a site-specific analysis. Int J Cancer. 2015 Jun 15;136(12):2900–11.

139. 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. 2012 Feb;148(2):164–70.

140. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. Adv Exp Med Biol. 2014;810:120–40.

141. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B. 2001 Oct;63(1–3):8–18.

142. Firnhaber JM. Diagnosis and treatment of Basal cell and squamous cell carcinoma. Am Fam Physician. 2012 Jul 15;86(2):161–8.

143. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. Int J Cancer. 2007 Mar 1;120(5):1116–22.

144. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. The BMJ [Internet]. 2012 Jul 24 [cited 2020 Apr 28];345. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404185/

145. Ghiasvand 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. 2017 01;185(3):147–56.

146. Wehner MR, Shive ML, Chren M-M, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2012 Oct 2 [cited 2020 Apr 28];345. Available from: https://www.bmj.com/content/345/bmj.e5909

147. Albayati A, Ozkan B, Eyuboglu AA, Uysal AC, Markal Ertas N, Haberal M. Nonmelanoma Skin Cancers in Solid-Organ Transplant Recipients: A Single Center Experience. Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant. 2018 Mar;16 Suppl 1(Suppl 1):95–100.

148. Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H, Gude E, Boberg KM, Bjørtuft Ø, et al. Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. JAMA Dermatol. 2017 01;153(12):1270–7.

149. Krynitz B, Olsson H, Lundh Rozell B, Lindelöf B, Edgren G, Smedby KE. Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients: a population-based study. Br J Dermatol. 2016 Jan;174(1):95–103.

150. Yanik EL, Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H, Leyden W, Neugebauer RS, et al. Brief Report: Cutaneous Melanoma Risk Among People With HIV in the United States and Canada. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 2018 15;78(5):499–504.

151. Omland SH, Ahlström MG, Gerstoft J, Pedersen G, Mohey R, Pedersen C, et al. Risk of skin cancer in patients with HIV: A Danish nationwide cohort study. J Am Acad Dermatol. 2018 Oct;79(4):689–95.

152. 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.

153. 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. 2005 Mar;16(3):460–5.

154. 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. 2016 Apr;26(2):188–94.

155. Olsen CM, Green AC. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: an updated meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):e49.

156. 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. 2014 Jul;43(7):857–66.

157. 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. 2013 Feb;49(3):642–57.

158. 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. 2014 Feb;12(2):210–8.

159. 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. 2017 Oct;28(10):1011–9.

160. Saladi RN, Persaud AN. The causes of skin cancer: a comprehensive review. Drugs Today Barc Spain 1998. 2005 Jan;41(1):37–53.

161. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnetche 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. 2013 Aug;27 Suppl 3:36–46.

162. 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. 2014 Sep;25(9):1836–43.

163. Idorn LW, Wulf HC. Socioeconomic status and cutaneous malignant melanoma in Northern Europe. Br J Dermatol. 2014 Apr;170(4):787–93.

164. Steding-Jessen M, Birch-Johansen F, Jensen A, Schüz J, Kjær SK, Dalton SO. Socioeconomic status and non-melanoma skin cancer: a nationwide cohort study of incidence and survival in Denmark. Cancer Epidemiol. 2010 Dec;34(6):689–95.

165. 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. 2015 Apr;151(4):450–2.

166. Thompson CA, Zhang Z-F, Arah OA. Competing risk bias to explain the inverse relationship between smoking and malignant melanoma. Eur J Epidemiol. 2013 Jul;28(7):557–67.

167. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol. 2012 Aug;148(8):939–46.

168. 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. 2016 Dec;84(3):330–9.

169. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet Lond Engl. 1994 Sep 10;344(8924):721–4.

170. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. Int J Dermatol. 2004 May;43(5):326–35.

171. Gupta S, Mukhtar H. Chemoprevention of skin cancer: current status and future prospects. Cancer Metastasis Rev. 2002;21(3–4):363–80.

172. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. J Am Acad Dermatol. 2012 Nov;67(5):1013–24.

173. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. 2007 Feb;115(2):81–103.

174. Payette MJ, Whalen J, Grant-Kels JM. Nutrition and nonmelanoma skin cancers. Clin Dermatol. 2010 Dec;28(6):650–62.

175. Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and melanoma prevention. Clin Dermatol. 2010 Dec;28(6):644–9.

176. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. Nutr Rev. 2010;68(2):75–86.

177. Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, Margolis R, Blumberg JB, Gilchrest BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. Arch Dermatol. 1994 Oct;130(10):1257–61.

178. Katiyar SK, Bergamo BM, Vyalil PK, Elmets CA. Green tea polyphenols: DNA photodamage and photoimmunology. J Photochem Photobiol B. 2001 Dec 31;65(2–3):109–14.

179. Gupta S, Mukhtar H. Chemoprevention of skin cancer: current status and future prospects. Cancer Metastasis Rev. 2002;21(3–4):363–80.

180. Byers T, Perry G. Dietary Carotenes, Vitamin C, and Vitamin E as Protective Antioxidants in Human Cancers. Annu Rev Nutr. 1992 Jul;12(1):139–59.

181. Hahm E, Jin D-H, Kang JS, Kim Y-I, Hong S-W, Lee SK, et al. The molecular mechanisms of vitamin C on cell cycle regulation in B16F10 murine melanoma. J Cell Biochem. 2007 Nov 1;102(4):1002–10.

182. Ottino P, Duncan JR. Effect of α-Tocopherol Succinate on Free Radical and Lipid Peroxidation Levels in BL6 Melanoma Cells. Free Radic Biol Med. 1997;22(7):1145–51.

183. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. J Am Acad Dermatol. 2011 Aug;65(2):253–61.

184. Iyama T, Takasuga A, Azuma M. beta-Carotene accumulation in mouse tissues and a protective role against lipid peroxidation. Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam- Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr. 1996;66(4):301–5.

185. Huang H-Y, Appel LJ, Croft KD, Miller ER, Mori TA, Puddey IB. Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2002 Sep;76(3):549–55.

186. Stahl W, Sies H. β-Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. Am J Clin Nutr. 2012 Nov 1;96(5):1179S-1184S.

187. Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Iannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. J Am Acad Dermatol. 2008 Sep;59(3):418–25.

188. Lin J-Y, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. J Am Acad Dermatol. 2003 Jun;48(6):866–74.

189. Eberlein-König B, Ring J. Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. J Cosmet Dermatol. 2005 Jan;4(1):4–9.

190. Burns EM, Tober KL, Riggenbach JA, Kusewitt DF, Young GS, Oberyszyn TM. Differential Effects of Topical Vitamin E and C E Ferulic(R) Treatments on Ultraviolet Light B-Induced Cutaneous Tumor Development in Skh-1 Mice. PLoS ONE [Internet]. 2013 May 14 [cited 2014 Feb 8];8(5). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653797/

191. Yeum KJ, Beretta G, Krinsky NI, Russell RM, Aldini G. Synergistic interactions of antioxidant nutrients in a biological model system. Nutrition. 2009;25(7/8):839–46.

192. Katta R, Brown DN. Diet and Skin Cancer: The Potential Role of Dietary Antioxidants in Nonmelanoma Skin Cancer Prevention. J Skin Cancer. 2015;2015:893149.

193. Marchand LL, Saltzman BS, Hankin JH, Wilkens LR, Franke AA, Morris SJ, et al. Sun Exposure, Diet, and Melanoma in Hawaii Caucasians. Am J Epidemiol. 2006 Aug 1;164(3):232–45.

194. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry D, et al. Diet and Melanoma in a Case-Control Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Jun 1;13(6):1042–51.

195. Feskanich D, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA. Dietary intakes of vitamins A, C, and E and risk of melanoma in two cohorts of women. Br J Cancer. 2003;88(9):1381–7.

196. Kirkpatrick CS, White E, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. II. Diet, alcohol, and obesity. Am J Epidemiol. 1994 May 1;139(9):869–80.

197. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). Cancer Causes Control CCC. 2002 Apr;13(3):221–30.

198. Feskanich D, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA. Dietary intakes of vitamins A, C, and E and risk of melanoma in two cohorts of women. Br J Cancer. 2003 May 6;88(9):1381–7.

199. Bain C, Green A, Siskind V, Alexander J, Harvey P. Diet and melanoma. An exploratory case-control study. Ann Epidemiol. 1993 May;3(3):235–8.

200. Davies TW, Treasure FP, Welch AA, Day NE. Diet and basal cell skin cancer: results from the EPIC-Norfolk cohort. Br J Dermatol. 2002 Jun;146(6):1017–22.

201. Stryker WS, Stampfer MJ, Stein EA, Kaplan L, Louis TA, Sober A, et al. Diet, plasma levels of beta-carotene and alpha-tocopherol, and risk of malignant melanoma. Am J Epidemiol. 1990 Apr;131(4):597–611.

202. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry D, et al. Diet and melanoma in a case-control study. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2004 Jun;13(6):1042–51.

203. Le Marchand L, Saltzman BS, Hankin JH, Wilkens LR, Franke AA, Morris SJ, et al. Sun exposure, diet, and melanoma in Hawaii Caucasians. Am J Epidemiol. 2006 Aug 1;164(3):232–45.

204. Naldi L, Gallus S, Tavani A, Imberti GL, La Vecchia C, Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology. Risk of melanoma and vitamin A, coffee and alcohol: a case-control study from Italy. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2004 Dec;13(6):503–8.

205. Asgari MM, Brasky TM, White E. Association of Vitamin A and Carotenoid Intake with Melanoma Risk in a Large Prospective Cohort. J Invest Dermatol. 2012 Jun;132(6):1573–82.

206. Asgari MM, Chren M-M, Warton EM, Friedman GD, White E. Supplement Use and Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2011 Dec;65(6):1145–51.

207. George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2009 Jan 1;89(1):347–53.

208. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry D, et al. Diet and melanoma in a case-control study. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2004 Jun;13(6):1042–51.

209. Naldi L, Gallus S, Tavani A, Imberti GL, La Vecchia C, Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology. Risk of melanoma and vitamin A, coffee and alcohol: a case-control study from Italy. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2004 Dec;13(6):503–8.

210. Feskanich D, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA. Dietary intakes of vitamins A, C, and E and risk of melanoma in two cohorts of women. Br J Cancer. 2003 May 6;88(9):1381–7.

211. Davies T w., Treasure F p., Welch A a., Day N e. Diet and basal cell skin cancer: results from the EPIC–Norfolk cohort. Br J Dermatol. 2002 Jun 1;146(6):1017–22.

212. Ranft U, Miskovic P, Pesch B, Jakubis P, Fabianova E, Keegan T, et al. Association between arsenic exposure from a coal-burning power plant and urinary arsenic concentrations in Prievidza District, Slovakia. Environ Health Perspect. 2003 Jun;111(7):889–94.

213. Carlsen MH, Halvorsen BL, Holte K, Bøhn SK, Dragland S, Sampson L, et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. Nutr J. 2010 Jan 22;9:3.

214. Pérez-Jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. Eur J Clin Nutr. 2010 Nov;64(S3):S112–20.

215. Asgari MM, Brasky TM, White E. Association of Vitamin A and Carotenoid Intake with Melanoma Risk in a Large Prospective Cohort. J Invest Dermatol. 2012 Jun;132(6):1573–82.

216. Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER, Strickland P, Grossman L. Vitamin supplementation and reduced risk of basal cell carcinoma. J Clin Epidemiol. 1994 Aug;47(8):829–36.

217. George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2009 Jan;89(1):347–53.

218. Davies TW, Treasure FP, Welch AA, Day NE. Diet and basal cell skin cancer: results from the EPIC-Norfolk cohort. Br J Dermatol. 2002 Jun;146(6):1017–22.

219. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D, et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. Int J Epidemiol. 2008 Oct 1;37(5):1018–29.

220. Vinceti M, Bonvicini F, Pellacani G, Sieri S, Malagoli C, Giusti F, et al. Food intake and risk of cutaneous melanoma in an Italian population. Eur J Clin Nutr. 2007 Jul 25;62(11):1351–4.

221. Veierod MB, Thelle DS, Laake P. Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: A prospective study of 50,757 Norwegian men and women. Int J Cancer. 1997;71(4):600–604.

222. van der Pols JC, Hughes MCB, Ibiebele TI, Marks GC, Green AC. Food intake and risk of basal cell carcinoma in an 11-year prospective study of Australian adults. Eur J Clin Nutr. 2011 Jan;65(1):39–46.

223. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. N Engl J Med. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.

224. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. Public Health Nutr. 2014 Dec;17(12):2769–82.

225. Hwang E-S, Bowen PE. DNA damage, a biomarker of carcinogenesis: its measurement and modulation by diet and environment. Crit Rev Food Sci Nutr. 2007;47(1):27–50.

226. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D, et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. Int J Epidemiol. 2008 Oct;37(5):1018–29.

227. Malagoli C, Malavolti M, Agnoli C, Crespi CM, Fiorentini C, Farnetani F, et al. Diet Quality and Risk of Melanoma in an Italian Population. J Nutr. 2015 Aug;145(8):1800–7.

228. Ibiebele TI, van der Pols JC, Hughes MC, Marks GC, Williams GM, Green AC. Dietary pattern in association with squamous cell carcinoma of the skin: a prospective study. Am J Clin Nutr. 2007 May;85(5):1401–8.

229. ANSES. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2009) : Etude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires 2006-2007. Paris AFSSA.

230. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med. 1990 Sep 20;323(12):789–95.

231. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 1999 Aug 28;354(9180):723–9.

232. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst. 1999 Dec 15;91(24):2102–6.

233. Cook NR, Le IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). Cancer Causes Control CCC. 2000 Aug;11(7):617–26.

234. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physician's health study. Arch Dermatol. 2000 Feb;136(2):179–84.

235. Effects of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2005 Mar 16;293(11):1338–47.

236. Chang YJ, Myung S-K, Chung ST, Kim Y, Lee E-H, Jeon Y-J, et al. Effects of vitamin treatment or supplements with purported antioxidant properties on skin cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. Dermatol Basel Switz. 2011;223(1):36–44.

237. Myung S-K, Kim Y, Ju W, Choi HJ, Bae WK. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2010 Jan;21(1):166–79.

238. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer. 2010 Jul 1;127(1):172–84.

239. Asgari MM, Brasky TM, White E. Association of vitamin A and carotenoid intake with melanoma risk in a large prospective cohort. J Invest Dermatol. 2012 Jun;132(6):1573–82.

240. Asgari MM, Chren M-M, Warton EM, Friedman GD, White E. Supplement use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2011 Dec;65(6):1145–51.

241. Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Bertrais S, et al. Antioxidant Supplementation Increases the Risk of Skin Cancers in Women but Not in Men. J Nutr. 2007 Sep 1;137(9):2098–105.

242. Ezzedine K, Latreille J, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Guinot C, et al. Incidence of skin cancers during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and mineral supplementation. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2010 Dec;46(18):3316–22.

243. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996 May 2;334(18):1150–5.

244. Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Dual Association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. J Natl Cancer Inst. 2005 Sep 21;97(18):1338–44.

245. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007 Feb 28;297(8):842–57.

246. Dickinson A, MacKay D. Health habits and other characteristics of dietary supplement users: a review. Nutr J. 2014 Feb 6;13:14.

247. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. JAMA. 2003 Jul 23;290(4):476–85.

248. 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. 2015 Aug 10;33(23):2500–8.

249. Wu S, Cho E, Feskanich D, Li W-Q, Sun Q, Han J, et al. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. Carcinogenesis. 2015 Oct;36(10):1162–8.

250. Melough MM, Wu S, Li W-Q, Eaton C, Nan H, Snetselaar L, et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma in the Women's Health Initiative. Nutr Cancer. 2020;72(4):568–75.

251. Melough MM, Chun OK. Dietary furocoumarins and skin cancer: A review of current biological evidence. Food Chem Toxicol. 2018 Dec 1;122:163–71.

252. Lehrer S, Green S, Rosenzweig KE. Melanoma Risk and Citrus Consumption. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 Feb 20;34(6):636.

253. Sun W, Rice MS, Park MK, Chun OK, Melough MM, Nan H, et al. Intake of Furocoumarins and Risk of Skin Cancer in 2 Prospective US Cohort Studies. J Nutr. 2020 Mar 28;

254. Gali M, Ruiz-Gonzàlez C, Lefort T, Gasol JM, Cardelús C, Romera-Castillo C, et al. Spectral irradiance dependence of sunlight effects on plankton dimethylsulfide production. Limnol Oceanogr. 2013;58(2):489–504.

255. De Rie MA, Van Eendenburg JP, Versnick AC, Stolk LM, Bos JD, Westerhof W. A new psoralen-containing gel for topical PUVA therapy: development, and treatment results in patients with palmoplantar and plaque-type psoriasis, and hyperkeratotic eczema. Br J Dermatol. 1995 Jun;132(6):964–9.

256. Forbes PD, Davies RE, Urbach F, Dunnick JK. Long-Term Toxicity of Oral 8-Methoxypsoralen Plus Ultraviolet Radiation in Mice. J Toxicol Cutan Ocul Toxicol. 1990 Jan 1;9(4):237–50.

257. Kornhauser A, Wamer WG, Giles AL. Psoralen phototoxicity: correlation with serum and epidermal 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen in the guinea pig. Science. 1982 Aug 20;217(4561):733–5.

258. Deans AJ, West SC. DNA interstrand crosslink repair and cancer. Nat Rev Cancer. 2011 Jul;11(7):467–80.

259. Ramamoorthy M, May A, Tadokoro T, Popuri V, Seidman MM, Croteau DL, et al. The RecQ helicase RECQL5 participates in psoralen-induced interstrand cross-link repair. Carcinogenesis. 2013 Oct 1;34(10):2218–30.

260. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. Arch Dermatol. 1998 Dec;134(12):1582–5.

261. Nijsten TEC, Stern RS. The Increased Risk of Skin Cancer Is Persistent After Discontinuation of Psoralen+Ultraviolet A: A Cohort Study. J Invest Dermatol. 2003 Aug 1;121(2):252–8.

262. Bruynzeel I, Bergman W, Hartevelt HM, Kenter CCA, Velde E a. VD, Schothorst AA, et al. "High single-dose' European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. Br J Dermatol. 1991;124(1):49–55.

263. IARC. International Agency for Research on Cancer, 1997. 8-Methoxypsoralen (methoxsalen) plus ultraviolet radiation (IARC summary & evaluation, Supplement7, 1987). [Internet]. Available from: http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/methoxypsoralen-8.html

264. WHO. Consommation d'alcool [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol

265. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en/

266. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and Dietary Risk Factors for Noncommunicable Diseases. N Engl J Med. 2013 Sep 5;369(10):954–64.

267. IARC WorkingGroup. Alcohol drinking. IARC Monograph Eval Carcinog Risks Hum. Vols. 1–378. 1988.

268. InternInterationalAgency forResearchonCancer(IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. 2010;96:1428 p.

269. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. Lancet Oncol. 2007 Apr;8(4):292–3.

270. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2007 Aug;7(8):599–612.

271. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010;96:3–1383.

272. Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol. 2007;30(1):38–41, 44–7.

273. Voigt MD. Alcohol in hepatocellular cancer. Clin Liver Dis. 2005 Feb;9(1):151–69.

274. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. J Natl Cancer Inst. 1977 Mar;58(3):525–47.

275. Gandini S, Masala G, Palli D, Cavicchi B, Saieva C, Ermini I, et al. Alcohol, alcoholic beverages, and melanoma risk: a systematic literature review and dose-response meta-analysis. Eur J Nutr. 2018 Oct;57(7):2323–32.

276. Miura K, Zens MS, Peart T, Holly EA, Berwick M, Gallagher RP, et al. Alcohol consumption and risk of melanoma among women: pooled analysis of eight case-control studies. Arch Dermatol Res. 2015 Nov;307(9):819–28.

277. Rivera A, Nan H, Li T, Qureshi A, Cho E. Alcohol Intake and Risk of Incident Melanoma: A Pooled Analysis of Three Prospective Studies in the United States. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2016;25(12):1550–8.

278. 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. 2014 Jan;25(1):1–10.

279. Benedetti A, Parent M-E, Siemiatycki J. Lifetime consumption of alcoholic beverages and risk of 13 types of cancer in men: results from a case-control study in Montreal. Cancer Detect Prev. 2009;32(5–6):352–62.

280. Bain C, Green A, Siskind V, Alexander J, Harvey P. Diet and melanoma. An exploratory case-control study. Ann Epidemiol. 1993 May;3(3):235–8.

281. Vinceti M, Pellacani G, Malagoli C, Bassissi S, Sieri S, Bonvicini F, et al. A population-based case-control study of diet and melanoma risk in northern Italy. Public Health Nutr. 2005 Dec;8(8):1307–14.

282. Saladi RN, Nektalova T, Fox JL. Induction of skin carcinogenicity by alcohol and ultraviolet light. Clin Exp Dermatol. 2010;35(1):7–11.

283. Warthan MM, Sewell DS, Marlow RA, Warthan ML, Wagner RF. The Economic Impact of Acute Sunburn. Arch Dermatol. 2003 Aug 1;139(8):1003–6.

284. Mukamal KJ. Alcohol consumption and self-reported sunburn: a cross-sectional, population-based survey. J Am Acad Dermatol. 2006 Oct;55(4):584–9.

285. Darvin ME, Darvin ME, Sterry W, Lademann J, Patzelt A. Alcohol Consumption Decreases the Protection Efficiency of the Antioxidant Network and Increases the Risk of Sunburn in Human Skin. Skin Pharmacol Physiol. 2013;26(1):45–51.

286. Harris WS, Baack ML. Beyond building better brains: bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. 2015 Jan;35(1):1–7.

287. Council NR. Nutrient Requirements of Dairy Cattle: Seventh Revised Edition, 2001 [Internet]. 2000 [cited 2020 May 12]. Available from: https://www.nap.edu/catalog/9825/nutrient-requirements-of-dairy-cattle-seventh-revised-edition-2001

288. Serini S, Donato V, Piccioni E, Trombino S, Monego G, Toesca A, et al. Docosahexaenoic acid reverts resistance to UV-induced apoptosis in human keratinocytes: involvement of COX-2 and HuR. J Nutr Biochem. 2011 Sep;22(9):874–85.

289. Serini S, Fasano E, Piccioni E, Monego G, Cittadini ARM, Celleno L, et al. DHA induces apoptosis and differentiation in human melanoma cells in vitro: involvement of HuR-mediated COX-2 mRNA stabilization and β-catenin nuclear translocation. Carcinogenesis. 2012 Jan;33(1):164–73.

290. Storey A, McArdle F, Friedmann PS, Jackson MJ, Rhodes LE. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduce UVB- and TNF-alpha-induced IL-8 secretion in keratinocytes and UVB-induced IL-8 in fibroblasts. J Invest Dermatol. 2005 Jan;124(1):248–55.

291. McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. Clin Dermatol. 2010 Aug;28(4):440–51.

292. Tong LX, Young LC. Nutrition: the future of melanoma prevention? J Am Acad Dermatol. 2014 Jul;71(1):151–60.

293. Pilkington SM, Massey KA, Bennett SP, Al-Aasswad NM, Roshdy K, Gibbs NK, et al. Randomized controlled trial of oral omega-3 PUFA in solar-simulated radiation-induced suppression of human cutaneous immune responses. Am J Clin Nutr. 2013 Mar;97(3):646–52.

294. Orengo IF, Black HS, Kettler AH, Wolf JE. Influence of dietary menhaden oil upon carcinogenesis and various cutaneous responses to ultraviolet radiation. Photochem Photobiol. 1989 Jan;49(1):71–7.

295. Black HS, Thornby JI, Gerguis J, Lenger W. Influence of dietary omega-6, -3 fatty acid sources on the initiation and promotion stages of photocarcinogenesis. Photochem Photobiol. 1992 Aug;56(2):195–9.

296. Black HS, Rhodes LE. Potential Benefits of Omega-3 Fatty Acids in Non-Melanoma Skin Cancer. J Clin Med. 2016 Feb 4;5(2).

297. Rhodes LE, Shahbakhti H, Azurdia RM, Moison RMW, Steenwinkel M-JST, Homburg MI, et al. Effect of eicosapentaenoic acid, an omega-3 polyunsaturated fatty acid, on UVR-related cancer risk in humans. An assessment of early genotoxic markers. Carcinogenesis. 2003 May;24(5):919–25.

298. Rhodes LE, Durham BH, Fraser WD, Friedmann PS. Dietary fish oil reduces basal and ultraviolet B-generated PGE2 levels in skin and increases the threshold to provocation of polymorphic light eruption. J Invest Dermatol. 1995 Oct;105(4):532–5.

299. Shahbakhti H, Watson REB, Azurdia RM, Ferreira CZ, Garmyn M, Rhodes LE. Influence of eicosapentaenoic acid, an omega-3 fatty acid, on ultraviolet-B generation of prostaglandin-E2 and proinflammatory cytokines interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 in human skin in vivo. Photochem Photobiol. 2004 Oct;80(2):231–5.

300. Black HS. Influence of dietary factors on actinically-induced skin cancer. Mutat Res. 1998 Nov 9;422(1):185–90.

301. Serini S, Fasano E, Celleno L, Cittadini A, Calviello G. Potential of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in melanoma prevention. Nutr Rev. 2014 Apr;72(4):255–66.

302. Serini S, Zinzi A, Ottes Vasconcelos R, Fasano E, Riillo MG, Celleno L, et al. Role of β-catenin signaling in the anti-invasive effect of the omega-3 fatty acid DHA in human melanoma cells. J Dermatol Sci. 2016 Nov;84(2):149–59.

303. Yin X, Yu X-W, Zhu P, Zhang Y-M, Zhang X-H, Wang F, et al. Endogenously synthesized n-3 fatty acids in fat-1 transgenic mice prevent melanoma progression by increasing E-cadherin expression and inhibiting β-catenin signaling. Mol Med Rep. 2016 Oct;14(4):3476–84.

304. Goldfarb Y, Shapiro H, Singer P, Kalderon Y, Levi B, Glasner A, et al. Fish oil attenuates surgery-induced immunosuppression, limits post-operative metastatic dissemination and increases long-term recurrence-free survival in rodents inoculated with cancer cells. Clin Nutr Edinb Scotl. 2012 Jun;31(3):396–404.

305. Black HS, Rhodes LE. The potential of omega-3 fatty acids in the prevention of non-melanoma skin cancer. Cancer Detect Prev. 2006;30(3):224–32.

306. Gould Rothberg BE, Bulloch KJ, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Red meat and fruit intake is prognostic among patients with localized cutaneous melanomas more than 1 mm thick. Cancer Epidemiol. 2014 Oct;38(5):599–607.

307. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Jun;39(2):243–53, table of contents.

308. McCullough ML, Weinstein SJ, Freedman DM, Helzlsouer K, Flanders WD, Koenig K, et al. Correlates of circulating 25-hydroxyvitamin D: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. Am J Epidemiol. 2010 Jul 1;172(1):21–35.

309. Toner CD, Davis CD, Milner JA. The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target. J Am Diet Assoc. 2010 Oct;110(10):1492–500.

310. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer. 2007 Sep;7(9):684–700.

311. Anses. Anses. Composition nutritionnelle des aliments TABLE Ciqual version 2013. [Internet]. Available from: https://pro.anses.fr/TableCIQUAL/index.htm . 2016

312. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Arch Biochem Biophys. 2007 Apr 15;460(2):213–7.

313. Conseil d'Etat. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires : ECOC0600052A Version consolidée au 12 mai 2020.

314. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr. 1999 May;69(5):842–56.

315. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am J Clin Nutr. 1995;61(3 Suppl):638S-645S.

316. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.

317. Haute Autorité de Santé (HAS). Utilité clinique du dosage de la vitamine D. 2013.

318. Toner CD, Davis CD, Milner JA. The Vitamin D and Cancer Conundrum: Aiming at a Moving Target. J Am Diet Assoc. 2010 Oct 1;110(10):1492–500.

319. Danielsson C, Törmä H, Vahlquist A, Carlberg C. Positive and negative interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the retinoid CD437 in the induction of human melanoma cell apoptosis. Int J Cancer. 1999 May 5;81(3):467–70.

320. Danielsson C, Fehsel K, Polly P, Carlberg C. Differential apoptotic response of human melanoma cells to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues. Cell Death Differ. 1998 Nov;5(11):946–52.

321. Trémezaygues L, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects human keratinocytes against UV-B-induced damage. Dermatoendocrinol. 2009;1(4):239–45.

322. Ness RA, Miller DD, Li W. The role of vitamin D in cancer prevention. Chin J Nat Med. 2015 Jul;13(7):481–97.

323. Grant WB. Skin aging from ultraviolet irradiance and smoking reduces risk of melanoma: epidemiological evidence. Anticancer Res. 2008 Dec;28(6B):4003–8.

324. Berwick M, Erdei EO. Vitamin D and melanoma incidence and mortality. Pigment Cell Melanoma Res. 2013 Jan;26(1):9–15.

325. Berwick M, Kesler D. Ultraviolet radiation exposure, vitamin D, and cancer. Photochem Photobiol. 2005 Dec;81(6):1261–6.

326. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, et al. Sun Exposure and Mortality From Melanoma. JNCI J Natl Cancer Inst. 2005 Feb 2;97(3):195–9.

327. Tang JY, Parimi N, Wu A, John Boscardin W, Shikany JM, Chren M-M, et al. Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. Cancer Causes Control. 2010 Mar 1;21(3):387–91.

328. Reddy KK. Vitamin D level and basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma risk. J Invest Dermatol. 2013 Mar;133(3):589–92.

329. Caini S, Boniol M, Tosti G, Magi S, Medri M, Stanganelli I, et al. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2014 Oct;50(15):2649–58.

330. Yang K, Fung TT, Nan H. An Epidemiological Review of Diet and Cutaneous Malignant Melanoma. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2018;27(10):1115–22.

331. 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. 2009 Mar;45(4):634–41.

332. Dowdy JC, Sayre RM. Melanoma Risk From Dietary Furocoumarins: How Much More Evidence Is Required? J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 Feb 20;34(6):636–7.

333. Wu S, Cho E, Qureshi AA. Reply to S. Lehrer et al and J.C. Dowdy and R.M. Sayre. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 Feb 20;34(6):637–8.

334. World Cancer Research Fund Internationa : Continuous Update Project. How diet, nutrition and physical activity affect skin cancer risk : report 2018.

335. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. Int J Epidemiol. 2015 Jun;44(3):801–9.

336. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. Int J Epidemiol. 1997;26 Suppl 1:S128-136.

337. Lucas F, Niravong M, Villeminot S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. J Hum Nutr Diet. 1995;8(1):65–74.

338. Verdebout J. A European satellite-derived UV climatology available for impact studies. Radiat Prot Dosimetry. 2004;111(4):407–11.

339. 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. 2007 Oct 22;167(19):2061–5.

340. 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. 2015 Apr;24(4):736–43.

341. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc. 2000 Sep;32(9 Suppl):S498-504.

342. 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 Prev Biomark. 2013 Dec 1;22(12):2222–31.

343. Kift R, Webb AR, Page J, Rimmer J, Janjai S. A Web-based Tool for UV lrradiance Data: Predictions for European and Southeast Asian Sites. Photochem Photobiol. 2006;82(2):579–86.

344. Gschwind B, Ménard L, Albuisson M, Wald L. Converting a successful research project into a sustainable service: The case of the SoDa Web service. Environ Model Softw. 2006 Nov;21(11):1555–61.

345. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol. 1997;26 Suppl 1:S6-14.

346. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. Public Health Nutr. 2002 Dec;5(6B):1113–24.

347. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199–206.

348. Beesley VL, Smithers BM, Khosrotehrani K, Khatun M, O'Rourke P, Hughes MCB, et al. Supportive care needs, anxiety, depression and quality of life amongst newly diagnosed patients with localised invasive cutaneous melanoma in Queensland, Australia. Psychooncology. 2015 Jul;24(7):763–70.

349. Smithers BM, Hughes MCB, Beesley VL, Barbour AP, Malt MK, Weedon D, et al. Prospective study of patterns of surgical management in adults with primary cutaneous melanoma at high risk of spread, in Queensland, Australia. J Surg Oncol. 2015 Sep;112(4):359–65.

350. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. Am J Epidemiol. 1985 Jul;122(1):51–65.

351. Willett W. Nutritional Epidemiology. Third Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2012. 552 p. (Monographs in Epidemiology and Biostatistics).

352. Food Standards Australia New Zealand. NUTTAB 2010 Electronic Database Files - Australian Food Composition Tables. Available from: www.foodstandards.gov.au2011.

353. Ibiebele TI, Parekh S, Mallitt K-A, Hughes MC, O'Rourke PK, Webb PM, et al. Reproducibility of food and nutrient intake estimates using a semi-quantitative FFQ in Australian adults. Public Health Nutr. 2009 Dec;12(12):2359–65.

354. Marks GC, Hughes MC, van der Pols JC. Relative validity of food intake estimates using a food frequency questionnaire is associated with sex, age, and other personal characteristics. J Nutr. 2006 Feb;136(2):459–65.

355. Marks GC, Hughes MC, van der Pols JC. The effect of personal characteristics on the validity of nutrient intake estimates using a food-frequency questionnaire. Public Health Nutr. 2006 May;9(3):394–402.

356. McNaughton SA, Hughes MC, Marks GC. Validation of a FFQ to estimate the intake of PUFA using plasma phospholipid fatty acids and weighed foods records. Br J Nutr. 2007 Mar;97(3):561–8.

357. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. In: Kotz S, Johnson NL, editors. Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution [Internet]. New York, NY: Springer; 1992 [cited 2020 Jun 17]. p. 527–41. (Springer Series in Statistics). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4380-9_37

358. Thiébaut ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. Stat Med. 2004 Dec 30;23(24):3803–20.

359. Latouche A. Regression modelling of competing risks [Internet] [Theses]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2004 [cited 2020 Jun 17]. Available from: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00129238

360. Zhang C, Liu Y, Jia Y. SAS® Macros on Performing Competing Risks Survival Data: CIF Plot, Backward Elimination Fine & Gray's Model and Cause-Specific Hazard Model. J Med Stat Inform. 2019 Sep 25;7(1):2.

361. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. Am J Epidemiol. 2009 Jul 15;170(2):244–56.

362. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med. 2002;21(11):1539–58.

363. Allison PD. Survival Analysis Using SAS® System: A Practical Guide. In: Chapter 6: Competing Risk - covariate effects via Cox Models (p199-200). Cary, NC: SAS Institue Inc., 1995. 292 pp;

364. Royall RM. Model Robust Confidence Intervals Using Maximum Likelihood Estimators. Int Stat Rev Rev Int Stat. 1986;54(2):221–6.

365. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA. Estimation of prevalence rate ratios from cross-sectional data. Int J Epidemiol. 1995 Oct;24(5):1064–7.

366. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. Am J Epidemiol. 2004 Apr 1;159(7):702–6.

367. Zou GY, Donner A. Extension of the modified Poisson regression model to prospective studies with correlated binary data: Stat Methods Med Res [Internet]. 2011 Nov 8 [cited 2020 Jun 17]; Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280211427759

368. Yelland LN, Salter AB, Ryan P. Performance of the Modified Poisson Regression Approach for Estimating Relative Risks From Clustered Prospective Data. Am J Epidemiol. 2011 Oct 15;174(8):984–92.

369. HOW CAN I ESTIMATE RELATIVE RISK IN SAS USING PROC GENMOD FOR COMMON OUTCOMES IN COHORT STUDIES? | SAS FAQ. In. Available from: https://stats.idre.ucla.edu/sas/faq/how-can-i-estimate-relative-risk-in-sas-using-proc-genmod-for-common-outcomes-in-cohort-studies/

370. Weikert C, Schulze MB. Evaluating dietary patterns: the role of reduced rank regression. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016 Sep;19(5):341–6.

371. Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nöthlings U, Boeing H. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. Am J Epidemiol. 2004 May 15;159(10):935–44.

372. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta–Analysis. 1st ed. Chichester, U.K: Wiley-Blackwell; 2009. 452 p.

373. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. N Engl J Med. 1987 Feb 19;316(8):450–5.

374. Hamling J, Lee P, Weitkunat R, Ambühl M. Facilitating meta-analyses by deriving relative effect and precision estimates for alternative comparisons from a set of estimates presented by exposure level or disease category. Stat Med. 2008 Mar 30;27(7):954–70.

375. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986 Sep;7(3):177–88.

376. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. BMJ. 2000 Jun 10;320(7249):1574–7.

377. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997 Sep 13;315(7109):629–34.

378. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. Am J Epidemiol. 1992 Jun 1;135(11):1301–9.

379. Orsini N, Li R, Wolk A, Khudyakov P, Spiegelman D. Meta-analysis for linear and nonlinear dose-response relations: examples, an evaluation of approximations, and software. Am J Epidemiol. 2012 Jan 1;175(1):66–73.

380. Bagnardi V, Zambon A, Quatto P, Corrao G. Flexible meta-regression functions for modeling aggregate dose-response data, with an application to alcohol and mortality. Am J Epidemiol. 2004 Jun 1;159(11):1077–86.

381. Liu Q, Cook NR, Bergström A, Hsieh C-C. A two-stage hierarchical regression model for meta-analysis of epidemiologic nonlinear dose-response data. Comput Stat Data Anal. 2009;53(12):4157–67.

382. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? The Lancet. 1994 Sep;344(8924):721–4.

383. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. Int J Dermatol. 2004 May;43(5):326–35.

384. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. J Am Acad Dermatol. 2012 Nov;67(5):1013–24.

385. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. APMIS. 2007 Feb 1;115(2):81–103.

386. Hwang E-S, Bowen PE. DNA Damage, a Biomarker of Carcinogenesis: Its Measurement and Modulation by Diet and Environment. Crit Rev Food Sci Nutr. 2007;47(1):27–50.

387. Payette MJ, Whalen J, Grant-Kels JM. Nutrition and nonmelanoma skin cancers. Clin Dermatol. 2010 Nov 1;28(6):650–62.

388. Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and melanoma prevention. Clin Dermatol. 2010 Dec;28(6):644–9.

389. Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, Margolis R, Blumberg JB, Gilchrest BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. Arch Dermatol. 1994 Oct;130(10):1257–61.

390. Katiyar SK, Bergamo BM, Vyalil PK, Elmets CA. Green tea polyphenols: DNA photodamage and photoimmunology. J Photochem Photobiol B. 2001 Dec 31;65(2–3):109–14.

391. Gupta S, Mukhtar H. Chemoprevention of skin cancer: current status and future prospects. Cancer Metastasis Rev. 2002;21(3–4):363–80.

392. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. Int J Dermatol. 2004 May 1;43(5):326–35.

393. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry D, et al. Diet and melanoma in a case-control study. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2004 Jun;13(6):1042–51.

394. Naldi L, Gallus S, Tavani A, Imberti GL, La Vecchia C, Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology. Risk of melanoma and vitamin A, coffee and alcohol: a case-control study from Italy. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2004 Dec;13(6):503–8.

395. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Curr Opin Lipidol. 2002 Feb;13(1):3–9.

396. Schulze MB, Martínez-González MA, Fung TT, Lichtenstein AH, Forouhi NG. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. BMJ [Internet]. 2018 Jun 13 [cited 2020 Jun 19];361. Available from: https://www.bmj.com/content/361/bmj.k2396

397. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. Public Health Nutr. 2014 Dec;17(12):2769–82.

398. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. Br J Cancer. 2011 Apr 26;104(9):1493–9.

399. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. BMJ. 1995 Dec 2;311(7018):1457–60.

400. Malagoli C, Malavolti M, Agnoli C, Crespi CM, Fiorentini C, Farnetani F, et al. Diet Quality and Risk of Melanoma in an Italian Population. J Nutr. 2015 Aug;145(8):1800–7.

401. Pothiawala S, Qureshi AA, Li Y, Han J. Obesity and the incidence of skin cancer in US Caucasians. Cancer Causes Control CCC. 2012 May;23(5):717–26.

402. Thompson CA, Zhang Z-F, Arah OA. Competing risk bias to explain the inverse relationship between smoking and malignant melanoma. Eur J Epidemiol. 2013 Jul;28(7):557–67.

403. Lee TK, MacArthur AC, Gallagher RP, Elwood MJ. Occupational physical activity and risk of malignant melanoma: the Western Canada Melanoma Study. Melanoma Res. 2009 Aug;19(4):260–6.

404. Stensvold I, Jacobsen BK. Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women. Cancer Causes Control CCC. 1994 Sep;5(5):401–8.

405. 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. 2017 May 15;140(10):2246–55.

406. Allison PD. Survival Analysis Using SAS® System: A Practical Guide. In: Chapter 6: Competing Risk - covariate effects via Cox Models (p199-200). Cary, NC: SAS Institue Inc., 1995. 292 pp;

407. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. Br J Cancer. 2011 Apr 26;104(9):1493–9.

408. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PH, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. BMJ. 2005 Apr 28;330(7498):991.

409. Rota M, Pasquali E, Bellocco R, Bagnardi V, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and cutaneous melanoma risk: a systematic review and dose-risk meta-analysis. Br J Dermatol. 2014 May;170(5):1021–8.

410. Yen H, Dhana A, Okhovat J-P, Qureshi A, Keum N, Cho E. Alcohol intake and risk of nonmelanoma skin cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. Br J Dermatol. 2017 Sep;177(3):696–707.

411. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. BMJ. 1995 Dec 2;311(7018):1457–60.

412. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. N Engl J Med. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.

413. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. Am J Clin Nutr. 2005 Sep;82(3):694–9.

414. Ortner Hadžiabdić M, Vitali Čepo D, Rahelić D, Božikov V. The Effect of the Mediterranean Diet on Serum Total Antioxidant Capacity in Obese Patients: A Randomized Controlled Trial. J Am Coll Nutr. 2016;35(3):224–35.

415. Pauling L. Effect of ascorbic acid on incidence of spontaneous mammary tumors and UV-light-induced skin tumors in mice. Am J Clin Nutr. 1991 Dec;54(6 Suppl):1252S-1255S.

416. Godic A, Poljšak B, Adamic M, Dahmane R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:860479.

417. Zhang Y-P, Chu R-X, Liu H. Vitamin A intake and risk of melanoma: a meta-analysis. PloS One. 2014;9(7):e102527.

418. Miura K, Green AC. Dietary Antioxidants and Melanoma: Evidence from Cohort and Intervention Studies. Nutr Cancer. 2015;67(6):867–76.

419. Russo I, Caroppo F, Alaibac M. Vitamins and Melanoma. Cancers. 2015 Jul 24;7(3):1371–87.

420. Tang L, Wang K. Chronic Inflammation in Skin Malignancies. J Mol Signal [Internet]. [cited 2018 Feb 26];11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911907/

421. Ulu A, Harris TR, Morisseau C, Miyabe C, Inoue H, Schuster G, et al. Anti-inflammatory Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors in Angiotensin-II Dependent Hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 2013 Sep;62(3):285–97.

422. Shahbakhti H, Watson REB, Azurdia RM, Ferreira CZ, Garmyn M, Rhodes LE. Influence of Eicosapentaenoic Acid, an Omega-3 Fatty Acid, on Ultraviolet-B Generation of Prostaglandin-E2 and Proinflammatory Cytokines Interleukin-1β, Tumor Necrosis Factor-α, Interleukin-6 and Interleukin-8 in Human Skin In Vivo¶. Photochem Photobiol. 2004 Sep 1;80(2):231–5.

423. Katiyar SK. Silymarin and skin cancer prevention: anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects (Review). Int J Oncol. 2005 Jan;26(1):169–76.

424. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation: Emphasis on the Metabolic Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2006 Aug 15;48(4):677–85.

425. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. Public Health Nutr. 2014 Aug;17(8):1689–96.

426. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The Attica study. J Am Coll Cardiol. 2004 Jul 7;44(1):152–8.

427. Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. Diabetes Metab. 2013 Apr;39(2):99–110.

428. Armstrong BK, Kricker A, English DR. Sun exposure and skin cancer. Australas J Dermatol. 1997 Jun;38 Suppl 1:S1-6.

429. Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER, Strickland P, Grossman L. Vitamin supplementation and reduced risk of basal cell carcinoma. J Clin Epidemiol. 1994 Aug;47(8):829–36.

430. Pirie K, Beral V, Heath AK, Green J, Reeves GK, Peto R, et al. Heterogeneous relationships of squamous and basal cell carcinomas of the skin with smoking: the UK Million Women Study and meta-analysis of prospective studies. Br J Cancer. 2018 Jul;119(1):114–20.

431. Kvaskoff M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M. CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA AND ALCOHOLIC BEVERAGES INTAKE: A FRENCH PROSPECTIVE STUDY. Nouv Dermatol. 2007;26:241–2.

432. Hare-Bruun H, Togo P, Andersen LB, Heitmann BL. Adult food intake patterns are related to adult and childhood socioeconomic status. J Nutr. 2011 May;141(5):928–34.

433. 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. 2018 Jan 5;28(1):27–33.

434. Autier P, Doré JF, Négrier S, Liénard D, Panizzon R, Lejeune FJ, et al. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. J Natl Cancer Inst. 1999 Aug 4;91(15):1304–9.

435. Gupta S, Mukhtar H. Chemoprevention of skin cancer: current status and future prospects. Cancer Metastasis Rev. 2002;21(3–4):363–80.

436. Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Dual Association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. J Natl Cancer Inst. 2005 Sep;97(18):1338–44.

437. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996 May 2;334(18):1150–5.

438. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. Am J Clin Nutr. 1995 Dec;62(6 Suppl):1315S-1321S.

439. Keys SA, Zimmerman WF. Antioxidant activity of retinol, glutathione, and taurine in bovine photoreceptor cell membranes. Exp Eye Res. 1999 Jun;68(6):693–702.

440. Cui Y, Lu Z, Bai L, Shi Z, Zhao W-E, Zhao B. beta-Carotene induces apoptosis and up-regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and reactive oxygen species production in MCF-7 cancer cells. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2007 Nov;43(17):2590–601.

441. Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. Antioxidant Supplementation and Risk of Incident Melanomas: Results of a Large Prospective Cohort Study. Arch Dermatol [Internet]. 2009 Aug

1 [cited 2017 Feb 9];145(8). Available from: http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2009.176

442. Ezzedine K, Latreille J, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Guinot C, et al. Incidence of skin cancers during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and mineral supplementation. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2010 Dec;46(18):3316–22.

443. Kirkpatrick CS, White E, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. II. Diet, alcohol, and obesity. Am J Epidemiol. 1994 May 1;139(9):869–80.

444. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, et al. Multivitamins in the Prevention of Cancer in Men: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. JAMA J Am Med Assoc. 2012 Nov 14;308(18):1871–80.

445. Favier J, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire Général des Aliments. Table de composition (General repertory of foods. Composition tables). Paris (France): Technique & Documentation, INRA, 1995 (in French).

446. Anses. Composition nutritionnelle des aliments TABLE Ciqual version 2013. https://pro.anses.fr/TableCIQUAL/index.htm 2017.

447. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. Int J Epidemiol. 1997;26 Suppl 1:S128-136.

448. Schaumberg DA, Frieling UM, Rifai N, Cook N. No effect of beta-carotene supplementation on risk of nonmelanoma skin cancer among men with low baseline plasma beta-carotene. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2004 Jun;13(6):1079–80.

449. Heinen MM, Hughes MC, Ibiebele TI, Marks GC, Green AC, van der Pols JC. Intake of antioxidant nutrients and the risk of skin cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2007 Dec;43(18):2707–16.

450. Stryker WS, Stampfer MJ, Stein EA, Kaplan L, Louis TA, Sober A, et al. Diet, plasma levels of beta-carotene and alpha-tocopherol, and risk of malignant melanoma. Am J Epidemiol. 1990 Apr;131(4):597–611.

451. McNaughton SA, Marks GC, Gaffney P, Williams G, Green AC. Antioxidants and basal cell carcinoma of the skin: a nested case-control study. Cancer Causes Control CCC. 2005 Jun;16(5):609–18.

452. Breslow RA, Alberg AJ, Helzlsouer KJ, Bush TL, Norkus EP, Morris JS, et al. Serological precursors of cancer: malignant melanoma, basal and squamous cell skin cancer, and prediagnostic levels of retinol, beta- carotene, lycopene, alpha-tocopherol, and selenium. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 1995 Dec;4(8):837–42.

453. Tangrea JA, Edwards BK, Taylor PR, Hartman AM, Peck GL, Salasche SJ, et al. Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial. Isotretinoin-Basal Cell Carcinoma Study Group. J Natl Cancer Inst. 1992 Mar 4;84(5):328–32.

454. Moon TE, Levine N, Cartmel B, Bangert JL, Rodney S, Dong Q, et al. Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 1997 Nov;6(11):949–56.

455. Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER, Strickland P, Grossman L. Vitamin supplementation and reduced risk of basal cell carcinoma. J Clin Epidemiol. 1994 Aug;47(8):829–36.

456. Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of women. Ann Epidemiol. 1992 May;2(3):231–9.

457. Karagas MR, Greenberg ER, Nierenberg D, Stukel TA, Morris JS, Stevens MM, et al. Risk of squamous cell carcinoma of the skin in relation to plasma selenium, alpha-tocopherol, beta-carotene, and retinol: a nested case-control study. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 1997 Jan;6(1):25–9.

458. McNaughton SA, Marks GC, Gaffney P, Williams G, Green AC. Antioxidants and basal cell carcinoma of the skin: a nested case-control study. Cancer Causes Control CCC. 2005 Jun;16(5):609–18.

459. Dam RM van, Huang Z, Giovannucci E, Rimm EB, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Diet and basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of men. Am J Clin Nutr. 2000 Jan 1;71(1):135–41.

460. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). Cancer Causes Control CCC. 2002 Apr;13(3):221–30.

461. Krinsky NI. Actions of carotenoids in biological systems. Annu Rev Nutr. 1993;13:561–87.

462. Heinen MM, Hughes MC, Ibiebele TI, Marks GC, Green AC, van der Pols JC. Intake of antioxidant nutrients and the risk of skin cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2007 Dec;43(18):2707–16.

463. Asgari MM, Chren M-M, Warton EM, Friedman GD, White E. Supplement use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2011 Dec;65(6):1145–51.

464. Hahm E, Jin D-H, Kang JS, Kim Y-I, Hong S-W, Lee SK, et al. The molecular mechanisms of vitamin C on cell cycle regulation in B16F10 murine melanoma. J Cell Biochem. 2007 Nov 1;102(4):1002–10.

465. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). Cancer Causes Control. 2002 Apr 1;13(3):221–30.

466. Comstock GW, Helzlsouer KJ, Bush TL. Prediagnostic serum levels of carotenoids and vitamin E as related to subsequent cancer in Washington County, Maryland. Am J Clin Nutr. 1991;53(1 Suppl):260S-264S.

467. Le Gal K, Ibrahim MX, Wiel C, Sayin VI, Akula MK, Karlsson C, et al. Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. Sci Transl Med. 2015 Oct 7;7(308):308re8.

468. Ottino P, Duncan JR. Effect of alpha-tocopherol succinate on free radical and lipid peroxidation levels in BL6 melanoma cells. Free Radic Biol Med. 1997;22(7):1145–51.

469. Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Iannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. J Am Acad Dermatol. 2008 Sep;59(3):418–25.

470. Lin J-Y, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. J Am Acad Dermatol. 2003 Jun;48(6):866–74.

471. Eberlein-König B, Ring J. Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. J Cosmet Dermatol. 2005 Jan;4(1):4–9.

472. Burns EM, Tober KL, Riggenbach JA, Kusewitt DF, Young GS, Oberyszyn TM. Differential effects of topical vitamin E and C E Ferulic® treatments on ultraviolet light B-induced cutaneous tumor development in Skh-1 mice. PloS One. 2013;8(5):e63809.

473. Chandel NS, Tuveson DA. The promise and perils of antioxidants for cancer patients. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):177–8.

474. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. J Cell Biol. 2011 Jul 11;194(1):7–15.

475. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. Nat Rev Drug Discov. 2013 Dec;12(12):931–47.

476. Dugo G, Giacomo AD. Citrus: The Genus Citrus. London ; New York: CRC Press; 2002. 656 p.

477. FAOSTAT. Production Crops. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available from: http://www.fao.org/economic/est/est-commodities/citrus-fruit/en/

478. Baghurst K. The Health Benefits of Citrus Fruits. 2003. (CSIRO Health Sciences & Nutrition).

479. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Int J Epidemiol. 2017 Jun 1;46(3):1029–56.

480. Silva LR da, Silva B. Natural Bioactive Compounds from Fruits and Vegetables as Health Promoters Part I. Bentham Science Publishers; 2016. 299 p.

481. Aruoma OI, Landes B, Ramful-Baboolall D, Bourdon E, Neergheen-Bhujun V, Wagner K-H, et al. Functional benefits of citrus fruits in the management of diabetes. Prev Med. 2012 May;54 Suppl:S12-16.

482. Cirmi S, Navarra M, Woodside JV, Cantwell MM. Citrus fruits intake and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. 2018;133:187–94.

483. Pavia M, Pileggi C, Nobile CGA, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr. 2006 May;83(5):1126–34.

484. Wang A, Zhu C, Fu L, Wan X, Yang X, Zhang H, et al. Citrus Fruit Intake Substantially Reduces the Risk of Esophageal Cancer: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. Medicine (Baltimore). 2015 Sep;94(39):e1390.

485. 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. 2015 Aug 10;33(23):2500–8.

486. Wu S, Cho E, Feskanich D, Li W-Q, Sun Q, Han J, et al. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. Carcinogenesis. 2015 Oct;36(10):1162–8.

487. Kitamura N, Kohtani S, Nakagaki R. Molecular aspects of furocoumarin reactions: Photophysics, photochemistry, photobiology, and structural analysis. J Photochem Photobiol C Photochem Rev. 2005 Oct 1;6(2):168–85.

488. SASAKI M, MEGURO F, KUMAZAWA E, FUJITA H, KAKISHIMA H, SAKATA T. Evidence for uptake of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen by cellular nuclei. Evid Uptake 8-Methoxypsoralen 5-Methoxypsoralen Cell Nucl. 1988;197(1):51–8.

489. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. N Engl J Med. 1974 Dec 5;291(23):1207–11.

490. Pathak MA, Fitzpatrick TB. The evolution of photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD. J Photochem Photobiol B. 1992 Jun 30;14(1–2):3–22.

491. Geskin L. ECP versus PUVA for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Skin Ther Lett. 2007 Jun;12(5):1–4.

492. Abramowitz AI, Resnik KS, Cohen KR. Margarita photodermatitis. N Engl J Med. 1993 Mar 25;328(12):891.

493. Robl M, Robl R, Marinoni LP, Abagge KT, Carvalho VO. Assemble the puzzle: bizarre-looking lesions. Arch Dis Child. 2013 Nov;98(11):915.

494. Calka O, Akdeniz N, Metin A, Behçet L. Phototoxic dermatitis due to Chenopodium album in a mother and son. Contact Dermatitis. 2005 Jul;53(1):58–60.

495. Sayre RM, Dowdy JC. The increase in melanoma: are dietary furocoumarins responsible? Med Hypotheses. 2008;70(4):855–9.

496. Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study. J Am Acad Dermatol. 2012 Apr 1;66(4):553–62.

497. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2012 May;26 Suppl 3:22–31.

498. Frenk E. Malignant Melanoma in a Patient with Severe Psoriasis Treated by Oral Methoxsalen Photochemotherapy. Dermatology. 1983;167(3):152–4.

499. Marx JL, Auerbach R, Possick P, Myrow R, Gladstein AH, Kopf AW. Malignant melanoma in situ in two patients treated with psoralens and ultraviolet A. J Am Acad Dermatol. 1983 Dec;9(6):904–11.

500. Stern RS, PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. J Am Acad Dermatol. 2001 May;44(5):755–61.

501. 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. 2015 Aug 10;33(23):2500–8.

502. Wu S, Cho E, Feskanich D, Li W-Q, Sun Q, Han J, et al. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. Carcinogenesis. 2015 Oct;36(10):1162–8.

503. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D, et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. Int J Epidemiol. 2008 Oct;37(5):1018–29.

504. Mullen MP, Pathak MA, West JD, Harrist TJ, Dall'Acqua F. Carcinogenic effects of monofunctional and bifunctional furocoumarins. Natl Cancer Inst Monogr. 1984 Dec;66:205–10.

505. Cartwright LE, Walter JF. Psoralen-containing sunscreen is tumorigenic in hairless mice. J Am Acad Dermatol. 1983 Jun;8(6):830–6.

506. Melough MM, Kim K, Cho E, Chun OK. Relationship between Furocoumarin Intake and Melanoma History among US Adults in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2012. Nutr Cancer. 2020;72(1):24–32.

507. Dunnick JK, Forbes PD, Eustis SL, Hardisty JF, Goodman DG. Tumors of the skin in the HRA/Skh mouse after treatment with 8-methoxypsoralen and UVA radiation. Fundam Appl Toxicol Off J Soc Toxicol. 1991 Jan;16(1):92–102.

508. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2012 May;26 Suppl 3:22–31.

509. Stern RS, PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. J Am Acad Dermatol. 2001 May;44(5):755–61.

510. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. J Natl Cancer Inst. 1998 Sep 2;90(17):1278–84.

511. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. Arch Dermatol. 1998 Dec;134(12):1582–5.

512. Ramamoorthy M, May A, Tadokoro T, Popuri V, Seidman MM, Croteau DL, et al. The RecQ helicase RECQL5 participates in psoralen-induced interstrand cross-link repair. Carcinogenesis. 2013 Oct;34(10):2218–30.

513. Laskin JD, Lee E, Yurkow EJ, Laskin DL, Gallo MA. A possible mechanism of psoralen phototoxicity not involving direct interaction with DNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 1985 Sep;82(18):6158–62.

514. Ortelli D, Edder P, Corvi C. Pesticide residues survey in citrus fruits. Food Addit Contam. 2005 May;22(5):423–8.

515. Dennis LK, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MCR. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural heath study. Environ Health Perspect. 2010 Jun;118(6):812–7.

516. Melough MM, Chun OK. Dietary furocoumarins and skin cancer: A review of current biological evidence. Food Chem Toxicol. 2018 Dec 1;122:163–71.

517. Chaudhary PR, Jayaprakasha GK, Patil BS. Ethylene degreening modulates health promoting phytochemicals in Rio Red grapefruit. Food Chem. 2015 Dec 1;188:77–83.

518. Chaudhary PR, Jayaprakasha GK, Porat R, Patil BS. Low temperature conditioning reduces chilling injury while maintaining quality and certain bioactive compounds of 'Star Ruby' grapefruit. Food Chem. 2014 Jun 15;153:243–9.

519. Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. Phytother Res PTR. 2015 Mar;29(3):323–31.

520. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Int J Epidemiol. 2017 Jun 1;46(3):1029–56.

521. Linseisen J, Rohrmann S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Vineis P, et al. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: updated information from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2007 Sep 1;121(5):1103–14.

522. Perez-Cornago A, Travis RC, Appleby PN, Tsilidis KK, Tjønneland A, Olsen A, et al. Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2017 Jul 15;141(2):287–97.

523. Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, Jenab M, Duell EJ, Agudo A, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a reanalysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. Int J Cancer. 2012 Dec 15;131(12):2910–9.

524. Bickers DR, Pathak MA. Psoralen pharmacology: Studies on metabolism and enzyme induction. Natl Cancer Inst Monogr. 1984;MONOGR. 66:77–84.

525. Lee SG, Kim K, Vance TM, Perkins C, Provatas A, Wu S, et al. Development of a comprehensive analytical method for furanocoumarins in grapefruit and their metabolites in plasma and urine using UPLC-MS/MS: a preliminary study. Int J Food Sci Nutr. 2016 Dec;67(8):881–7.

526. Melough MM, Vance TM, Lee SG, Provatas AA, Perkins CR, Qureshi AA, et al. Furocoumarin Kinetics in Plasma and Urine of Healthy Adults Following Consumption of Grapefruit (Citrus paradisi Macf.) and Grapefruit Juice. J Agric Food Chem. 2017;

527. Gu Y, Si D, Gao J, Zeng Y, Liu C. Simultaneous quantification of psoralen and isopsoralen in rat plasma by ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study after oral administration of Haigou Pill. J Chromatogr B. 2009 Oct 1;877(27):3137–43.

528. Luo Q, Wang C, Li J, Ma W, Bai Y, Ma L, et al. The pharmacokinetics and oral bioavailability studies of columbianetin in rats after oral and intravenous administration. J Ethnopharmacol. 2013 Oct 28;150(1):175–80.

529. Zhao A-H, Zhang Y-B, Yang X-W. Simultaneous determination and pharmacokinetics of sixteen Angelicae dahurica coumarins in vivo by LC-ESI-MS/MS following oral delivery in rats. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. 2016 Sep 15;23(10):1029–36.

530. Xie Y, Chen Y, Lin M, Wen J, Fan G, Wu Y. High-performance liquid chromatographic method for the determination and pharmacokinetic study of oxypeucedanin hydrate and byak-angelicin after oral administration of Angelica dahurica extracts in mongrel dog plasma. J Pharm Biomed Anal. 2007 May 9;44(1):166–72.

531. Zhao G, Peng C, Du W, Wang S. Pharmacokinetic study of eight coumarins of Radix Angelicae Dahuricae in rats by gas chromatography–mass spectrometry. Fitoterapia. 2013 Sep 1;89:250–6.

532. Scott BR, Pathak MA, Mohn GR. Molecular and genetic basis of furocoumarin reactions. Mutat Res. 1976;39(1):29–74.

533. Li Y, Duan J, Guo T, Xie W, Yan S, Li B, et al. In vivo pharmacokinetics comparisons of icariin, emodin and psoralen from Gan-kang granules and extracts of Herba Epimedii, Nepal dock root, Ficus hirta yahl. J Ethnopharmacol. 2009 Jul 30;124(3):522–9.

534. Bickers DR, Pathak MA. Psoralen pharmacology: Studies on metabolism and enzyme induction. Natl Cancer Inst Monogr. 1984;MONOGR. 66:77–84.

535. Derheimer FA, Hicks JK, Paulsen MT, Canman CE, Ljungman M. Psoralen-induced DNA interstrand cross-links block transcription and induce p53 in an ataxia-telangiectasia and rad3-related-dependent manner. Mol Pharmacol. 2009 Mar;75(3):599–607.

536. Wulf HC, Hart J. Distribution of tritium-labelled 8-methoxypsoralen in the rat, studied by whole body autoradiography. Acta Derm Venereol. 1979;59(2):97–103.

537. Bevilacqua R, Baccichetti F. Studies on 8-methoxypsoralen tolbutamide interactions. 2. Studies after U.V.-A irradiation in vitro and in vivo. Farm Soc Chim Ital 1989. 1991 Dec;46(12):1449–57.

538. Mays DC, Hecht SG, Unger SE, Pacula CM, Climie JM, Sharp DE, et al. Disposition of 8-methoxypsoralen in the rat. Induction of metabolism in vivo and in vitro and identification of urinary metabolites by thermospray mass spectrometry. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. 1987 Jun;15(3):318–28.

539. Lili W, Yehong S, Qi Y, Yan H, Jinhui Z, Yan L, et al. In vitro permeability analysis, pharmacokinetic and brain distribution study in mice of imperatorin, isoimperatorin and cnidilin in Radix Angelicae Dahuricae. Fitoterapia. 2013 Mar 1;85:144–53.

540. Koenigs LL, Trager WF. Mechanism-Based Inactivation of P450 2A6 by Furanocoumarins. Biochemistry. 1998 Jul 1;37(28):10047–61.

541. J C, L Z, L J, D L, Y P, J Z. Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 2B6 by isoimperatorin. Chem Biol Interact. 2014 Dec 11;226:23–9.

542. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, et al. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. 1997 Nov;25(11):1228–33.

543. Ji L, Lu D, Cao J, Zheng L, Peng Y, Zheng J. Psoralen, a mechanism-based inactivator of CYP2B6. Chem Biol Interact. 2015 Oct 5;240:346–52.

544. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. J Clin Invest. 1997 May 15;99(10):2545–53.

545. Muni IA, Schneider FH, Olsson III, King M. Absorption, distribution, and excretion of 8-methoxypsoralen in HRA/Skh mice. Natl Cancer Inst Monogr U S [Internet]. 1984 Dec 1 [cited 2020 Jun 30];66. Available from: https://www.osti.gov/biblio/5414391-absorption-distribution-excretion-methoxypsoralen-hra-skh-mice

546. John BA, Chasseaud LF, Wood SG, Forlot P. Metabolism of the anti-psoriatic agent 5-methoxypsoralen in humans: comparison with rat and dog. Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst. 1992 Nov;22(11):1339–51.

547. Gorgus E, Lohr C, Raquet N, Guth S, Schrenk D. Limettin and furocoumarins in beverages containing citrus juices or extracts. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 2010 Jan;48(1):93–8.

548. FAO. FAOSTAT, 2018; Citrus, http://faostat.fao.org/. Available from: http://www.fao.org/3/a-i8092e.pdf

549. Wagstaff DJ. Dietary exposure to furocoumarins. Regul Toxicol Pharmacol. 1991 Dec 1;14(3):261–72.

550. Guth S, Habermeyer M, Schrenk D, Eisenbrand G. Update of the toxicological assessment of furanocoumarins in foodstuffs (Update of the SKLM statement of 23/24 September 2004) – Opinion of the Senate Commission on Food Safety (SKLM) of the German Research Foundation (DFG). Mol Nutr Food Res. 55(5):807–10.

551. Prynne CJ, Paul AA, Mishra GD, Greenberg DC, Wadsworth MEJ. Changes in intake of key nutrients over 17 years during adult life of a British birth cohort. Br J Nutr. 2005 Sep;94(3):368–76.

552. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Intake of Alcohol and Alcoholic Beverages and the Risk of Basal Cell Carcinoma of the Skin. Cancer Epidemiol Prev Biomark. 2002 Oct 1;11(10):1119–22.

553. Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. J Natl Cancer Inst. 2009 Mar 4;101(5):296–305.

554. Rota M, Pasquali E, Bellocco R, Bagnardi V, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and cutaneous melanoma risk: a systematic review and dose-risk meta-analysis. Br J Dermatol. 2014 May;170(5):1021–8.

555. Yen H, Dhana A, Okhovat J-P, Qureshi A, Keum N, Cho E. Alcohol intake and risk of nonmelanoma skin cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. Br J Dermatol. 2017 Sep;177(3):696–707.

556. WHO | Global status report on alcohol and health 2014 [Internet]. WHO. [cited 2017 Apr 3]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/

557. Siiskonen S, Han J, Li T, Cho E, Nijsten T, Qureshi A. Alcohol intake is associated with increased risk of squamous cell carcinoma of the skin: three US prospective cohort studies. Nutr Cancer. 2016;68(4):545–53.

558. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Mabuchi K, Linet MS. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2003 Dec;12(12):1540–3.

559. Jensen A, Birch-Johansen F, Olesen AB, Christensen J, Tjønneland A, Kjær SK. Intake of alcohol may modify the risk for non-melanoma skin cancer: results of a large Danish prospective cohort study. J Invest Dermatol. 2012 Dec;132(12):2718–26.

560. Vlajinac HD, Adanja BJ, Lazar ZF, Bogavac AN, Bjekić MD, Marinkovic JM, et al. Risk factors for basal cell carcinoma. Acta Oncol Stockh Swed. 2000;39(5):611–6.

561. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. Arch Dermatol. 2001 Sep;137(9):1162–8.

562. Milán T, Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M. Lifestyle differences in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. Br J Dermatol. 2003 Jul;149(1):115–23.

563. Zhang Y, Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Leffell DJ, Bale AE, et al. Alcohol intake and early-onset basal cell carcinoma in a case-control study. Br J Dermatol. 2014 Dec;171(6):1451–7.

564. Atiş G, Altunay İK, Demirci GT, Aydin E, Mammadov D, Karsidag S. The most common skin cancers and the risk factors in geriatric patients: A hospital based-controlled study. J Exp Clin Med. 2016 Jan 8;32(4):0.

565. Naldi L, Gallus S, Tavani A, Imberti GL, La Vecchia C, Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology. Risk of melanoma and vitamin A, coffee and alcohol: a case-control study from Italy. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2004 Dec;13(6):503–8.

566. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. Br J Cancer. 2014 Jul 8;111(1):203–6.

567. Ansems TMR, van der Pols JC, Hughes MC, Ibiebele T, Marks GC, Green AC. Alcohol intake and risk of skin cancer: a prospective study. Eur J Clin Nutr. 2008 Feb;62(2):162–70.

568. Wu S, Li W-Q, Qureshi AA, Cho E. Alcohol consumption and risk of cutaneous basal cell carcinoma in women and men: 3 prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2015 Nov;102(5):1158–66.

569. Lachenmeier DW, Kanteres F, Rehm J. Carcinogenicity of acetaldehyde in alcoholic beverages: risk assessment outside ethanol metabolism. Addict Abingdon Engl. 2009 Apr;104(4):533–50.

570. Waldschmidt TJ, Cook RT, Kovacs EJ. Alcohol and inflammation and immune responses: summary of the 2006 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting. Alcohol Fayettev N. 2008 Mar;42(2):137–42.

571. Merimsky O, Inbar M. Alcohol intake-associated skin and mucosal cancer. Clin Dermatol. 1999 Aug;17(4):447–55.

572. Badgwell DB, Walker CM, Baker WT, Strickland FM. Ethanol and aloe emodin alter the p53 mutational spectrum in ultraviolet radiation-induced murine skin tumors. Mol Carcinog. 2004 Mar;39(3):127–38.

573. Lachenmeier DW, Sohnius E-M. The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 2008 Aug;46(8):2903–11.

574. Launoy G, Milan C, Day NE, Faivre J, Pienkowski P, Gignoux M. Oesophageal cancer in France: potential importance of hot alcoholic drinks. Int J Cancer. 1997 Jun 11;71(6):917–23.

575. Zhang H-M, Zhao L, Li H, Xu H, Chen W-W, Tao L. Research progress on the anticarcinogenic actions and mechanisms of ellagic acid. Cancer Biol Med. 2014 Jun;11(2):92–100.

576. Heinonen null, Lehtonen null, Hopia null. Antioxidant Activity of Berry and Fruit Wines and Liquors. J Agric Food Chem. 1998 Jan 19;46(1):25–31.

577. Wisco OJ, Sober AJ. Prognostic factors for melanoma. Dermatol Clin. 2012 Jul;30(3):469–85.

578. Green AC, Baade P, Coory M, Aitken JF, Smithers M. Population-based 20-year survival among people diagnosed with thin melanomas in Queensland, Australia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012 May 1;30(13):1462–7.

579. Baade PD, English DR, Youl PH, McPherson M, Elwood JM, Aitken JF. The relationship between melanoma thickness and time to diagnosis in a large population-based study. Arch Dermatol. 2006 Nov;142(11):1422–7.

580. Li W-Q, Cho E, Wu S, Li S, Matthews NH, Qureshi AA. Host Characteristics and Risk of Incident Melanoma by Breslow Thickness. Cancer Epidemiol Prev Biomark. 2019 Jan 1;28(1):217–24.

581. Noel SE, Stoneham ACS, Olsen CM, Rhodes LE, Green AC. Consumption of omega-3 fatty acids and the risk of skin cancers: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2014 Jul 1;135(1):149–56.

582. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. Biochem Soc Trans. 2017 Oct 15;45(5):1105–15.

583. Calder PC. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. J Nutr. 2012 Mar 1;142(3):592S-599S.

584. Huerta-Yépez S, Tirado-Rodriguez AB, Hankinson O. Role of diets rich in omega-3 and omega-6 in the development of cancer. Bol Med Hosp Infant Mex. 2016 Dec;73(6):446–56.

585. Serini S, Fasano E, Celleno L, Cittadini A, Calviello G. Potential of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in melanoma prevention. Nutr Rev. 2014 Apr;72(4):255–66.

586. Denkins Y, Kempf D, Ferniz M, Nileshwar S, Marchetti D. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cyclooxygenase-2 metabolism in brain-metastatic melanoma. J Lipid Res. 2005 Jun;46(6):1278–84.

587. Reich R, Royce L, Martin GR. Eicosapentaenoic acid reduces the invasive and metastatic activities of malignant tumor cells. Biochem Biophys Res Commun. 1989 Apr 28;160(2):559–64.

588. Serini S, Zinzi A, Ottes Vasconcelos R, Fasano E, Riillo MG, Celleno L, et al. Role of β-catenin signaling in the anti-invasive effect of the omega-3 fatty acid DHA in human melanoma cells. J Dermatol Sci. 2016 Nov;84(2):149–59.

589. Yin X, Yu X-W, Zhu P, Zhang Y-M, Zhang X-H, Wang F, et al. Endogenously synthesized n-3 fatty acids in fat-1 transgenic mice prevent melanoma progression by increasing E-cadherin expression and inhibiting β-catenin signaling. Mol Med Rep. 2016 Oct;14(4):3476–84.

590. Salem ML, Kishihara K, Abe K, Matsuzaki G, Nomoto K. N-3 polyunsaturated fatty acids accentuate B16 melanoma growth and metastasis through suppression of tumoricidal function of T cells and macrophages. Anticancer Res. 2000 Oct;20(5A):3195–203.

591. Sertznig P, Dunlop T, Seifert M, Tilgen W, Reichrath J. Cross-talk between vitamin D receptor (VDR)- and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-signaling in melanoma cells. Anticancer Res. 2009 Sep;29(9):3647–58.

592. Livingstone KM, McNaughton SA. Dietary patterns by reduced rank regression are associated with obesity and hypertension in Australian adults. Br J Nutr. 2017;117(2):248–59.

593. Green AC, Hughes MCB, Schuckmann LA von, Khosrotehrani K, Smithers BM. Clustering of prevention behaviours in patients with high-risk primary melanoma. Psychooncology. 2018;27(5):1442–9.

594. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. An approach to construct simplified measures of dietary patterns from exploratory factor analysis. Br J Nutr. 2003 Mar;89(3):409–19.

595. Simopoulos AP. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. Nutrients. 2016 Mar 2;8(3):128.

596. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. 2002 Oct;56(8):365–79.

597. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. Open Heart. 2018;5(2):e000946.

598. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2019 May 11;393(10184):1958–72.

599. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Al Rahmoun M, Savoye I, Mancini FR, Trichopoulou A, et al. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. Am J Clin Nutr. 2019 Aug 5;

600. Meyer BJ. Australians are not Meeting the Recommended Intakes for Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids: Results of an Analysis from the 2011-2012 National Nutrition and Physical Activity Survey. Nutrients. 2016 Feb 24;8(3):111.

601. Heart Foundation Australia. Omega-3 fatty acid: the importance of fat in a healthy diet. Available from: https://www.heartfoundation.org.au/news/omega-3-fatty-acid-the-importance-of-fat-in-a-healthy-diet2015.

602. International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Recommendations for dietary intake of polyunsaturated fatty acids in healthy adults, June 2004. Available from: https://www.issfal.org/statement-32004.

603. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré J-F, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer. 2009 Mar 1;45(4):634–41.

604. Liang G, Nan H, Qureshi AA, Han J. Pre-Diagnostic Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Non-Melanoma Skin Cancer in Women. PLOS ONE. 2012 avr;7(4):e35211.

605. van der Pols JC, Russell A, Bauer U, Neale RE, Kimlin MG, Green AC. Vitamin D Status and Skin Cancer Risk Independent of Time Outdoors: 11-Year Prospective Study in an Australian Community. J Invest Dermatol. 2013 Mar 1;133(3):637–41.

606. Tang JY, Parimi N, Wu A, John Boscardin W, Shikany JM, Chren M-M, et al. Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. Cancer Causes Control. 2010 Mar 1;21(3):387–91.

607. Vinceti M, Malagoli C, Fiorentini C, Longo C, Crespi CM, Albertini G, et al. Inverse Association Between Dietary Vitamin D and Risk of Cutaneous Melanoma in a Northern Italy Population. Nutr Cancer. 2011 May 1;63(4):506–13.

608. Asgari MM, Tang J, Warton ME, Chren M-M, Quesenberry CP, Bikle D, et al. Association of Prediagnostic Serum Vitamin D Levels with the Development of Basal Cell Carcinoma. J Invest Dermatol. 2010 May 1;130(5):1438–43.

609. Eide MJ, Johnson DA, Jacobsen GR, Krajenta RJ, Rao DS, Lim HW, et al. Vitamin D and Nonmelanoma Skin Cancer in a Health Maintenance Organization Cohort. Arch Dermatol. 2011 Dec 1;147(12):1379–84.

610. Caini S, Boniol M, Tosti G, Magi S, Medri M, Stanganelli I, et al. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: A comprehensive review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2014 Oct 1;50(15):2649–58.

611. Skaaby T, Husemoen LLN, Thuesen BH, Pisinger C, Jørgensen T, Roswall N, et al. Prospective population-based study of the association between serum 25-hydroxyvitamin-D levels and the incidence of specific types of cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2014 Jul;23(7):1220–9.

612. Kwon GP, Gamba CS, Stefanick ML, Swetter SM, Li S, Shi RZ, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D levels and cutaneous melanoma: A nested case-control study of the Women's Health Initiative Observation Study. J Am Acad Dermatol. 2018 Jul;79(1):145–7.

613. Vojdeman FJ, Madsen CM, Frederiksen K, Durup D, Olsen A, Hansen L, et al. Vitamin D levels and cancer incidence in 217,244 individuals from primary health care in Denmark. Int J Cancer. 2019 Jul 15;145(2):338–46.

614. Park SM, Li T, Wu S, Li W-Q, Qureshi AA, Cho E. Vitamin D Intake and Risk of Skin Cancer in US Women and Men. PloS One. 2016;11(8):e0160308.

615. Tang JY, Fu T, Leblanc E, Manson JE, Feldman D, Linos E, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of nonmelanoma and melanoma skin cancer: post hoc analyses of the women's health initiative randomized controlled trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011 Aug 1;29(22):3078–84.

616. Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. A Cohort Study of Vitamin D Intake and Melanoma Risk. J Invest Dermatol. 2009 Jul 1;129(7):1675–80.

617. Weinstock MA, Stampfer MJ, Lew RA, Willett WC, Sober AJ. Case-Control Study of Melanoma and Dietary Vitamin D: Implications for Advocacy of Sun Protection and Sunscreen Use. J Invest Dermatol. 1992 May 1;98(5):809–11.

618. Tang JY, Fu T, Leblanc E, Manson JE, Feldman D, Linos E, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of nonmelanoma and melanoma skin cancer: post hoc analyses of the women's health initiative randomized controlled trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011 Aug 1;29(22):3078–84.

619. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ. 2009 Jul 21;339:b2535.

620. Christensen E. Quality of reporting of meta-analyses: the QUOROM statement. Will it help? J Hepatol. 2001 Feb 1;34(2):342–5.

621. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct 12;355:i4919.

622. Wong G, Lim WH, Lewis J, Craig JC, Turner R, Zhu K, et al. Vitamin D and cancer mortality in elderly women. BMC Cancer. 2015 Mar 8;15(1):106.

623. Touvier M, Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2011 May;20(5):1003–16.

624. Major JM, Kiruthu C, Weinstein SJ, Horst RL, Snyder K, Virtamo J, et al. Pre-Diagnostic Circulating Vitamin D and Risk of Melanoma in Men. PLOS ONE. 2012 avr;7(4):e35112.

625. Afzal S, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Non-Melanoma and Melanoma Skin Cancer: A Prospective Cohort Study. J Invest Dermatol. 2013 Mar 1;133(3):629–36.

626. Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, Chang Y-M, Beswick S, Kukalizch K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case–control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. Eur J Cancer. 2009 Dec 1;45(18):3271–81.

627. Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, Geisel J, Pföhler C, Schadendorf D, et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. Anticancer Res. 2009 Sep;29(9):3669–74.

628. Cattaruzza MS, Pisani D, Fidanza L, Gandini S, Marmo G, Narcisi A, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum levels and melanoma risk: a case-control study and evidence synthesis of clinical epidemiological studies. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2019;28(3):203–11.

629. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. Science. 1979 Dec 7;206(4423):1188–90.

630. Spina CS, Tangpricha V, Uskokovic M, Adorinic L, Maehr H, Holick MF. Vitamin D and Cancer. Anticancer Res. 2006 Jul 1;26(4A):2515–24.

631. Dam RM van, Huang Z, Giovannucci E, Rimm EB, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Diet and basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of men. Am J Clin Nutr. 2000 Jan 1;71(1):135–41.

632. Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of women. Ann Epidemiol. 1992 May;2(3):231–9.

633. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang Y-M, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels Are Associated With Breslow Thickness at Presentation and Survival From Melanoma. J Clin Oncol. 2009 Sep 21;27(32):5439–44.

634. Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266–81.

635. Lugg ST, Howells PA, Thickett DR. Optimal Vitamin D Supplementation Levels for Cardiovascular Disease Protection. Dis Markers [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 1];2015. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578836/

636. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating Levels of 25Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012 Nov 1;5(6):819–29.

637. Wang H, Chen W, Li D, Yin X, Zhang X, Olsen N, et al. Vitamin D and Chronic Diseases. Aging Dis. 2017 May 2;8(3):346–53.

638. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. J Autoimmun. 2017 Dec;85:78–97.

639. Song Q, Tong S. Suppressive effects of ultraviolet radiation on the immune system. Environ Health. 2008;8(2):42–57.

640. Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. Stem Cells Int. 2016;2016:7370642.

641. Moan JE, Baturaite Z, Dahlback A, Porojnicu AC. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. Adv Exp Med Biol. 2014;810:359–74.

642. Cooke MS, Mistry N, Ladapo A, Herbert KE, Lunec J. Immunochemical quantitation of UV-induced oxidative and dimeric DNA damage to human keratinocytes. Free Radic Res. 2000 Oct;33(4):369–81.

643. Maccubbin AE, Przybyszewski J, Evans MS, Budzinski EE, Patrzyc HB, Kulesz-Martin M, et al. DNA damage in UVB-irradiated keratinocytes. Carcinogenesis. 1995 Jul;16(7):1659–60.

644. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, Lin A, McKenna GJ, Baden HP, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 Nov 15;88(22):10124–8.

645. Mizoue T. Ecological study of solar radiation and cancer mortality in Japan. Health Phys. 2004 Nov;87(5):532–8.

646. Neale RE, Youlden DR, Krnjacki L, Kimlin MG, van der Pols JC. Latitude Variation in Pancreatic Cancer Mortality in Australia. Pancreas. 2009 May;38(4):387–390.

647. Grant WB. The role of geographical ecological studies in identifying diseases linked to UVB exposure and/or vitamin D. Dermatoendocrinol. 2016 Dec;8(1):e1137400.

648. Moukayed M, Grant WB. The roles of UVB and vitamin D in reducing risk of cancer incidence and mortality: A review of the epidemiology, clinical trials, and mechanisms. Rev Endocr Metab Disord. 2017;18(2):167–82.

649. Holick CN, Stanford JL, Kwon EM, Ostrander EA, Nejentsev S, Peters U. Comprehensive association analysis of the vitamin D pathway genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2007 Oct;16(10):1990–9.

650. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2007 Dec;16(12):2566–71.

651. Orlow I, Reiner AS, Thomas NE, Roy P, Kanetsky PA, Luo L, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and survival in patients with cutaneous melanoma: a population-based study. Carcinogenesis. 2016 Jan;37(1):30–8.

652. Cauci S, Maione V, Buligan C, Linussio M, Serraino D, Stinco G. BsmI (rs1544410) and FokI (rs2228570) vitamin D receptor polymorphisms, smoking, and body mass index as risk factors of cutaneous malignant melanoma in northeast Italy. Cancer Biol Med. 2017 Aug;14(3):302–18.

653. 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. 2009 Mar;45(4):634–41.

654. Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, Chang Y-M, Beswick S, Kukalizch K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2009 Dec;45(18):3271–81.

655. Mocellin S, Nitti D. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer. 2008 Nov 1;113(9):2398–407.

656. Liyanage UE, Law MH, Barrett JH, Iles MM, MacGregor S. Is there a causal relationship between vitamin D and melanoma risk? A Mendelian randomization study. Br J Dermatol. 2020;182(1):97–103.

657. Cottingham KL, Karimi R, Gruber JF, Zens MS, Sayarath V, Folt CL, et al. Diet and toenail arsenic concentrations in a New Hampshire population with arsenic-containing water. Nutr J. 2013 Nov 16;12(1):149.

658. deCastro BR, Caldwell KL, Jones RL, Blount BC, Pan Y, Ward C, et al. Dietary sources of methylated arsenic species in urine of the United States population, NHANES 2003-2010. PloS One. 2014;9(9):e108098.

659. Hunt KM, Srivastava RK, Elmets CA, Athar M. The mechanistic basis of arsenicosis: pathogenesis of skin cancer. Cancer Lett. 2014 Nov 28;354(2):211–9.

660. Pi J, He Y, Bortner C, Huang J, Liu J, Zhou T, et al. Low level, long-term inorganic arsenite exposure causes generalized resistance to apoptosis in cultured human keratinocytes: potential role in skin co-carcinogenesis. Int J Cancer. 2005 Aug 10;116(1):20–6.

661. Surdu S, Fitzgerald EF, Bloom MS, Boscoe FP, Carpenter DO, Haase RF, et al. Occupational exposure to arsenic and risk of nonmelanoma skin cancer in a multinational European study. Int J Cancer. 2013 Nov;133(9):2182–91.

662. Leonardi G, Vahter M, Clemens F, Goessler W, Gurzau E, Hemminki K, et al. Inorganic arsenic and basal cell carcinoma in areas of Hungary, Romania, and Slovakia: a case-control study. Environ Health Perspect. 2012 May;120(5):721–6.

663. Tsai T-Y, Kuo C-Y, Huang Y-C. The association between serum vitamin D level and risk and prognosis of melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. [cited 2020 Mar 11];n/a(n/a). Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16189

664. Lim A, Shayan R, Varigos G. High serum vitamin D level correlates with better prognostic indicators in primary melanoma: A pilot study. Australas J Dermatol. 2018 Aug;59(3):182–7.

665. Porojnicu AC, Dahlback A, Moan J. Sun exposure and cancer survival in Norway: changes in the risk of death with season of diagnosis and latitude. Adv Exp Med Biol. 2008;624:43–54.

666. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. J Natl Cancer Inst. 2005 Feb 2;97(3):195–9.

667. Rosso S, Sera F, Segnan N, Zanetti R. Sun exposure prior to diagnosis is associated with improved survival in melanoma patients: results from a long-term follow-up study of Italian patients. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2008 Jun;44(9):1275–81.

668. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat Rev Cancer. 2014 May;14(5):342–57.

669. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 5;98(7):451–9.

670. Darvin ME, Patzelt A, Knorr F, Blume-Peytavi U, Sterry W, Lademann J. One-year study on the variation of carotenoid antioxidant substances in living human skin: influence of dietary supplementation and stress factors. J Biomed Opt. 2008 Aug;13(4):044028.

671. Gambichler T, Bindsteiner M, Höxtermann S, Kreuter A. Serum 25-hydroxyvitamin D serum levels in a large German cohort of patients with melanoma. Br J Dermatol. 2013 Mar;168(3):625–8.

672. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang Y-M, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5439–44.

673. Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, Geisel J, Pföhler C, Schadendorf D, et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. Anticancer Res. 2009 Sep;29(9):3669–74.

674. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 5;98(7):451–9.

675. Ng K, Wolpin BM, Meyerhardt JA, Wu K, Chan AT, Hollis BW, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and survival in patients with colorectal cancer. Br J Cancer. 2009 Sep 15;101(6):916–23.

université PARIS-SACLAY

ECOLE DOCTORALE N°570
santé publique (EDSP)

Titre : Etude des associations entre facteurs nutritionnels et risque de cancers cutanés dans les cohortes E3N et EPIC

Mots clés : agrumes ; alcool ; cancers cutanés ; cohorte prospective ; compléments alimentaires en antioxydants ; méta-analyse ; profils alimentaires ; régime méditerranéen ; vitamine D

Résumé : Les cancers cutanés sont les néoplasmes les plus fréquents chez les populations de type Caucasien et leur incidence est en constante augmentation. L'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV) est le seul facteur environnemental reconnu comme cause avérée de cancer de la peau et actuellement le seul pour lequel une prévention est possible. Cependant, il apparait de plus en plus probable que certains facteurs nutritionnels, notamment les antioxydants, pourraient empêcher les effets néfastes de l'exposition aux UV et ainsi potentiellement représenter des agents de chimio-prévention des cancers cutanés. Il a également été suggéré que certains groupes d'aliments, tels que les agrumes, les compléments alimentaires, les acides gras, la vitamine D et l'alcool pouvaient être associés à un risque accru de cancers cutanés. Cependant, les études menées jusqu'à présent n'ont pas permis d'émettre de conclusion claire : peu d'études prospectives avec un échantillon suffisamment important et disposant de données sur l'exposition solaire sont disponibles. Il est donc nécessaire de faire progresser nos connaissances dans ce domaine afin de mieux cibler les campagnes de prévention des cancers cutanés.

L'objectif principal de cette thèse était d'explorer les relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés. Les données utilisées dans ce projet incluent les données de la cohorte E3N, incluant près de 100 000 femmes françaises suivies depuis 1990, les données de la cohorte EPIC, incluant près de 520 000 participants issus de 10 pays européens, et les données du PMP, une étude prospective incluant 700 patients australiens atteints de mélanome suivis depuis 2014.

De plus, les données de la littérature sur les liens entre vitamine D et cancer de la peau ont été résumées et poolées dans une revue systématique et une méta-analyse.

Nos résultats suggèrent que l'adhésion au régime méditerranéen est associée à un risque plus faible de cancers cutanés, plus particulièrement de mélanome et de carcinome baso-cellulaire ; en revanche la prise de compléments alimentaires en bêta-carotène, vitamine A ou E était associée à un risque accru de carcinomes cutanés. De plus, nous avons observé que les consommations d'agrumes ou d'alcool étaient associées à un risque plus élevé de cancers cutanés. Par ailleurs, nos résultats suggèrent qu'une forte consommation d'un régime « riche en viande, poisson et graisses » est associée à l'épaisseur du mélanome. Enfin, les résultats de notre méta-analyse suggèrent que les taux circulants élevés de vitamine D sont associés à un risque accru de mélanome et de carcinomes cutanés.

Les travaux de cette thèse ont mis en lumière des relations complexes entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés. Par ailleurs, ils soulèvent plusieurs questions qu'il serait envisageable d'approfondir dans d'autres études. Si ces résultats sont répliqués, ils pourraient, à terme, avoir un impact sur les stratégies de prévention des cancers cutanés.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France

Title : Associations between nutritional factors and skin cancer risk in the E3N and EPIC cohorts

Keywords : alcohol ; antioxidant dietary supplements ; citrus ; dietary patterns ; Mediterranean diet ; meta-analysis ; prospective cohort ; skin cancer ; vitamin D

Abstract : Skin cancers are the most frequent neoplasms in Caucasian populations and their incidence has been constantly rising. Ultraviolet (UV) radiation exposure is the only environmental risk factor recognized as a cause of skin cancer and the only factor for which prevention is possible. However, it appears increasingly likely that several nutritional factors, particularly antioxidants, could counteract the negative effects of UV exposure and thus potentially represent chemo-preventive agents for skin cancer. It has also been suggested that several food groups, such as citrus, dietary supplements, vitamin D, fatty acids, and alcohol, could be associated with skin cancer risk. However, investigations to date did not allow to draw clear conclusions; few prospective data are indeed available within a sufficiently large sample and with available sun exposure data. It is thus crucial to advance our knowledge in this field in order to target skin cancer prevention campaigns more precisely.

The objective of this doctoral project was to study the relationships between nutritional factors and skin cancer risk. To achieve our objective, we used data from E3N, a prospective cohort of ~100,000 French women followed since 1990, data from EPIC, a prospective cohort involving ~520,000 participants who have been followed-up in 23 centers from 10 European countries, and data from PMP, a prospective study of ~700 melanoma patients diagnosed in Queensland, Australia between 2010 and 2014. Additionally, data from the literature were summarized and pooled in a systematic review and meta-analysis.

Our results suggest that adherence to the Mediterranean diet is associated with a lower skin cancer risk in women, particularly melanoma and basal-cell carcinoma. Intake of supplements in beta-carotene, vitamin A or E was associated with an increased keratinocyte cancer risk in women. In addition, we found positive linear relationships between citrus intake and skin cancer risk, which were mostly driven by associations with keratinocyte cancers, and between alcohol consumption and overall skin cancer risk. However, our results also suggest that people with high meat, fish, and fat intakes, who thus consumed relatively high levels of omega-3 and high omega-6 fatty acid intakes, are more likely to be diagnosed with thick than thin melanomas. In the meta-analysis, we found positive associations between serum 25(OH)D levels and melanoma and keratinocyte cancer risks.

This project highlighted complex relationships between nutritional factors and the risk of skin cancers. It also raised several questions that could be considered for further study. If replicated and confirmed in future research, these findings may ultimately have important implications in skin cancer prevention.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France