



**HAL**  
open science

## Expositions médicamenteuses et risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N

Marie Al Rahmoun

► **To cite this version:**

Marie Al Rahmoun. Expositions médicamenteuses et risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N. Cancer. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASR002 . tel-03968924

**HAL Id: tel-03968924**

**<https://theses.hal.science/tel-03968924>**

Submitted on 2 Feb 2023

**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.

Expositions médicamenteuses et risque de  
cancers cutanés dans la cohorte E3N  
*Exposure to drugs and skin cancer risk  
in the E3N prospective cohort*

**Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay**

École doctorale n°570 : Santé Publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat : Santé Publique - Épidémiologie  
Graduate School : Santé Publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP (université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm)** sous la direction de **Marina KVASKOFF**, chargée de recherche, le co-encadrement d'**Agnès FOURNIER**, ingénieure de recherche

**Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 31 janvier 2022, par**

**Marie AL RAHMOUN**

**Composition du Jury**

<b>Antoine PARIENTE</b> PU-PH, Université de Bordeaux	Président
<b>Agnès SOMMET</b> PU-PH, Université Toulouse III-Paul Sabatier	Rapporteuse & Examinatrice
<b>Emmanuel OGER</b> PU-PH, Université de Rennes 1	Rapporteur & Examineur
<b>Khaled EZZEDINE</b> PU-PH, Université Paris-Est Créteil	Examineur
<b>Agnès FOURNIER</b> IR, Université Paris-Saclay (INSERM U1018)	Examinatrice
<b>Marina KVASKOFF</b> CR, Université Paris-Saclay (INSERM U1018)	Directrice de thèse

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'École des hautes études en santé publique (EHESP), financée par l'Institut National du Cancer (INCa\_13539) ,et réalisée au sein de l'équipe « Exposome et Hérité » du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), INSERM U1018 :

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

## Avant-propos

Les cancers cutanés sont les néoplasmes les plus fréquents chez les populations de type Caucasiens. Parmi ceux-ci, le mélanome ne représente que 4% des cancers cutanés, mais il est responsable de 80% des décès en raison de son évolution rapide et de sa capacité à métastaser. Si les carcinomes cutanés (basocellulaire (CBC) et spinocellulaire (CSC)), qui représentent 90% des cancers cutanés, sont globalement de bon pronostic, leur traitement a un impact important sur la qualité de vie des patients et engendre des coûts considérables pour la société. Certains facteurs de risque sont bien établis pour les cancers cutanés, tels que l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV), une pigmentation claire, des antécédents familiaux de cancer cutané, certains facteurs génétiques, et pour le mélanome, le nombre de nævi. L'immunosuppression est également un facteur de risque avéré : le risque de cancers cutanés est accru chez les receveurs de transplantation d'organes. Outre ces facteurs connus, la recherche s'est élargie à l'exploration d'autres expositions potentiellement associées au risque de cancers cutanés. Parmi ces expositions, plusieurs études se sont penchées sur l'impact potentiel de l'exposition aux médicaments. L'étude des expositions médicamenteuses est particulièrement pertinente étant donné la prévalence élevée de leur utilisation dans la population et les mécanismes ciblés de certaines molécules ou leur potentiel effet photosensibilisant.

Les études pharmaco-épidémiologiques évaluant l'association entre la prise de certaines classes de médicaments largement utilisées et le risque de cancers cutanés restent relativement peu nombreuses, et leurs résultats jusqu'à présent sont hétérogènes. Les études portant sur ce thème ont principalement concerné trois grandes classes de médicaments : les statines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antihypertenseurs.

L'objectif principal de ce projet doctoral est d'étudier les relations entre l'exposition à ces trois classes de médicaments et les risques des différents types de cancers cutanés. L'hypothèse sous-jacente est que ces médicaments ayant un potentiel effet photosensibilisant, leur utilisation pourrait être associée positivement au risque de cancers cutanés. Néanmoins, d'autres propriétés (comme un effet anti-inflammatoire) pourraient jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancers cutanés.

Le projet a été conduit au sein de la cohorte prospective E3N (Étude Epidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale), incluant près de 100 000 femmes françaises suivies depuis 1990.

Ce manuscrit est composé de 6 chapitres. Après une introduction décrivant le contexte du projet et une présentation de ses objectifs (Chapitre I), un chapitre détaille les bases de données et les méthodes utilisées (Chapitre II). Les trois chapitres suivants sont dédiés aux objectifs spécifiques de ce projet doctoral, et correspondent aux relations entre les risques de mélanome cutané, de carcinome basocellulaire ou de carcinome spinocellulaire et la prise de statines (Chapitre III), la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens systémiques (Chapitre IV), et la prise d'antihypertenseurs (Chapitre V). L'ensemble des résultats sont synthétisés et discutés dans le (Chapitre VI).

## Résumé

**Titre :** Expositions médicamenteuses et risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N

**Mots clés :** pharmaco-épidémiologie, cohorte prospective, statines, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antihypertenseurs, cancers cutanés

**Résumé :** Les cancers cutanés sont les néoplasmes les plus fréquents en France et leur incidence est en constante augmentation. L'exposition solaire est actuellement le seul facteur de risque pour lequel une prévention est possible. Plusieurs études ont suggéré que l'exposition à certains médicaments était associée au risque de cancers cutanés, soit en augmentant ce risque, via un effet photosensibilisant par exemple, soit en le diminuant, via un effet anti-inflammatoire pour certaines molécules. Cependant, les études pharmaco-épidémiologiques évaluant les liens entre médicaments et risque de cancers cutanés restent relativement peu nombreuses, avec des résultats souvent contradictoires. En outre, très peu ont inclus des données sur l'exposition solaire ou le phénotype pigmentaire des participants, qui sont pourtant des facteurs de risque importants et sont essentiels pour évaluer un éventuel rôle du caractère photosensibilisant des médicaments étudiés. Enfin, peu d'études ont évalué le risque en fonction de la dose ou la durée des traitements.

L'objectif de cette thèse était d'explorer les relations entre plusieurs classes de médicaments largement utilisées en France et dans le monde (statines, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), antihypertenseurs) et le risque de cancers cutanés dans la cohorte prospective E3N (Étude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN)), qui suit

98 995 femmes françaises nées entre 1925 et 1950 depuis 1990. Dans cette cohorte, les données de remboursement de médicaments ont été fournies par la MGEN depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004. Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen de modèles à risques proportionnels de Cox.

Nos résultats suggèrent des associations modestes entre la prise de certaines classes de médicaments et le risque de cancers cutanés, avec notamment une association inverse entre l'utilisation de statines et le risque de carcinome basocellulaire (CBC), et une association positive entre la prise d'AINS hors aspirine et le risque de mélanome, tandis qu'il n'y avait pas d'association globale entre prise d'antihypertenseurs et risque de cancers cutanés. Cependant, nous avons observé diverses associations différentielles selon l'exposition résidentielle aux UV, le phénotype pigmentaire ou les classes de certains grands types de médicaments.

Ces résultats suggèrent des relations complexes entre expositions médicamenteuses et risque de cancers cutanés, qui pourraient refléter un rôle contradictoire de certains mécanismes impliqués tels que photosensibilisation et inflammation.

## Abstract

**Title:** Exposure to drugs and skin cancer risk in the E3N prospective cohort

**Keywords:** pharmacoepidemiology, prospective cohort, statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensive drugs, skin cancers

**Abstract:** Skin cancers are the most common neoplasms in France and their incidence is constantly increasing. Solar exposure is currently the only risk factor for which prevention is possible. Several studies have suggested that exposure to certain drugs is associated with the risk of skin cancer, either by increasing this risk, for example through a photosensitizing effect, or by decreasing it, e.g. via an anti-inflammatory effect. However, pharmacoepidemiological studies evaluating the relation between drugs and the risk of skin cancers remain relatively scarce, with often contradictory results. In addition, very few included data on participants' exposure to the sun or their pigmentary phenotype, which are important risk factors that are essential to assess a possible role of the photosensitizing nature of the drugs under study. Finally, few studies have evaluated the risks according to the dose or duration of treatments.

The aim of this doctoral project was to study the relationships between exposure to different drugs widely used in France and worldwide (statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antihypertensive drugs) and the risk of skin cancer in E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN)), a prospective cohort study including

98,995 women insured by a national health plan covering teachers and coworkers (MGEN), born between 1925 and 1950 and followed since 1990. In this cohort, healthcare reimbursement data have been provided by the MGEN since January 1, 2004. Statistical analyses were performed using Cox proportional hazards models.

Our results suggest modest global associations between the use of certain drug classes and the risk of skin cancers, with in particular an inverse association between statin use and basal cell carcinoma (BCC) risk, and a positive association between NSAID use other than aspirin and melanoma risk, while no global association between antihypertensive drugs and skin cancer risk was found. However, we observed various differential associations according to residential UV exposure, pigmentary traits or classes of certain major types of drugs.

These results suggest complex relationships between exposures to drugs and skin cancer risk, which may reflect antagonism of certain mechanisms involved such as photosensitivity and inflammation.

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Marina Kvaskoff et ma co-directrice de thèse, Agnès Fournier. Merci à vous deux de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce projet. Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir conseillée, de m'avoir encouragée. Marina, merci pour ton enthousiasme, ton énergie contagieuse et ta sérénité en toutes circonstances. Merci Agnès, pour ton expertise sur les traitements médicamenteux et tes précieux conseils méthodologiques, pour ta patience et tes encouragements. Merci à vous deux pour votre grande disponibilité et pour votre soutien jusqu'à la toute fin. J'ai beaucoup appris grâce à vous deux ces trois dernières années, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Je vous souhaite énormément de bonheur.

J'exprime également ma plus vive reconnaissance aux membres de mon jury d'avoir accepté de juger ce travail doctoral à l'aune de leurs disciplines complémentaires : Agnès Sommet et Emmanuel Oger en qualité de rapporteurs ; et Khaled Ezzedine en tant qu'examinateur. J'adresse également des remerciements chaleureux à Antoine Pariente qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Ce travail a été effectué au sein de l'ED (570) de l'Université Paris Saclay, et je souhaite remercier l'Institut National du cancer qui a financé ce doctorat. Je me permets une mention spéciale à l'égard de Jean Bouyer, Florence Ménégaux, Fabienne Renoirt et Lucie Penda : merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Je suis évidemment redevable également au directeur de l'équipe Exposome et Hérité, Gianluca Severi, qui m'a accueillie dans la famille E3N.

Un grand merci à Mahmoud Zureik d'avoir été mon tuteur pendant mon doctorat.

Je tiens ensuite à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce travail, notamment Amandine Gelot pour m'avoir aidée dans la compréhension des données et avoir répondu à mes nombreuses questions, et l'ensemble de mes co-auteurs pour avoir contribué à l'amélioration de la qualité de ces travaux. Merci également à Iris Cervenka de m'avoir encadrée lors de mon stage de Master. Je tiens par ailleurs à exprimer ma gratitude à tous les responsables de données de l'équipe, et à Pascale, Sabine et Dalila qui m'ont accompagnée sur le plan administratif. Merci à Sofiane pour son aide logistique et informatique. Merci à Marie, Lyan et Rafika pour les discussions et moments partagés lors de la pause déjeuner.

Mes sincères remerciements vont aussi à chacun des membres de l'équipe E3N, qui apportent joie et chaleur au sous-sol de l'Espace Maurice Tubiana. Merci en particulier à tous ceux qui ont partagé mon bureau au cours de ces trois années, pour la bonne humeur, les nombreuses discussions scientifiques et culturelles, et l'entraide : Iris, Yahya et Thibault. Merci aux membres du Comité de vie d'équipe pour les très nombreuses célébrations. Merci à Doua pour avoir partagé et échangé sur les hauts et les bas du doctorat.



Je profite également de cette section pour adresser un grand merci à mes proches : mes parents, mon frère et ma sœur qui me soutiennent dans les moments difficiles, croient en moi, me poussent à toujours viser plus haut, et par-dessus tout souhaitent mon bonheur.

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

## Valorisation scientifique

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

**Al Rahmoun M**, Ghasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M\*, Fournier A\*. Statin Use and Skin Cancer Risk: A Prospective Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology* **2021** (in press) (\* co-derniers auteurs)

### Articles soumis pour publication en lien avec le travail doctoral

**Al Rahmoun M**, Ghasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M\*, Fournier A\*. Use of Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Skin Cancer Risk (\* co-derniers auteurs)

### Articles en préparation en lien avec le travail doctoral

**Al Rahmoun M**, Ghasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M\*, Fournier A\*. Antihypertensive Drug Use and Skin Cancer Risk (\* co-derniers auteurs)

### Autres publications

1. Cervenka I\*, **Al Rahmoun M\***, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Premenopausal use of progestogens and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 2020;189(4):314–329. (\***Co-premiers auteurs**)
2. Cervenka I, **Al Rahmoun M**, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Postmenopausal hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *Int. J. Cancer*. 2019;145(7):1754–1767.
3. Cervenka I, **Al Rahmoun M**, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Fertility drugs and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *European Journal of Cancer Prevention*. 2020;29(2):182-185.
4. Cervenka I, **Al Rahmoun M**, Mahamat-Saleh Y,... Kvaskoff M. Exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer*. 2020; 146(12):3267-3280.
5. Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, **Al-Rahmoun M**, et al. Citrus intake and risk of skin cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort (EPIC). *European Journal of Epidemiology*. 2020;35(11):1057-1067.
6. 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;110(4):993-1002.
7. Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Cervenka I, **Al Rahmoun M**, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, & Kvaskoff M. Intake of Antioxidant Supplements and Risk of Keratinocytes Cancers in Women: A Prospective Cohort Study. *Current Developments in Nutrition* 2020; 4(Suppl 2):335.
8. Cairat M, **Al Rahmoun M**, Gunter MJ, Severi G, Dossus L, Fournier A. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk in a prospective cohort of postmenopausal women. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):118.
9. Cairat M, **Al Rahmoun M**, Gunter MJ, Severi G, Dossus L, Fournier A. Antiplatelet Drug Use and Breast Cancer Risk in a Prospective Cohort of Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers*

Prev. 2021;30(4):643-652.

10. Cairat M, **Al Rahmoun M**, Gunter MJ, Heudel PE, Severi G, Dossus L, Fournier A. Use of systemic glucocorticoids and risk of breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *BMC Med.* 2021;19(1):186.

11. Ghiasvand R, Berge LAM, Andreassen BK, Green AC, **Al Rahmoun M**, Fournier A, Kvaskoff M, Veierød MB, Robsahm TE. Statin use and risk of cutaneous melanoma: A nationwide nested case-control study (*soumis au Journal of Investigative Dermatology*)

### Communications scientifiques sous forme de présentation orale

- Rencontres doctorales de l'Institut national du cancer (INCa) (château Saint-Just dans l'Oise, France), 25 novembre 2021

**Al Rahmoun M**, Ghiasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M, Fournier A. Statin Use and Skin Cancer Risk: A Prospective Cohort Study

**Al Rahmoun M**, Ghiasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M, Fournier A. Use of Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Skin Cancer Risk

**Al Rahmoun M**, Ghiasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M, Fournier A. Antihypertensive Drug Use and Skin Cancer Risk

- Rencontres scientifiques du réseau doctoral de santé publique (EHESP) (Rennes, France), 10 juin 2021

**Al Rahmoun M**, Ghiasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M, Fournier A. Statin Use and Skin Cancer Risk: A Prospective Cohort Study

- Rencontres doctorales de l'Institut national du cancer (INCa) (virtuel), 17 novembre 2020

Présentation de l'avancée du projet de thèse

### Communications scientifiques sous forme de poster

- International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) annual meeting (Seattle, États-Unis) 23 -25 août 2021 (ICPE 2021 All Access Virtual)

**Al Rahmoun M**, Ghiasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M, Fournier A. Use of Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Skin Cancer Risk (Spotlight poster)

- Society for Epidemiologic Research (SER) annual meeting (San Diego, États-Unis) 22 – 25 juin 2021 (virtual)

**Al Rahmoun M**, Ghiasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M, Fournier A. Use of Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Skin Cancer Risk

- International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) mid-year meeting (Orlando, États-Unis) avril 2020 reporté au 16-17 septembre 2020 (ICPE 2020 All Access Virtual)

**Al Rahmoun M**, Ghiasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M, Fournier A. Statin Use and Skin Cancer Risk: A Prospective Cohort Study

### **Vulgarisation**

Rédaction d'une brève « Prise de statines et risque de cancers cutanés » :

- pour le fil d'infos des Sciences de la Vie de l'Université Paris-Saclay : <https://sco.lt/4vvazo>
- pour le site de l'équipe Exposome et Hérité (E3N) : <https://www.e3n.fr/les-statines-et-le-risque-de-cancers-cutanes>

### **Activités d'enseignement pendant le doctorat**

Chargée de TD en Épidémiologie quantitative et chargée de TP en Introduction à la statistique avec R, Master 1 « Santé Publique » à la Faculté de Médecine de l'Université de Paris-Sud, Paris-Saclay (64 h d'enseignement par an (2019-2021))

## Table des matières

Avant-propos .....	3
Résumé.....	5
Abstract.....	6
Remerciements .....	7
Valorisation scientifique .....	9
Articles publiés ou acceptés pour publication en lien avec le travail doctoral .....	9
Articles soumis pour publication en lien avec le travail doctoral .....	9
Articles en préparation en lien avec le travail doctoral .....	9
Autres publications.....	9
Communications scientifiques sous forme de présentation orale .....	10
Communications scientifiques sous forme de poster .....	10
Vulgarisation .....	11
Activités d'enseignement pendant le doctorat .....	11
Table des matières.....	12
Liste des tableaux.....	16
Liste des figures.....	18
Liste des annexes .....	20
Liste des abréviations.....	21
Chapitre I : INTRODUCTION .....	22
I.1 La peau .....	22
I.1.1 Structure et fonctions de la peau.....	22
I.1.2 Mélanogenèse et pigmentation de la peau.....	24
I.1.3 Généralités sur les cancers cutanés.....	29
I.1.4 Le processus de carcinogénèse .....	30
I.2 Le mélanome cutané .....	40
I.2.1 Présentation clinique .....	40
I.2.2 Site anatomique.....	41
I.2.3 Types histologiques .....	41
I.2.4 Pronostic et classifications.....	43
I.2.5 Prise en charge.....	48
I.2.6 Epidémiologie du mélanome.....	50
I.3 Les carcinomes cutanés.....	60
I.3.1 Carcinomes basocellulaires .....	60
I.3.2 Carcinomes spinocellulaires.....	63
I.3.3 Prise en charge.....	65
I.3.4 Epidémiologie des carcinomes cutanés .....	66

I.4 Facteurs de risque des cancers cutanés .....	70
I.4.1 Facteurs de risque établis.....	70
I.4.2 Autres facteurs explorés .....	77
I.4.3 Prévention .....	78
I.5 Expositions médicamenteuses et cancers cutanés .....	81
I.5.1 Médicaments photosensibilisants et cancers cutanés.....	81
I.5.2 Statines et cancers cutanés .....	86
I.5.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....	90
I.5.4 Antihypertenseurs.....	93
I.5.5 Statines, AINS, hypertenseurs et risques de cancers cutanés : limites des données épidémiologiques disponibles.....	97
I.6 Résumé.....	99
I.7 Objectifs du travail de thèse.....	100
Chapitre II : MATERIEL ET METHODES .....	101
II.1 La cohorte prospective E3N .....	101
II.1.1 Description de la cohorte E3N .....	101
II.1.2 Recueil des données E3N .....	102
II.1.3 Identification des cas de cancers cutanés incidents .....	104
II.1.4 Prise de statines, AINS et antihypertenseurs .....	105
II.1.5 Covariables .....	105
II.2 Analyses statistiques.....	110
II.2.1 Analyses descriptives .....	110
II.2.2 Mesures d'association .....	110
II.2.3 Plan d'analyses statistiques .....	116
Chapitre III : STATINES.....	118
III.1 Contexte .....	118
III.2 Matériel et méthodes.....	119
III.2.1 Données utilisées.....	119
III.2.2 Population d'étude et suivi .....	122
III.2.3 Analyses statistiques .....	122
III.3 Résultats .....	124
III.3.1 Analyses descriptives.....	124
III.3.2 Statines et risque de cancers cutanés .....	127
III.4 Discussion .....	140
III.4.1 Prise de statines et mélanome : nos résultats et la littérature.....	140
III.4.2 Prise de statines et carcinomes cutanés : nos résultats et la littérature.....	140
III.4.3 Interprétation et hypothèses mécanistiques.....	141
III.4.4 Forces et limites .....	142

III.5 Conclusion.....	143
Chapitre IV : ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS .....	144
IV.1 Contexte .....	144
IV.2 Matériel et méthodes .....	146
IV.2.1 Données utilisées .....	146
IV.2.2 Population d'étude et suivi.....	149
IV.2.3 Analyses statistiques .....	149
IV.3 Résultats .....	150
IV.3.1 Analyses descriptives.....	150
IV.3.2 AINS et risque de cancers cutanés .....	153
IV.4 Discussion .....	161
IV.4.1 Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et mélanome : nos résultats et la littérature.....	162
IV.4.2 Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et carcinomes cutanés : nos résultats et la littérature.....	162
IV.4.3 Discussion et hypothèses.....	163
IV.4.4 Forces et limites .....	164
IV.5 Conclusion.....	164
Chapitre V : ANTIHYPERTENSEURS .....	166
V.1 Contexte.....	166
V.2 Matériel et méthodes.....	170
V.2.1 Données utilisées.....	170
V.2.2 Population d'étude et suivi .....	175
V.2.3 Analyses statistiques.....	175
V.3 Résultats.....	177
V.3.1 Analyses descriptives.....	177
V.3.2 Antihypertenseurs et risque de cancers cutanés .....	180
V.4 Discussion.....	188
V.4.1 Prise d'antihypertenseurs et mélanome : nos résultats et la littérature .....	188
V.4.2 Prise d'antihypertenseurs et carcinomes cutanés : nos résultats et la littérature .	189
V.4.3 Interprétation et hypothèses mécanistiques.....	190
V.4.4 Forces et limites.....	191
V.5 Conclusion .....	191
Chapitre VI : SYNTHÈSE ET CONCLUSION .....	193
VI.1 Synthèse des résultats et discussion.....	193
VI.1.1 Statines et cancers cutanés .....	193
VI.1.2 AINS systémiques et cancers cutanés.....	193
VI.1.3 Antihypertenseurs et cancers cutanés .....	193
VI.1.4 Discussion générale .....	195

VI.2 Forces et limites.....	197
VI.3 Perspectives de recherche.....	200
VI.4 Implications en termes de santé publique .....	204
VI.5 Conclusion.....	206
Annexes.....	207
Références.....	238



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Épaisseur des mélanomes étudiés par Breslow et pronostic associé .....	44
<b>Tableau 2.</b> Codes topographiques des tumeurs de la peau selon la CIM-O-3 .....	47
<b>Tableau 3.</b> Codes morphologiques des mélanomes cutanés selon la CIM-O-3 .....	47
<b>Tableau 4.</b> Code de comportement évolutif selon la CIM-O-3 .....	48
<b>Tableau 5.</b> Facteurs pronostiques du CBC.....	63
<b>Tableau 6.</b> Facteurs pronostiques du CSC.....	65
<b>Tableau 7.</b> Évolution de l'incidence des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires entre 1983 et 2002, selon le sexe (données du registre des cancers du Doubs, taux standardisés sur la population mondiale / 100 000 ha/an) .....	69
<b>Tableau 8.</b> Associations entre certains facteurs phénotypiques et le risque de mélanome, résultats d'une méta-analyse à partir d'études publiées (Gandini et al. 2005) .....	71
<b>Tableau 9.</b> Liste des 393 médicaments potentiellement photosensibilisants d'après Hofmann et Weber, 2020 (26).....	83
<b>Tableau 10.</b> Les classes d'AINS selon leur structure chimique .....	91
<b>Tableau 11.</b> Les classes d'AINS selon leur sélectivité.....	91
<b>Tableau 12.</b> Caractéristiques des molécules de statines utilisées par les femmes de la cohorte E3N.....	120
<b>Tableau 13.</b> Caractéristiques <sup>1</sup> des participantes de l'étude selon l'exposition aux statines à la fin du suivi, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014 .....	125
<b>Tableau 14.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et les facteurs d'ajustements du Modèle 2 et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014.....	128
<b>Tableau 15.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, avec ajustements supplémentaires au Modèle 2, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014 .....	129
<b>Tableau 16.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre différentes caractéristiques de la prise de statines et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014 .....	130
<b>Tableau 17.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les analyses d'interaction avec la prise de statines dans la relation au risque de mélanome, CBC et CSC, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014 .....	132
<b>Tableau 18.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% associés à l'exposition aux statines vs. la non exposition pour le risque de mélanome, dans des strates combinant l'exposition résidentielle aux UV à l'inclusion et les caractéristiques du profil pigmentaire, et selon la dose moyenne journalière, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014 .....	134
<b>Tableau 19.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014.....	135
<b>Tableau 20.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et le risque de CBC, selon sa localisation, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014.....	136
<b>Tableau 21.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et les risques de cancers cutanés, avec une exposition décalée de 2 ans, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014.....	136
<b>Tableau 22.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, approche « new user design », cohorte E3N (n=48 933), 2006-2014.....	139
<b>Tableau 23.</b> Caractéristiques des AINS consommés par les participantes de la cohorte E3N considérés dans la présente étude pour définir l'exposition.....	146
<b>Tableau 24.</b> Caractéristiques <sup>1</sup> des participantes de l'étude selon l'exposition aux AINS à la fin du suivi, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014 .....	151
<b>Tableau 25.</b> Fréquence d'exposition aux différents AINS systémiques dans la population d'étude au cours	

du suivi, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	153
<b>Tableau 26.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise d’AINS et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, avec ajustements supplémentaires au Modèle 2, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	154
<b>Tableau 27.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise d’AINS et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	155
<b>Tableau 28.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre l’exposition (vs. la non-exposition) aux molécules d’AINS les plus utilisées et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, Modèle 2, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	157
<b>Tableau 29.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les analyses d’interaction avec la prise d’AINS dans la relation au mélanome, au CBC et au CSC, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	158
<b>Tableau 30.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre l’exposition aux AINS et les risques de cancers cutanés, selon la localisation et/ou le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	159
<b>Tableau 31.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre l’exposition aux AINS et les risques de cancers cutanés, en excluant les cas de cancers cutanés non confirmés, cohorte E3N (n=61 680), 2004-2014.....	160
<b>Tableau 32.</b> Codes ATC des molécules d’antihypertenseurs considérées dans l’étude.....	170
<b>Tableau 33.</b> Caractéristiques <sup>1</sup> des participantes de l’étude selon l’exposition aux antihypertenseurs à la fin du suivi, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	177
<b>Tableau 34.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise d’antihypertenseurs et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	181
<b>Tableau 35.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise d’antihypertenseurs et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, avec ajustements supplémentaires au Modèle 2, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	182
<b>Tableau 36.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les analyses d’interaction avec la prise d’antihypertenseurs dans la relation au mélanome, au CBC et au CSC, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	184
<b>Tableau 37.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre l’exposition aux antihypertenseurs et les risques de cancers cutanés, selon la localisation et/ou le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	185
<b>Tableau 38.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% associés à l’exposition aux différentes classes d’antihypertenseurs (seuls ou en associations) vs. la non exposition pour le risque de mélanome, de CBC et de CSC dans les différentes strates de couleur de cheveux, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014.....	187
<b>Tableau 39.</b> Associations statistiquement significatives mises en évidence dans les 3 études explorant l’association entre la prise de statines, d’AINS ou d’antihypertenseurs et le risque de différents types de cancers cutanés chez les femmes de la cohorte E3N.....	194
<b>Tableau 40.</b> Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% dans différentes strates de phénotype pigmentaire et d’exposition solaire résidentielle pour les analyses d’interaction avec la prise de statines, d’AINS et d’antihypertenseurs dans la relation au mélanome, cohorte E3N, 2004-2014.....	196

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Structure de la peau .....	22
<b>Figure 2.</b> Les populations cellulaires de l'épiderme .....	23
<b>Figure 3.</b> Transfert des mélanosomes depuis les mélanocytes vers les kératinocytes .....	24
<b>Figure 4.</b> Les étapes de la synthèse de la mélanine .....	25
<b>Figure 5.</b> Classification de la pigmentation de la peau : (a) classification Fitzpatrick, (b) classification basée sur l'Angle de Typologie Individuel (ATI), (c) teneur en mélanine dans les coupes de peau colorées par Fontana-Masson classées selon leur ATI, (d) teneur en eumélanine (PTCA) et en phéomélanine (TTCA et 4-AHP) dans chaque groupe de couleur de peau défini par l'ATI, (e) Modèles 3D de mélanosomes isolés dans la peau foncée et groupés dans la peau claire .....	27
<b>Figure 6.</b> Quantités d'eumélanine et de phéomélanine présentes dans les épidermes de différents phototypes .....	28
<b>Figure 7.</b> Les principaux types de cancers cutanés .....	29
<b>Figure 8.</b> Représentation schématique du développement tumoral avec les composants stromaux contribuant à la progression et l'invasion (CAF : fibroblastes associés au cancer, ECM : matrice extracellulaire).....	30
<b>Figure 9.</b> Les gènes et voies impliquées dans la mutation pathogénique du mélanome .....	32
<b>Figure 10.</b> Spectre électromagnétique.....	33
<b>Figure 11.</b> Effets des UV sur la peau.....	34
<b>Figure 12.</b> Les mécanismes de phototoxicité et de photoallergie .....	36
<b>Figure 13.</b> Effets tissulaires des UV .....	37
<b>Figure 14.</b> Mécanismes biologiques des effets des UV sur la peau .....	38
<b>Figure 15.</b> La règle « ABCDE » utilisée pour aider au diagnostic clinique du mélanome .....	40
<b>Figure 16.</b> Les quatre types principaux de mélanome .....	41
<b>Figure 17.</b> Le développement du mélanome en un ou deux temps .....	43
<b>Figure 18.</b> Classification TNM du mélanome cutané et correspondance avec le stade .....	46
<b>Figure 19.</b> Prise en charge du mélanome cutané.....	49
<b>Figure 20.</b> Taux d'incidence du mélanome cutané en 2020 pour 100 000 habitants, standardisé sur l'âge (population mondiale en référence) .....	50
<b>Figure 21.</b> Taux d'incidence du mélanome standardisés sur l'âge dans le monde en 2020.....	51
<b>Figure 22.</b> Incidence du mélanome (pour 100 000 habitants) standardisée sur l'âge de la population mondiale, en 2020.....	52
<b>Figure 23.</b> Évolution des taux d'incidence standardisés sur l'âge selon le sexe de 1970 à 2007 (la population de référence est la population mondiale).....	53
<b>Figure 24.</b> Évolution de l'incidence standardisée du mélanome dans huit pays industrialisés de 1982 à 2015 .....	53
<b>Figure 25.</b> Taux de mortalité par mélanome cutané en 2020 pour 100 000 habitants, standardisé sur l'âge (population mondiale en référence) .....	54
<b>Figure 26.</b> Taux de mortalité du mélanome standardisés sur l'âge dans le monde en 2020 .....	55
<b>Figure 27.</b> Incidence et mortalité par mélanome cutané par âge et par sexe en France en 2018 .....	57
<b>Figure 28.</b> Evolution du taux d'incidence du mélanome cutané par âge et par sexe en France entre 1990 et 2018.....	58
<b>Figure 29.</b> Taux de mortalité standardisé sur la population mondiale par mélanome à l'échelle départementale en France (2011-2013) .....	59
<b>Figure 30.</b> Evolution du taux de mortalité (standardisé monde) par mélanome cutané en France entre 1990 et 2018.....	59
<b>Figure 31.</b> Carcinome basocellulaire .....	61
<b>Figure 32.</b> Carcinome spinocellulaire .....	63
<b>Figure 33.</b> L'incidence du carcinome basocellulaire (CBC), standardisée sur l'âge de la population mondiale, chez les hommes européens au cours du temps .....	67
<b>Figure 34.</b> L'incidence du carcinome spinocellulaire (CSC), standardisée sur l'âge de la population mondiale, chez les hommes européens au cours du temps .....	68

<b>Figure 35.</b> Modèle des mécanismes divergents pour le développement du mélanome.....	76
<b>Figure 36.</b> Campagne d'information 2018 pour sensibiliser aux gestes de prévention solaire et se protéger contre les cancers cutanés (Institut national du cancer et Santé Publique France) .....	79
<b>Figure 37.</b> Recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour le choix d'un produit solaire selon la peau et la destination de la personne (sur le site Vidal, mise à jour en mai 2021) .....	80
<b>Figure 38.</b> Mécanisme d'action des statines .....	87
<b>Figure 39.</b> Les structures chimiques de molécules de statines .....	88
<b>Figure 40.</b> Mécanisme d'action des AINS sur le métabolisme de l'acide arachidonique.....	92
<b>Figure 41.</b> Sites d'action des antihypertenseurs .....	94
<b>Figure 42.</b> Chronologie des questionnaires E3N et données recueillies .....	103
<b>Figure 43.</b> Dose journalière moyenne de rayonnement solaire perçu au printemps et en été par département français (kJ/m <sup>2</sup> /jour).....	106
<b>Figure 44.</b> Exemples de questions sur les antécédents médicaux dans les questionnaires de la cohorte E3N .....	110
<b>Figure 45.</b> Exposition dépendante du temps .....	113

## Liste des annexes

- Annexe 1.** Principales caractéristiques et résultats des études observationnelles ayant évalué la relation entre prise de statines et risque de cancers cutanés, carcinomes cutanés, mélanomes, CBC, et/ou CSC... 208
- Annexe 2.** Principales caractéristiques et résultats des études observationnelles ayant évalué la relation entre prise d'AINS et risque de cancers cutanés, carcinomes cutanés, mélanomes, CBC, et/ou CSC..... 214
- Annexe 3.** Principales caractéristiques et résultats des études observationnelles ayant évalué la relation entre prise d'antihypertenseurs (AHT) et risque de cancers cutanés, carcinomes cutanés, mélanomes, CBC, et/ou CSC, avec au moins 30 cas du cancer considéré..... 223
- Annexe 4.** Article sur la prise de statines et le risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N publié dans Journal of Investigative dermatology : « Statin Use and Skin Cancer Risk : A Prospective Cohort Study ».. 230

## Liste des abréviations

$\alpha$ -MSH :  *$\alpha$ -melanocyte-stimulating-hormone*  
ACTH : adrénocorticotropine  
ADN : acide désoxyribonucléique  
ALM : *Acral-Lentiginous Melanoma* ou mélanome acro-lentigineux  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ARAI : antagonistes de l'angiotensine II  
BB : bêtabloquants  
BRAF : *B-rapid accelerated fibrosarcoma*  
CBC : carcinome basocellulaire  
CESP : Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations  
CIM : classification internationale des maladies  
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer  
CSC : carcinome épidermoïde ou spinocellulaire  
DIU : diurétiques  
E3N : étude épidémiologique auprès de femmes de l'éducation nationale  
HR : *Hazard Ratio* ou rapport des risques instantanés  
HTA : hypertension artérielle  
ICa : inhibiteurs calciques  
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion  
IMC : indice de masse corporelle  
INCa : Institut national du cancer  
LMM : *Lentigo Maligna Melanoma* ou mélanome sur lentigo malin  
MGEN : Mutuelle générale de l'éducation nationale  
NM : *Nodular Melanoma* ou mélanome nodulaire  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
OR : Odds-Ratio  
SSM : *Superficial Spreading Melanoma* ou mélanome à extension superficielle  
UV : ultraviolet

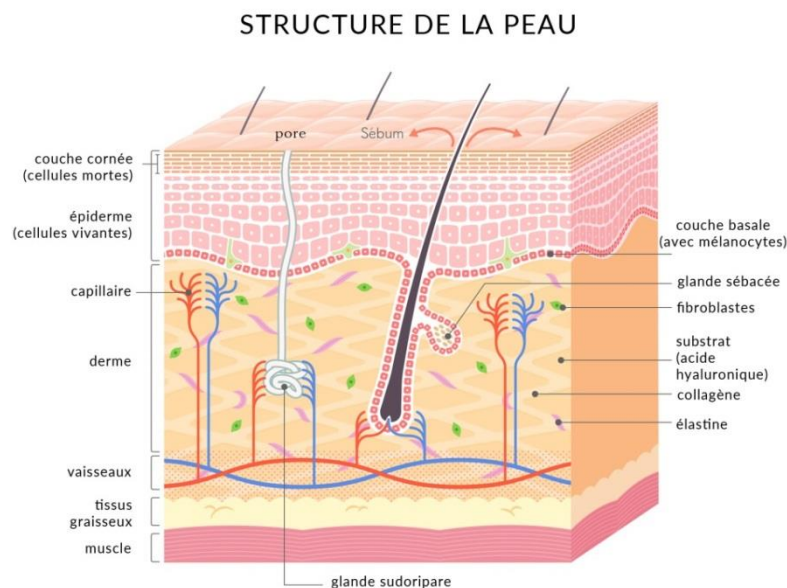
# Chapitre I : INTRODUCTION

## I.1 La peau

### I.1.1 Structure et fonctions de la peau

La peau est un organe couvrant le corps ; elle est considérée comme le plus grand organe humain. La surface qu'elle couvre varie, selon la taille de l'individu, entre 1,5 et 2 m<sup>2</sup>. Son poids varie aussi selon la morphologie de celui-ci, entre 4 et 10 kg et peut atteindre 20 kg (environ 16% du poids total du corps). Elle est couverte d'un manteau acide (film cutané) qui lui procure un pH moyen de 5,5. Elle a une fonction barrière permettant de protéger le corps humain contre les blessures physiques, thermiques et chimiques, les radiations ainsi que les agents pathogènes. Elle joue également un rôle dans la régulation thermique, le maintien de l'équilibre des fluides, la synthèse de différentes hormones (dont la vitamine D), et l'immunité, sans oublier sa fonction sensorielle et psychosociale (1).

La peau est constituée de trois couches : l'épiderme (la plus en surface), le derme et l'hypoderme (**Figure 1**).

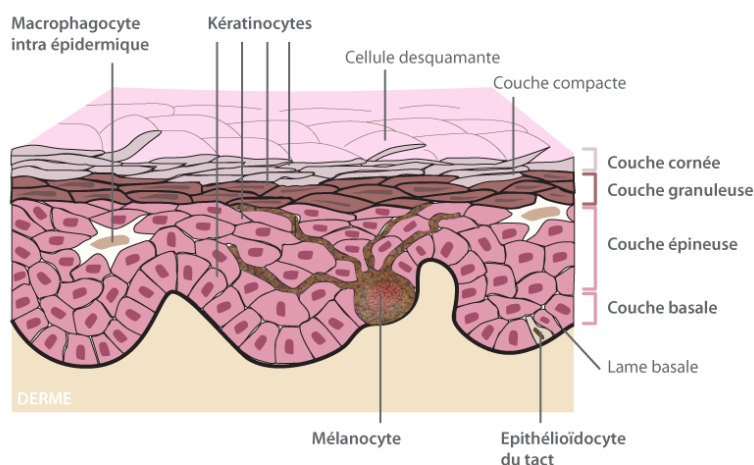


**Figure 1.** Structure de la peau

Source : <https://natstory-cosmetiques.fr/le-collagene/>

L'épiderme (**Figure 2**) est un épithélium squameux stratifié, composé de quatre principaux types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les macrophagocytes (cellules de Langerhans) et les épithélioïdocytes du tact (cellules de Merkel). Les mélanocytes sont des cellules qui pigmentent la peau humaine et la protègent des rayonnements ultra-violetts en fabriquant la mélanine. Les kératinocytes représentent envi-

ron 85-90% des cellules de l'épiderme et des phanères (cheveux, poils et ongles). Ces cellules produisent une protéine fibreuse et insoluble dans l'eau appelée kératine qui assure à la peau une fonction d'imperméabilité et de protection extérieure. Les cellules de Langerhans jouent un rôle de sentinelles immunitaires en fixant des antigènes étrangers de l'épiderme pour ensuite les présenter aux lymphocytes. Quant aux cellules de Merkel, cellules du système neuroendocrinien diffus connectées aux terminaisons d'une fibre sensorielle et formant avec quelques kératinocytes un complexe de Merkel, il s'agit de mécanorécepteurs à bas seuil s'adaptant lentement à la pression sur la peau, jouant un rôle dans la perception du toucher (transmettant des informations sur la forme et la texture des objets) (2). L'épiderme est constitué de 5 couches : de la plus superficielle à la plus profonde, la couche cornée (le stratum corneum), la couche claire (le stratum lucidum), la couche granuleuse (le stratum granulosum), la couche épineuse (le stratum spinosum) et la couche basale (le stratum basale, également appelé couche germinative), qui comporte des cellules en mitose (**Figure 2**). L'épiderme étant à la surface de la peau, il agit comme une barrière physique empêchant l'entrée dans le corps de certains organismes et certaines substances ; il empêche également la perte d'eau.



Les quatre populations cellulaires de l'épiderme

**Figure 2.** Les populations cellulaires de l'épiderme

Source : <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>

Le **derme** est un tissu conjonctif irrigué par le sang et composé du derme papillaire (la couche fine et superficielle) et du derme profond ou réticulaire (constituant les 4/5 de la hauteur du derme). Le derme contient des fibroblastes, cellules participant à la synthèse de macromolécules, telles que fibres de collagène et élastine qui procurent à la peau de la souplesse et de l'élasticité (**Figure 1**). Le collagène et l'élastine se trouvent dans une sorte de substrat formé d'acide hyaluronique et de protéines (glycosaminoglycanes, protéogly-



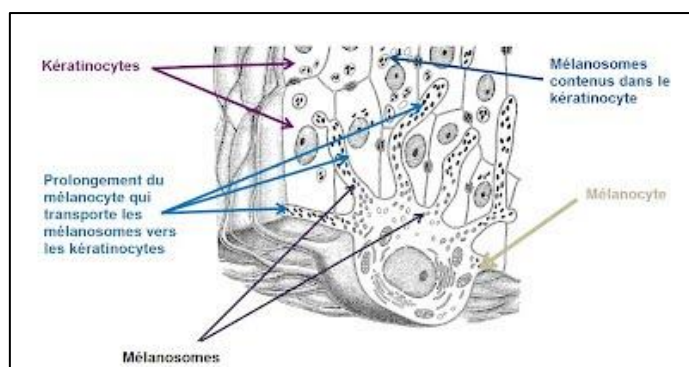
canes, glycoprotéines,...) retenant l'eau dans le derme. Le derme contient également des cellules immunitaires telles que les macrophages et mastocytes, de nombreuses fibres nerveuses, et les glandes sudoripares. Il permet l'hydratation de la peau ainsi que la nutrition de l'épiderme par diffusion, la thermorégulation, la cicatrisation et l'élimination par la sueur d'éléments toxiques (tels que l'urée). Son épaisseur varie selon les différents sites du corps et peut atteindre 1 à 3 millimètres (2).

Enfin, l'**hypoderme** est un tissu conjonctif vascularisé composé de lobules adipeux plus ou moins nombreux selon la région corporelle. Il permet la thermorégulation et procure une protection mécanique.

### I.1.2 Mélanogenèse et pigmentation de la peau

Les **mélanocytes** sont des cellules dendritiques responsables de la pigmentation de la peau. Ils se situent principalement au niveau de la couche basale de l'épiderme et dans les follicules pileux. On en retrouve également au niveau de l'oreille interne, de l'œil et des méninges. Ils font partie, après les kératinocytes, d'une des plus grandes populations cellulaires de l'épiderme.

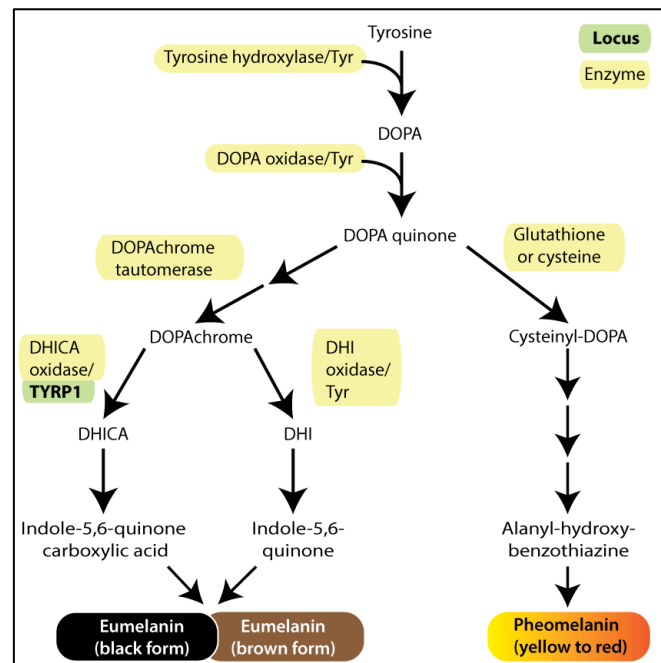
La fonction principale des mélanocytes est la **mélanogenèse**. La mélanogenèse est le processus de synthèse de la **mélanine**, le pigment naturel de la peau, qui joue un rôle de photo-protection cutanée en constituant un filtre solaire protégeant l'ADN (acide désoxyribonucléique) des cellules et en neutralisant les radicaux libres induits par les rayonnements ultraviolets (UV) (3). La mélanine est synthétisée dans des organites intracellulaires spécifiques des mélanocytes, appelés mélanosomes. La pigmentation de l'épiderme est assurée par le transfert des mélanosomes chargés de mélanine des mélanocytes aux kératinocytes environnants (**Figure 3**). Un mélanocyte interagit avec environ 36 kératinocytes, formant une unité épidermique de mélanisation (4). Si les kératinocytes ont une capacité de régénération élevée, celle des mélanocytes est faible. La survie des mélanocytes est essentielle pour éviter les tumeurs cutanées compte tenu de leur rôle essentiel dans la protection contre les effets nocifs des rayonnements UV.



**Figure 3.** Transfert des mélanosomes depuis les mélanocytes vers les kératinocytes

Source : <https://sites.google.com/site/tpehomochromie/iii-l-homochromie-saisonniere/a-l-origine-de-la-coloration-des-pois>

La **diversité des couleurs de peau** entre les individus est liée à la taille, au stade de maturation et à la quantité des mélanosomes et non à une variation du nombre de mélanocytes (5,6). Les mélanosomes sont plus volumineux chez les personnes à peau foncée que chez les personnes à peau claire. A l'issue de la mélanogénèse, deux types de pigments mélaniques sont produits en proportions variables selon les individus : l'eumélanine et la phéomélanine. L'eumélanine est de coloration brun-noir et est synthétisée majoritairement chez les individus à peau foncée, tandis que la phéomélanine, prédominante chez les Caucasiens, est de couleur jaune-orangé. La synthèse de ces deux types de mélanine (7) implique l'action de la tyrosinase, enzyme indispensable pour la régulation des premières étapes de la mélanogénèse. Celle-ci débute par une hydroxylation de la tyrosine en 3,4-dihydroxyphénylalanine (DOPA) sous l'effet de la tyrosinase, suivie de l'oxydation de la DOPA en dopaquinone sous l'action de cette même enzyme et/ou de la DOPA oxydase. On observe ensuite deux voies de synthèse bien distinctes à partir de la dopaquinone, l'une conduisant à la production d'eumélanine, l'autre à celle de phéomélanine (**Figure 4**).



**Figure 4.** Les étapes de la synthèse de la mélanine

Source : <https://askfrance.me/q/comment-augmenter-la-production-de-pheomelanine-36207421135>

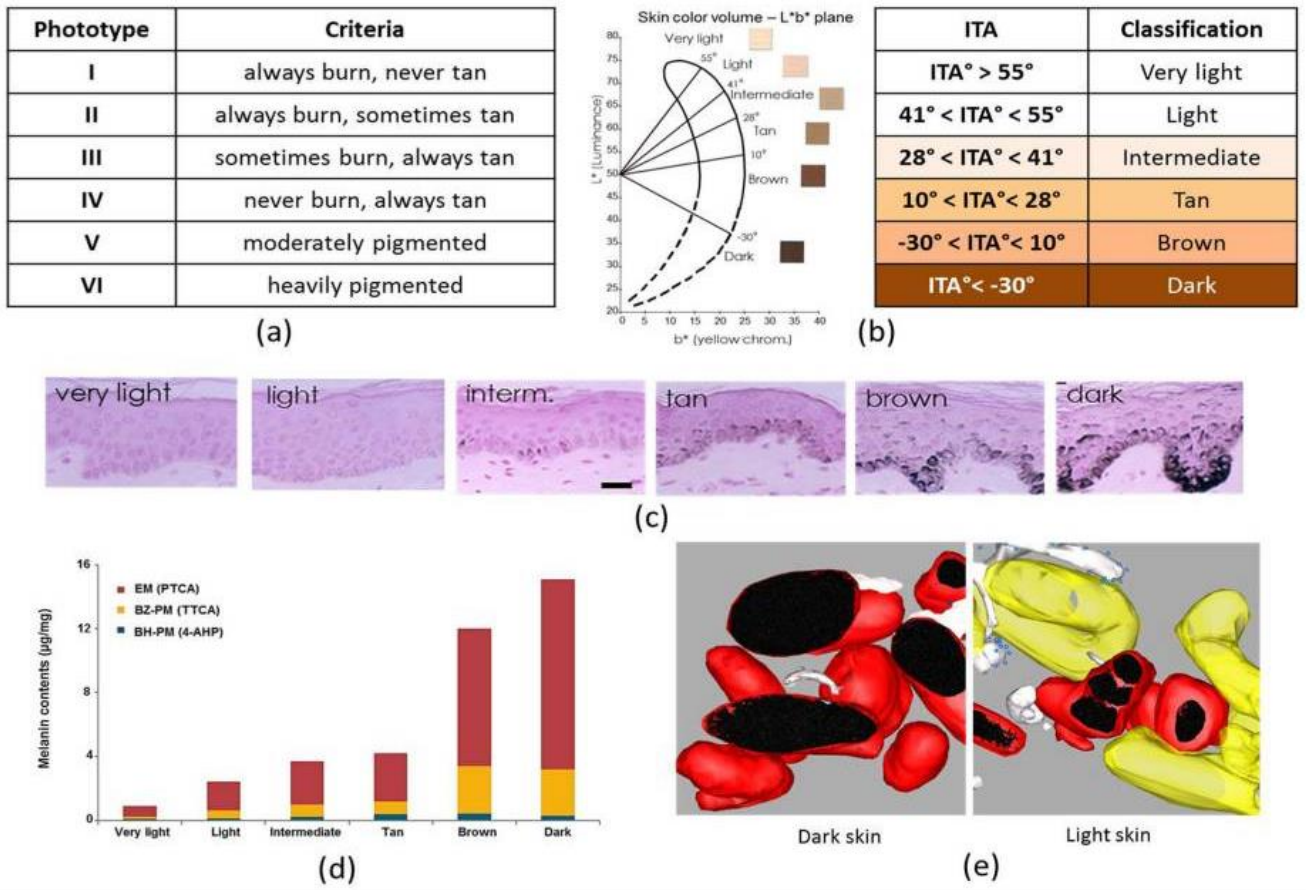
La mélanogénèse est régulée par divers **facteurs intrinsèques**, tels que des facteurs génétiques (notamment l'ethnicité), l'âge, les hormones mélanotropes, ou l'inflammation. Par exemple, la diversité des phénotypes et les différences dans la capacité à bronzer des individus peuvent être expliquées en partie par la diversité des polymorphismes du gène codant pour le récepteur de la mélanocortine de type 1 (*MC1R*) présent à la surface des mélanocytes (8).

La mélanogénèse est également régulée par des **facteurs extrinsèques**, en particulier par l'exposition aux rayonnements UV et la pollution atmosphérique (9). Ainsi, l'exposition de la peau aux rayonnements UV oxyde la mélanine et modifie la distribution des mélanosomes. Cette réaction peut entraîner un foncement de la peau en quelques minutes : il s'agit du bronzage. Une exposition prolongée aux rayonnements UV peut induire la synthèse de la mélanine et le transfert des mélanosomes des mélanocytes vers les kératinocytes voisins (10). Cette seconde réaction n'apparaît que 2 ou 3 jours après l'exposition aux rayonnements UV ; elle est déclenchée par des lésions de l'ADN induites par les rayonnements UV. La réplication de ces lésions, appelées dimères de pyrimidines, peut-être mutagène et à l'origine d'un développement tumoral (8,11,12). Ces lésions vont provoquer la stabilisation de la protéine p53 dite « suppresseuse de tumeur ». La stabilisation de p53 va stimuler une promotion de la synthèse de POMC dans l'hypophyse, ce qui permet la production d' $\alpha$ -MSH (*melanocyte-stimulating hormone*) et d'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) au niveau des kératinocytes voisins (13–15).

Il existe une forte corrélation entre la pigmentation de la peau et la latitude et l'intensité du rayonnement UV. Dans les régions équatoriales et tropicales (Afrique subsaharienne, Asie du Sud, Australie et Mélanésie), où les niveaux d'UV sont plus élevés que ceux des régions éloignées de l'équateur, la pigmentation de la peau des populations natives a tendance à être plus foncée, tandis qu'elle a tendance à être plus claire au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur (16).

Par ailleurs, la prolifération des mélanocytes peut entraîner différentes lésions sur la peau, bénignes comme les taches de vieillesse (lentigines), les taches de rousseurs (éphélides) et les grains de beauté (naevi), ou malignes comme le mélanome.

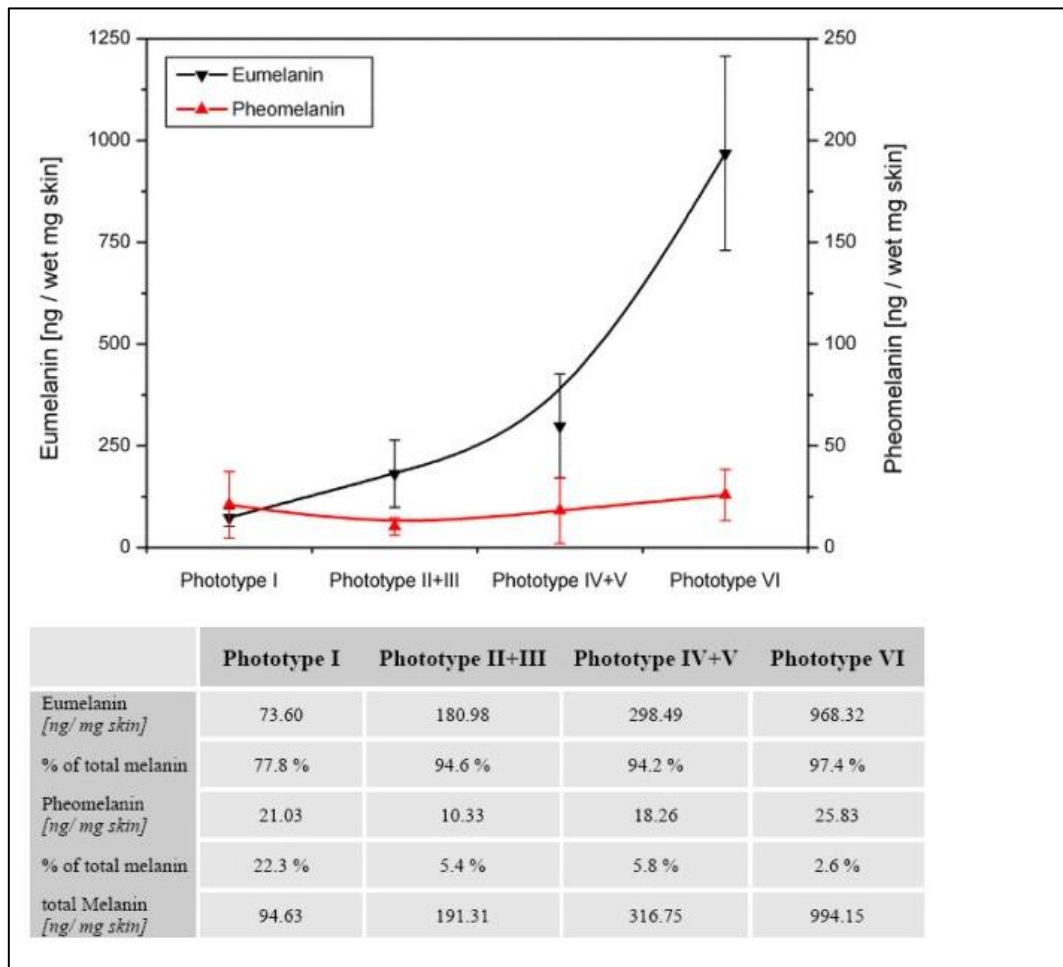
Plusieurs **outils de classification clinique** de la pigmentation de la peau existent dans la recherche dermatologique et cosmétique. Parmi elles, la classification de Fitzpatrick, ou phototype, créée en 1975, permet une classification des individus selon la réaction de leur peau lors d'une exposition solaire (17) (**Figure 5a**). La classification basée sur l'Angle de Typologie Individuel (ATI) permet une classification sur la base de paramètres colorimétriques (**Figure 5b-d**). La réflectométrie spécialisée à bande étroite mesure le taux d'hémoglobine et de mélanine dans la peau et la Spectroscopie de Réflectance Diffuse (DRS) permet la caractérisation des paramètres optiques de la peau analysée et quantifie les phénomènes d'absorption et de diffusion de la lumière (16) (**Figure 5e**).



**Figure 5.** Classification de la pigmentation de la peau : (a) classification Fitzpatrick, (b) classification basée sur l'Angle de Typologie Individuel (ATI), (c) teneur en mélanine dans les coupes de peau colorées par Fontana-Masson classées selon leur ATI, (d) teneur en eumélanine (PTCA) et en phéomélanine (TTCA et 4-AHP) dans chaque groupe de couleur de peau défini par l'ATI, (e) Modèles 3D de mélanosomes isolés dans la peau foncée et groupés dans la peau claire

Source : Del Bino et al, Int J Mol Sci. 2018 (16)

La **Figure 6** présente les quantités relatives d'eumélanine et de phéomélanine présentes dans l'épiderme selon le phototype, ainsi que leurs quantités moyennes en ng/mg de peau.



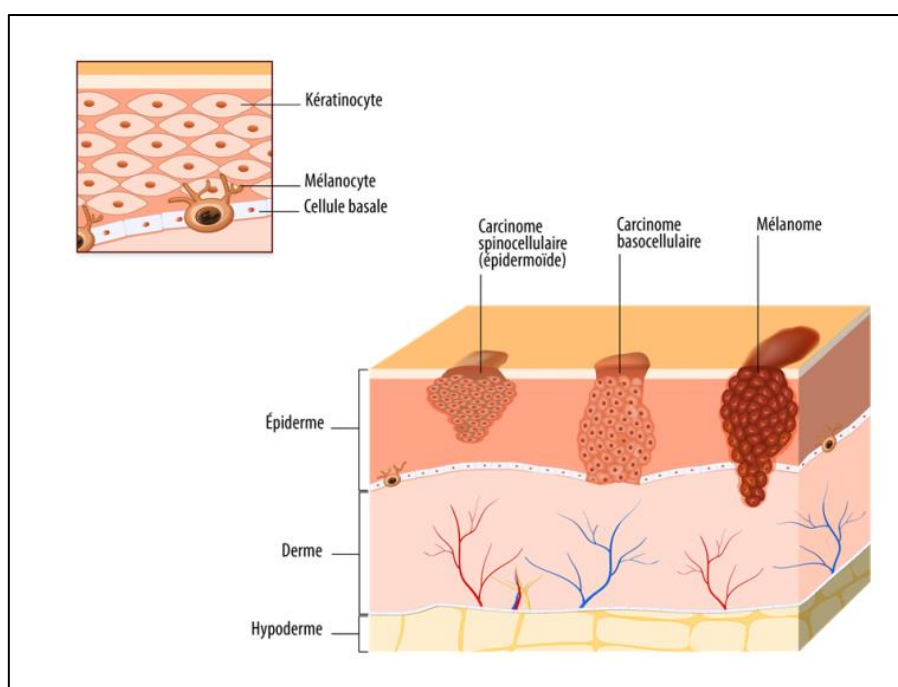
**Figure 6.** Quantités d'eumélanine et de phéomélanine présentes dans les épidermes de différents phototypes

Source : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2012/un-regard-sur-levolution-de-lhomme/evolution-dans-la-lignee-humaine/quelques-aspects-genetiques-de-levolution-des-populations-humaines-homo-sapiens-sapiens/histoire-evolutive-de-la-pigmentation-de-la-peau-humaine/les-differences-au-niveau-cellulaire-entre-peau-claire-et-peau-sombre>

### I.1.3 Généralités sur les cancers cutanés

La majorité des cancers cutanés se forment au niveau de l'épiderme en se développant à partir de cellules anormales, et certains d'entre eux peuvent métastaser vers d'autres organes. Les principaux types de cancers cutanés sont le **mélanome** d'une part, qui prend naissance dans les mélanocytes, et les carcinomes cutanés d'autre part, qui incluent le **carcinome spinocellulaire (CSC)** (ou **carcinome épidermoïde**), se développant à partir des kératinocytes de la couche épineuse, et le **carcinome basocellulaire (CBC)**, qui se développe dans les kératinocytes de la couche basale (**Figure 7**). Il existe plusieurs autres types de cancers cutanés moins fréquents, tels que les carcinomes à cellules de Merkel ou le sarcome de Kaposi.

Bien que les cancers cutanés n'entraînent pas de symptôme clinique particulier, certains changements cutanés surviennent : l'aspect de certaines parties de la peau peut alerter sur la nécessité de consulter un médecin dermatologue, qui pratiquera une biopsie quand le cas est suspect afin de confirmer ou non le diagnostic de cancer. Ces changements incluent une décoloration de la peau, des ulcères de la peau, des lésions de la peau qui ne guérissent pas, ou des modifications sur les grains de beauté tels qu'un élargissement ou l'apparition de bords asymétriques, et varient d'un type de cancer cutané à l'autre (voir *1.2.1 Présentation clinique*).



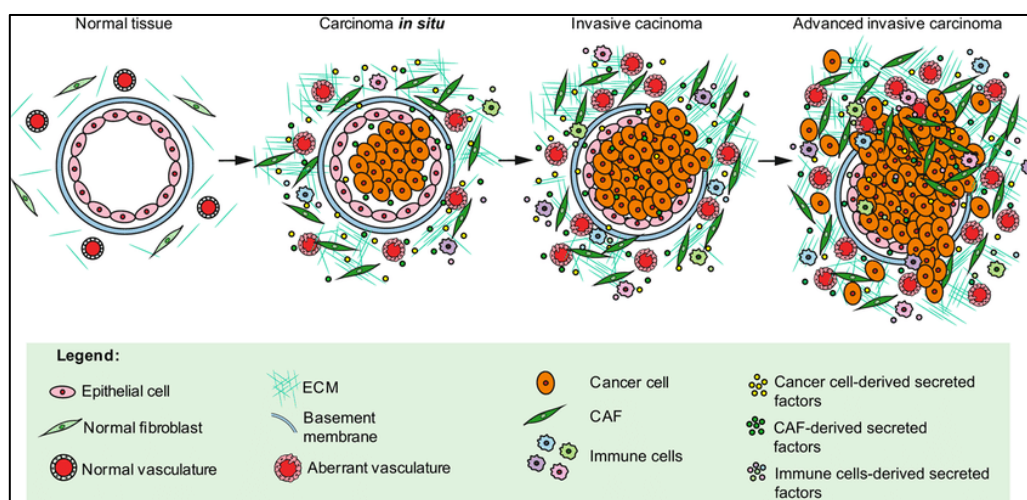
**Figure 7.** Les principaux types de cancers cutanés

Source : <https://www.docdeclic.fr/planches/cancers-cutanes-differents-types>

## I.1.4 Le processus de carcinogénèse

### I.1.4.1 Généralités sur la carcinogénèse

La carcinogénèse est le processus de transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (**Figure 8**). Elle résulte d'une accumulation d'altérations génétiques (mutations) engendrées par des erreurs lors de la réplication ou la reproduction de l'ADN lors de la division cellulaire. Ces mutations peuvent être dues à des facteurs génétiques ou être induites par l'exposition à des agents physiques, à des produits toxiques, à certains facteurs environnementaux et comportementaux ou à certains virus. Un cancer résulte donc de la prolifération anarchique des cellules altérées échappant aux processus normaux de régulation de croissance cellulaire. Les trois principales étapes de la carcinogénèse sont l'**initiation**, la **promotion** et la **pro-gression**.



**Figure 8.** Représentation schématique du développement tumoral avec les composants stromaux contribuant à la progression et l'invasion (CAF : fibroblastes associés au cancer, ECM : matrice extracellulaire)

Source : Santi et al, Proteomics. 2018 (18)

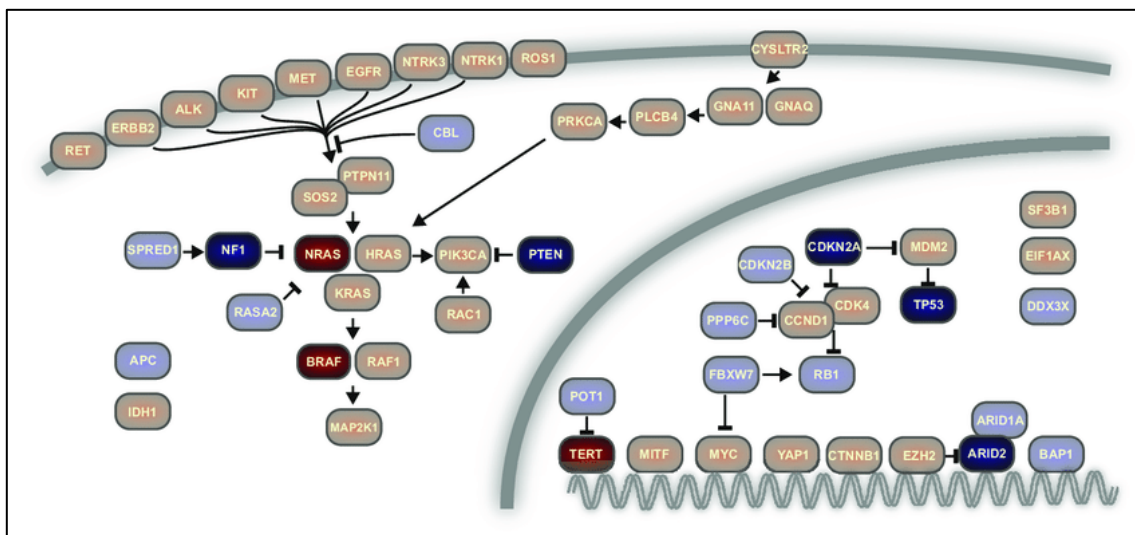
Au cours de l'étape d'**initiation**, un agent carcinogène provoque des mutations irréversibles de l'ADN d'une cellule, qui se transmettent lors de la division cellulaire. Lors de cette phase, la lésion reste à l'état latent et peut rester ainsi des années. Pendant l'étape de **promotion** tumorale, les cellules prolifèrent de manière excessive. Ensuite, lors de la **progression**, étape marquant le passage de lésions d'un état précancéreuses à un état malin, certaines cellules perdent les caractéristiques du tissu initial en se développant de manière moins différenciée, on parle alors de tumeur maligne *in situ*. Ces tumeurs *in situ* peuvent se transformer en tumeurs invasives si la prolifération anarchique des cellules cancéreuses conduit à une extension de la tumeur vers les tissus voisins. Lorsque les cellules cancéreuses colonisent d'autres tissus ou organes en passant dans le sang ou la lymphe, on parle de métastases. Le processus de carcinogénèse se déroule généralement sur plusieurs années.

### ***1.1.4.2 Carcinogénèse cutanée***

La carcinogénèse cutanée, comme pour la plupart des cancers, suit ce même processus d'**initiation**, **promotion** et **progression** des cellules-cibles. Cependant, le processus de développement d'un mélanome à partir de mélanocytes et sa progression font intervenir, selon un modèle décrit par Clark, différentes étapes particulières (19). Lors de la première étape, une prolifération des mélanocytes normaux conduit au développement d'un nævus bénin. Au cours de la deuxième étape, une prolifération aberrante à partir soit d'une nouvelle lésion, soit d'un nævus préexistant, donne un nævus dysplasique (présentant une atypie structurale). Suivent classiquement deux phases de croissance du mélanome : une première, radiale, permettant une prolifération horizontale des cellules au niveau de l'épiderme et pouvant durer de 3 à 7 ans ; et une seconde, verticale, permettant aux cellules d'acquérir un caractère invasif et d'envahir le derme et les tissus sous-cutanés. Les cellules tumorales du mélanome peuvent également envahir d'autres tissus et organes et former des métastases à distance.

La majorité des mélanomes apparaissent *de novo*, seulement 30% se développent à partir de nævi préexistants (11). Ceci explique que des mutations communes à celles observées dans les nævi sont souvent retrouvées dans le mélanome, telles que les mutations des gènes *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 PI3K (*phosphoinositol-3-kinase*) et jouent un rôle dans la prolifération, la différenciation ou encore la survie des cellules de mélanome (**Figure 9**). Des mutations du gène codant pour le promoteur *TERT (telomerase reverse transcriptase)*, impliqué dans le maintien des télomères, sont également retrouvées au sein des nævi dysplasiques. Certaines mutations ne sont en revanche observées que dans le mélanome et non dans les nævi, telles que celles du gène *CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)*, un gène suppresseur de tumeur, observé dans les formes familiales de la maladie (20).





**Figure 9.** Les gènes et voies impliquées dans la mutation pathogénique du mélanome

Les produits géniques sont labellisés par leurs noms de gène HUGO (Human Genome Organisation). Le rouge indique que les gains ou changements de mutations fonctionnelles prédominent dans le gène. Le bleu indique que ce sont les mutations de perte fonctionnelle qui prédominent. Les gènes les plus fréquemment altérés dans le mélanome cutané sont surlignés.

Source : Zeng et al, J Invest Dermatol. 2020 (21)

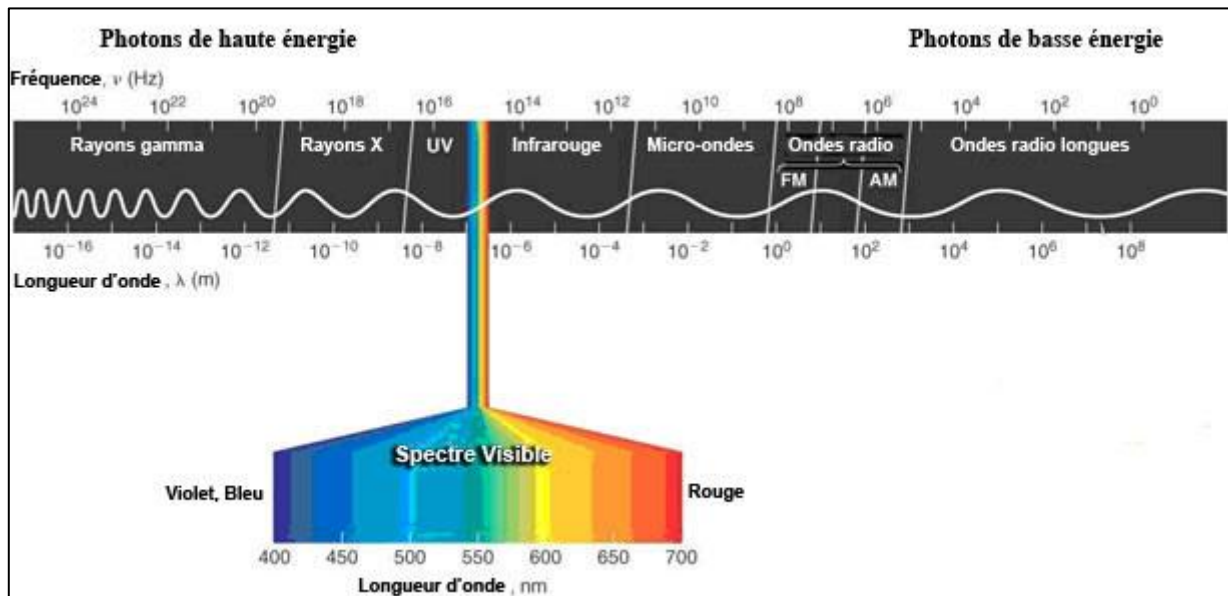
### 1.1.4.3 Photocarcinogénèse

La carcinogénèse cutanée est particulièrement influencée par les rayonnements UV reçus à la surface de la peau lors de l'exposition solaire. Lorsque la carcinogénèse cutanée fait intervenir l'exposition solaire, on parle de photocarcinogénèse cutanée.

#### Les rayonnements UV

Le rayonnement lumineux émis par le soleil se propage sous forme d'ondes électromagnétiques et interagit sous la forme de photons avec la matière. Le photon a une énergie proportionnelle à la fréquence de l'onde électromagnétique et inversement proportionnelle à la longueur d'onde (**Figure 10**).

Les micro-ondes ( $10^6 - 10^9$ nm) et les ondes radio ( $> 10^9$  nm) sont peu énergétiques et leurs longueurs d'ondes sont les plus longues. Ces deux types d'ondes ne présentent pas de danger sur Terre. Les infrarouges sont invisibles et transportent la chaleur. Les rayonnements UV sont invisibles également et les plus énergétiques, et ont des longueurs d'onde de 100 à 400 nm. Entre ces deux types d'onde, on trouve le spectre de lumière visible (longueurs d'onde : 400-750 nm) qui constitue la majeure partie des rayons émis par le soleil et permet aux humains de distinguer les couleurs et les formes.



**Figure 10.** Spectre électromagnétique

Source : <https://copublications.greenfacts.org/fr/lampes-basse-consommation/figtableboxes/light-spectrum.htm>

Selon la longueur d'onde, les UV peuvent traverser la couche d'ozone et provoquer différents effets sur la santé. Les trois catégories de rayonnements UV sont les suivantes (22):

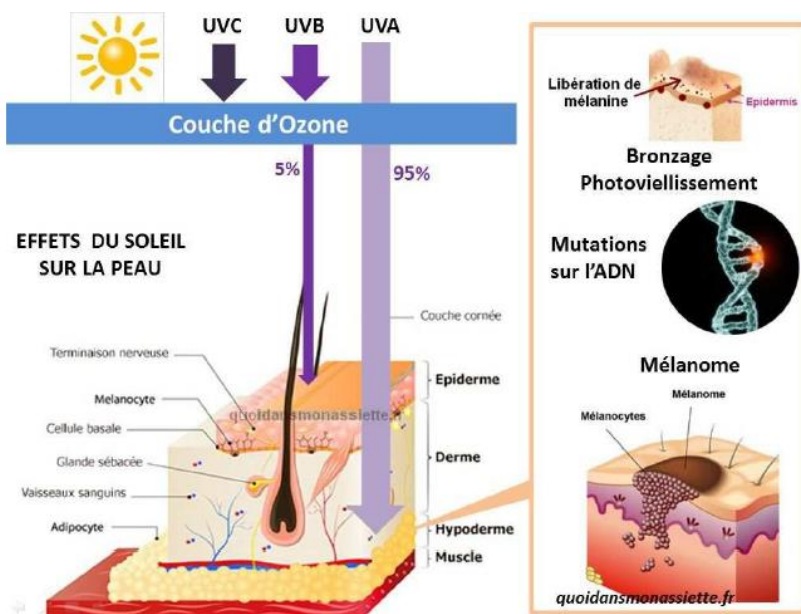
- Les **UVA** (315 - 400 nm) représentent 95% des UV atteignant la surface de la Terre car ils ne sont pas facilement absorbés par la couche d'ozone. Ils pénètrent dans le derme et sont responsables du vieillissement de la peau et peuvent être la cause de l'apparition de certains cancers cutanés. Leur énergie est inférieure à celle des UVB.
- Les **UVB** (280 - 315 nm) ne représentent que 5% des UV atteignant la surface de la Terre car ils sont en grande partie arrêtés par la couche d'ozone. Ils sont responsables de la plupart des coups de soleil et jouent un rôle dans l'apparition des cancers cutanés.
- Les **UVC** (100 - 280 nm) n'atteignent pas la surface de la Terre car ils sont totalement absorbés par la couche d'ozone. Ils constituent les rayonnements UV les plus dangereux.

Il existe également les rayons gamma et X ( $< 100$  nm). Ces rayons, dits ionisants ou radioactifs, sont les rayons les plus agressifs et sont heureusement arrêtés par l'atmosphère terrestre.

#### 1.1.4.3.1 Effets des rayonnements UV sur la peau

Les effets des UV sur la peau à court terme sont le coup de soleil et le bronzage. Le coup de soleil traduit une inflammation de la peau ; quant au bronzage, il s'agit en quelque sorte d'un moyen de défense de la peau face aux agressions des UV. La peau s'épaissit, fonce et synthétise de la mélanine à travers les mélanocytes lorsqu'elle est exposée aux UV (cf. 1.1.2 *Mélanogenèse et pigmentation de la peau*). Bien que ces réactions favorisent la protection naturelle du tissu cutané, cette protection reste superficielle et n'est effi-

cace que pour certains types de peau. L'exposition prolongée et/ou répétée aux UV peut altérer les réponses cellulaires qui réparent les changements causés par les UV et éliminent les cellules endommagées. Ces effets délétères sont à long terme à l'origine du photo-vieillessement et de la photocarcinogénèse cutanée (Figure 11).



**Figure 11.** Effets des UV sur la peau

Source : <https://quoidansmonassiette.fr/pourquoi-faut-il-se-proteger-soleil-avec-creme-solaire/>

La **photosensibilisation** est la réaction d'un organe (ou d'un matériau) à des photons, quanta d'énergie associés aux ondes électromagnétiques, et plus exactement la lumière visible. Ce terme définit en médecine les réactions anormales de la peau à la lumière telles que celles émanant du soleil, dues à une substance photosensibilisante. Ces substances photosensibilisantes peuvent être des plantes, des parfums, des colorants, mais aussi des médicaments.

La photosensibilité regroupe plus spécifiquement deux types de réactions : la photoallergie et la phototoxicité (Figure 12). Les réactions de phototoxicité sont, de loin, plus fréquentes que les réactions de photoallergie.

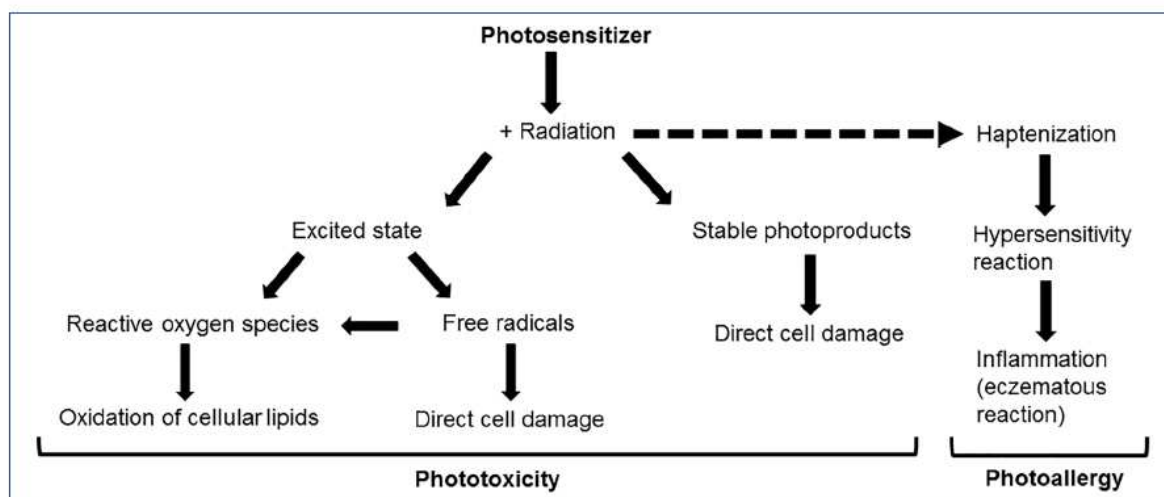
La **photoallergie** est une réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire survenant chez un sujet prédisposé (23). Les manifestations cutanées de réactions photoallergiques sont majoritairement des lésions eczémateuses (24). Plusieurs substances, dont les médicaments appliqués localement ou administrés par voie systémique, peuvent être à l'origine d'une réaction photoallergique suite à une exposition aux UV. Les photoallergies déclenchées de manière systémique sont considérablement moins courantes que celles déclenchées par des substances appliquées localement et causant une dermatite de contact. La photoallergie nécessite deux étapes essentielles. La première est celle de la sensibilisation du

sujet lors du premier contact avec le produit photoallergisant, qui se transforme en un allergène complet sous l'effet des rayons UV après avoir pénétré la peau. Ensuite, les cellules de Langerhans vont capter le produit photosensibilisant et migrer vers les ganglions lymphatiques, ce qui va permettre d'activer les lymphocytes T grâce à un complexe incluant le produit photosensibilisant (25). Les lymphocytes T activés vont se différencier en effecteurs et « mémoire » qui vont retourner vers l'épiderme. Cette étape est cliniquement asymptomatique. La deuxième étape, celle du déclenchement de la réaction allergique, est en revanche cliniquement visible avec des manifestations cutanées qui se produiront à la réintroduction du même produit sous l'effet des rayonnements UV, chez un sujet pré-sensibilisé avec un délai d'au moins 48 heures (temps nécessaire à la réaction du système immunitaire).

La **phototoxicité** est une réaction de la peau sous forme d'éruption cutanée survenant peu après une exposition aux rayonnements UV, causant un endommagement des cellules touchées, et causée par l'interaction entre les effets de la lumière (rayonnement) et certaines substances telles que certains médicaments. Si la dose de l'un des deux facteurs impliqués (rayonnement ou substance photosensibilisante) dépasse un seuil critique, sous l'effet de la lumière du soleil, la substance photosensibilisante peut être absorbée par la peau directement, ou bien pénétrer la peau suite à une prise par voie systémique (23,26,27). Les réactions phototoxiques sont plus fréquentes que les réactions photoallergiques et sont dose-dépendantes en ce qui concerne à la fois le rayonnement et l'exposition au médicament. Les réactions de la peau varient en fonction du produit photosensibilisant et sa cible intracellulaire ; certains produits photosensibilisants peuvent avoir un effet sur plusieurs sites. Les manifestations cliniques de la phototoxicité incluent l'érythème, qui est la manifestation clinique la plus fréquente, le coup de soleil exagéré (érythème d'apparition retardée), des manifestations immédiates telles que des sensations de brûlure ou de picotement et un œdème, des manifestations supplémentaires à long terme telles que l'hyperpigmentation, et des manifestations rares mais sévères telles que la pseudoporphyrie cutanée tardive (lésions bulleuses) et la photo-onycholyse (décollement unguéal) (26). Histologiquement, les lésions tissulaires dues à la phototoxicité sont caractérisées par un œdème dermique, une dyskératose et une nécrose des kératinocytes (26). Compte-tenu de la nature non immunitaire de la réaction de phototoxicité (contrairement à la réaction de photoallergie), cette réaction ne peut survenir que dans les zones cutanées exposées au soleil (26).

Suite à l'absorption de rayonnements UV, plusieurs voies peuvent conduire à une réaction phototoxique cutanée en présence d'une substance photosensibilisante (**Figure 12**). L'absorption de rayonnements UV par la molécule phototoxique conduit au déplacement d'un électron de valence vers la première enveloppe externe disponible, se transformant d'un état fondamental à un état excité et chimiquement instable (26). Deux voies principales sont alors possibles : 1) la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), conduisant à l'oxydation des lipides cellulaires, ce qui endommage les composants cellulaires conduisant à un signe clinique cutané visible, ou 2) la formation de radicaux libres, qui conduit à des changements moléculaires des composants cellulaires à travers le transfert d'électrons de valence, pouvant entraîner une réac-

tion phototoxique visible. Il est à noter que l'interaction des radicaux libres avec l'oxygène peut également générer des ROS. La liaison covalente de la molécule photosensibilisante aux compartiments cellulaires critiques et à l'ADN forme des photoproduits stables pouvant endommager les tissus. Différents médicaments ont des spectres d'absorption différents et ont donc des spectres d'action différents concernant le développement de la phototoxicité.



**Figure 12.** Les mécanismes de phototoxicité et de photoallergie

Source : Hofmann and Weber, JDDG. 2020 (26)

#### I.1.4.3.2 Photocarcinogénèse cutanée

La **photocarcinogénèse cutanée** est le processus de transformation néoplasique progressive des cellules aboutissant à l'apparition d'un cancer cutané, causé par l'exposition à la lumière naturelle ou artificielle. Les mécanismes expliquant l'effet cancérogène des UV sur la peau ne sont pas connus avec précision. Quelques éléments de réponse expliquant ces mécanismes sont illustrés dans la **Figure 13**.

Au moment où les UV atteignent la peau, ils peuvent altérer les cellules de celle-ci, provoquant une mutation cellulaire à l'origine des cancers cutanés en brisant l'ADN des cellules de la peau. Les UVA et UVB ont des mécanismes différents. Les UVA pénètrent plus profondément dans la peau (l'épiderme et le derme) tandis que les UVB ne pénètrent que l'épiderme (**Figure 11**). Les UVA n'atteignent pas directement l'ADN alors que les UVB arrivent à affecter directement l'ADN grâce à la longueur d'onde de la lumière associée aux rayons UVB qui est absorbée par les bases d'ADN hétérocycliques<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> les hétérocycles sont une classe de composés organiques comportant un cycle constitué d'atomes d'au moins deux éléments différents. Parmi les hétérocycles, il y a les bases azotées composants de l'ADN (Adénine, Guanine, Cytosine et Thymine).

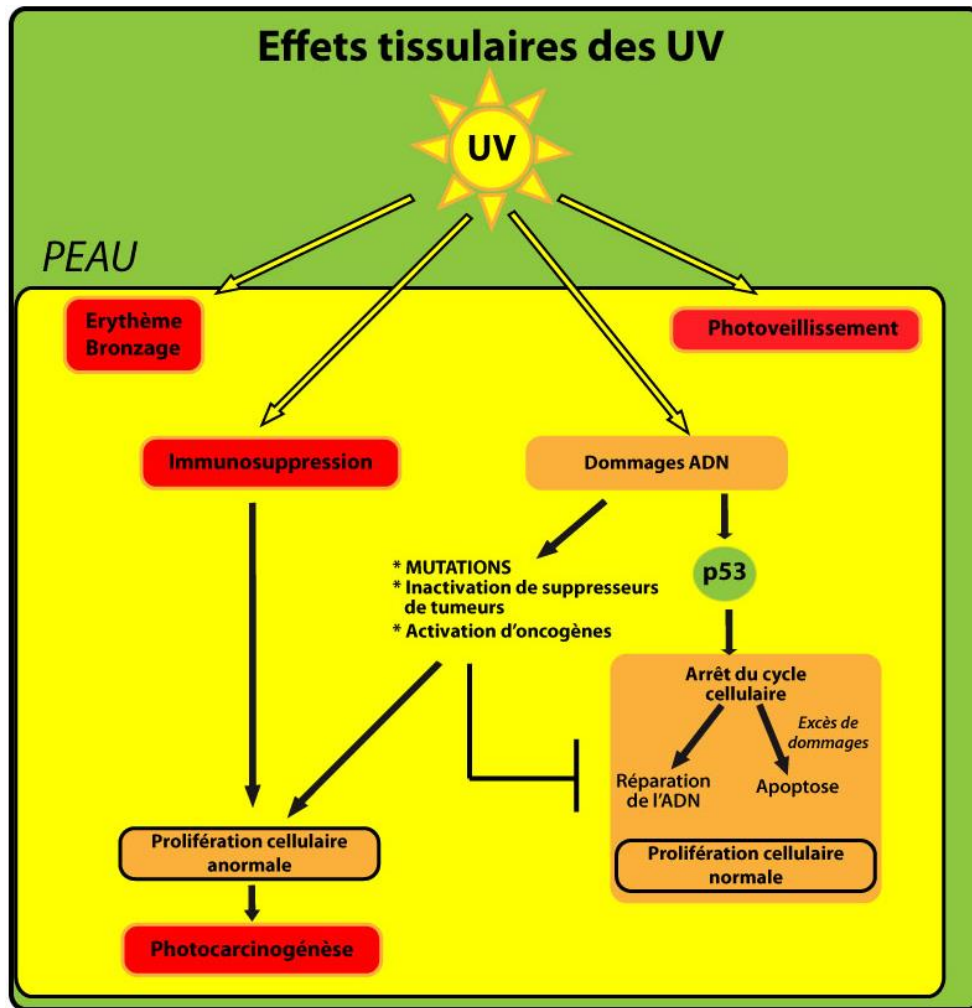


Figure 13. Effets tissulaires des UV

Source : <http://biologiedelapeau.fr/IMG/jpg/Effets-tissulaires-des-UV-web-francais.jpg>

L'ADN absorbe les UVC et, dans une moindre mesure, les UVB car la longueur d'onde maximale d'absorbance de l'ADN est située entre 245 et 290 nm. Le fait que l'ADN absorbe les UVC et les UVB fournit de l'énergie nécessaire à la liaison covalente de pyrimidines adjacentes<sup>2</sup>. Cette liaison peut se faire de deux manières différentes, générant deux principaux types de dommages photo-induits : les photoproduits de pyrimidine (6-4) pyrimidone (6-4 PP) et les dimères cyclobutyliques de pyrimidines (DCP) (28,29).

Des mutations dans les cellules épidermiques résultant d'une réparation incorrecte des lésions de l'ADN peuvent initier la carcinogénèse. Les UVB peuvent induire des lésions qui génèrent des mutations génétiques typiques, appelées « mutations signatures des UVB », telles que dans environ 10% des mutations, des transitions (CC → TT), et dans environ 70% des mutations, des transitions (C → T) (28-30).

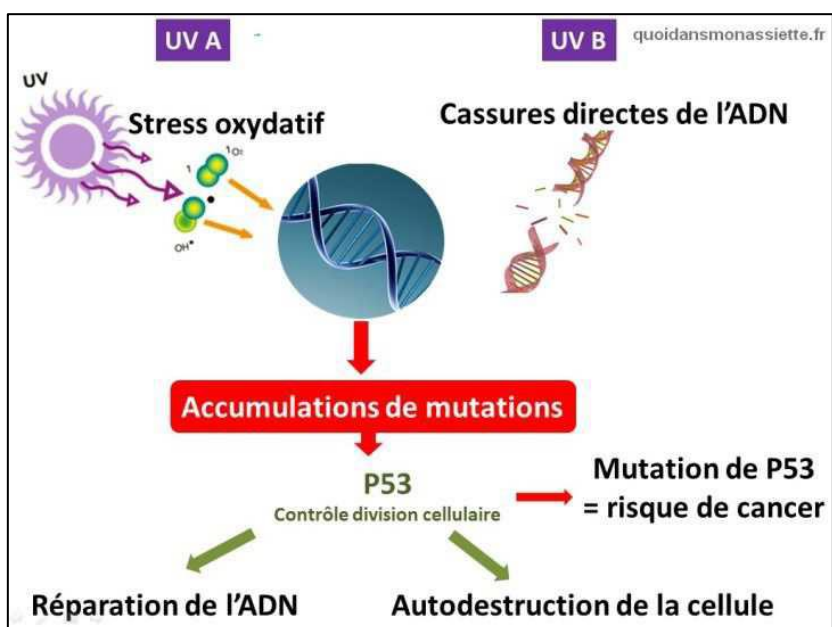
Les dommages à l'ADN peuvent être indirectement induits par les UV. Des études récentes suggèrent que les UVB longs et les UVA, qui sont très faiblement voire nullement absorbés par l'ADN, induisent des altéra-

<sup>2</sup> molécule azotée hétérocyclique aromatique voisine de la pyridine et comportant deux atomes d'azote.

tions de l'ADN par des mécanismes indirects, médiés par la formation de radicaux libres qui endommagent les membranes et les noyaux des cellules (31–33). Les effets mutagènes des UVA et UVB aboutissent à la formation d'une mutation similaire bien qu'ils soient exercés de façon différente selon la catégorie d'UV, pouvant induire une carcinogénèse (30,34,35).

Une accumulation de mutations de certaines protéines à effet suppresseur de tumeur, telles que la protéine p53, dans les noyaux cellulaires de la peau, peut survenir suite à l'exposition de la peau aux rayonnements UV. Cette accumulation peut indiquer une manifestation précoce de tumorigénèse (34) (**Figure 14**).

Les suppresseurs de tumeur ont des rôles importants dans la prévention de la photocarcinogénèse, tels que l'arrêt du cycle cellulaire et l'amélioration de la réparation des dommages à l'ADN induits par les UV et la stimulation de l'apoptose (mort cellulaire programmée) (36).



**Figure 14.** Mécanismes biologiques des effets des UV sur la peau

Source : <https://quoidansmonassiette.fr/pourquoi-faut-il-se-protoger-soleil-avec-creme-soleil/>

La protéine p53 joue un rôle dans la réparation et l'élimination des dommages provoqués par les UV. Cependant, elle peut être sujette à des mutations induites par les UV. Les mutations du gène suppresseur de tumeur *TP53* jouent un rôle dans la genèse de différents cancers dont les cancers cutanés (34,37). Ces mutations, qui semblent spécifiquement générées par les UV, sont en effet présentes dans environ 55% des carcinomes basocellulaires (CBC) et 50 à 90% des carcinomes spinocellulaires (CSC) (36,37). Parmi les gènes étudiés de manière approfondie, un lien a été décrit entre des mutations somatiques, non transmises à la descendance, des gènes *BRAF*, *PTEN* et *NRAS* et le risque de mélanome (28,30,35,38).

Les UV ont donc un effet cancérigène double : ils induisent des mutations de l'ADN et affectent les effets protecteurs des suppresseurs de tumeur (comme p53) (34). Il a été suggéré que les UV pouvaient faciliter la carcinogénèse par immunosuppression, le mécanisme exact étant inconnu, et il a également été montré que les UV génèrent des cytokines et prostaglandines immunosuppressives, altèrent la fonction de la cellule présentatrice d'antigène, et favorisent la migration des cellules de Langerhans épidermiques immatures vers les ganglions lymphatiques (34).

Les rayonnements UV ont donc des effets multiples et complexes sur la peau. Les mécanismes biologiques de la photocarcinogénèse sont le sujet de recherches en cours qui permettront de les mieux comprendre. Nos connaissances actuelles indiquent que les UV jouent un rôle dans le photo-vieillessement de la peau et la genèse des cancers cutanés par différentes manières : en produisant des dommages au niveau de l'ADN, des mutations génétiques, un stress oxydatif, des réponses inflammatoires et une immunosuppression (30,35,39,40).



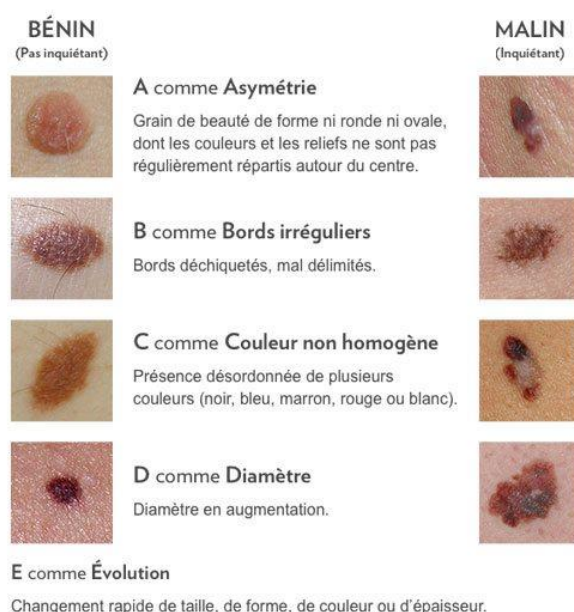
## I.2 Le mélanome cutané

Le mélanome est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes. Dans la quasi-totalité des cas (> 95 %) (41), le mélanome est cutané, mais il peut aussi toucher l'œil, les muqueuses telles que la bouche, le vagin, la vulve et le canal anal et, plus rarement, les organes internes. Ce projet de thèse s'intéresse uniquement aux mélanomes cutanés. Dans la suite de ce document, l'appellation « mélanome » correspondra au mélanome cutané.

Le mélanome est considéré comme le type de cancer cutané le plus dangereux car il est responsable de la majorité des décès par cancer cutané bien qu'il ne représente que 4% de ces cancers (42). Principalement diagnostiqué après 50 ans, l'âge moyen au diagnostic est de 56 ans chez la femme et 58 ans chez l'homme (43).

### I.2.1 Présentation clinique

Comme mentionné plus haut, le mélanome apparaît sur un nævus (grain de beauté) préexistant dans seulement environ 30% des cas (44). Il est donc nécessaire de surveiller régulièrement l'apparition de nouvelles lésions sur la peau. Dans les années 1980, plusieurs critères cliniques ont été développés afin de classer les mélanomes (45). La règle « ABCDE » (46) (**Figure 15**) est utilisée pour aider au diagnostic clinique: A pour asymétrie, B pour bords irréguliers, C pour coloration non homogène, D pour diamètre important (> 6 mm) et E pour Évolution de l'aspect de la lésion au cours du temps (47). Ces signes sont d'autant plus alarmants si la personne a des antécédents familiaux de mélanome.



**Figure 15.** La règle « ABCDE » utilisée pour aider au diagnostic clinique du mélanome

Source : <https://www.cgfl.fr/les-soins/parcours-de-soins/le-depistage/depistage-cancer-de-peau/peau/>

Une deuxième méthode pour le diagnostic clinique du mélanome a été développée par l'Université de Glasgow. Elle comprend sept points dont trois sont majeurs et invitent à enlever la lésion : changement de taille, de forme ou de couleur. Les quatre autres sont mineurs et comprennent : un diamètre de plus de 7 mm, une inflammation, des saignements et une démangeaison. La présence de ces quatre points augmente la suspicion de gravité de la lésion (48).

### I.2.2 Site anatomique

Le site anatomique du mélanome varie selon le sexe. La plupart des mélanomes sont localisés au niveau du tronc, notamment dans le dos, chez les hommes, tandis que la plupart des mélanomes sont localisés sur les membres inférieurs chez les femmes (49). Les proportions de mélanomes localisés au niveau des extrémités supérieures et de la tête et du cou sont similaires dans les deux sexes. Ces observations ont été décrites dans la plupart des populations caucasiennes.

La distribution de la localisation du mélanome varie également selon l'âge. La proportion de mélanomes localisés au niveau de la tête et du cou augmente avec l'âge, tandis qu'on observe une diminution de la proportion de mélanomes localisés dans les régions du tronc et des extrémités inférieures chez les patients plus âgés (31,32). Environ 80% des mélanomes chez les sujets de plus de 80 ans sont localisés au niveau de la tête et du cou (31).

### I.2.3 Types histologiques

Il existe quatre types principaux de mélanome dont trois de forme superficielle : le **mélanome à extension superficielle** (*superficial spreading melanoma, SSM*), le **mélanome sur lentigo malin** (*lentigo maligna melanoma, LMM*) et le **mélanome acrolentigineux** (*acral lentiginous melanoma, ALM*). Le quatrième type est le **mélanome nodulaire** (*nodular melanoma, NM*) (50) (Figure 16).



Figure 16. Les quatre types principaux de mélanome

Source : <https://2019.dermato-info.fr/article/Cancers de la peau les melanomes>

Le **mélanome à extension superficielle** constitue le type de mélanome le plus fréquent chez les Caucasiens : il représente environ 70% des cas de mélanome (45). Il peut survenir à tout âge, le plus souvent chez les sujets âgés de 40 à 50 ans. Il se développe le plus souvent sur les membres inférieurs chez les femmes et sur le dos chez les hommes. C'est une lésion sous forme de tache pigmentée, peu palpable, asymétrique qui s'élargit progressivement. Il est constitué de grandes cellules mélaniques disséminées ou regroupées en thèques le long de la jonction dermo-épidermique. Parmi les signes microscopiques, on note l'invasion de l'épiderme supérieur de façon pagétoïde et du derme par des mélanocytes atypiques pléomorphes. Une réaction inflammatoire du derme, qui peut être intense, accompagne ces signes (51).

Le **mélanome sur lentigo malin** représente 10 à 20% des mélanomes (52). Il se développe habituellement sur les zones de la peau endommagées par l'exposition chronique au soleil comme le visage, plus particulièrement les pommettes et les avant-bras des personnes âgées (son pic d'incidence se situe après 80 ans). En apparence, c'est une lésion plate et irrégulière qui grossit très lentement. Il évolue localement et produit des métastases très rarement et tardivement. Il se développe à partir du lentigo malin (mélânose de Dubreuilh), une forme très précoce de mélanome ; il s'agit de cellules mélanocytaires disséminées devenues malignes qui sont présentes le long de la couche basale de la peau sans avoir envahi le derme. Ces cellules évoluent rarement (de 2,2 à 5% des cas) vers un mélanome sur lentigo malin.

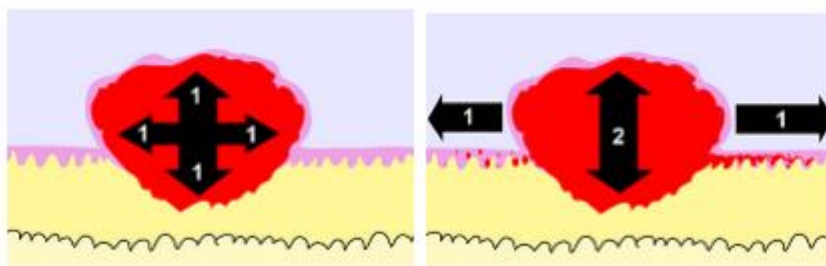
Le **mélanome acro-lentigineux** représente moins de 5% des cas de mélanomes (52). Il est le plus rare dans les populations à peau blanche. Ce type de mélanome touche le plus souvent les populations asiatiques ou à peau foncée. Il apparaît sur des zones de la peau non exposées au soleil, en particulier au niveau des zones palmoplantaires ou sous les ongles. Le mélanome acro-lentigineux peut apparaître sous forme de zones de pigmentation foncée sur les paumes des mains, de stries longitudinales foncées (bronzées, noires ou brunes) sur un ongle ou sous forme de pigmentation du pli proximal de l'ongle. Histologiquement, ce type de mélanome se caractérise par la prolifération continue de mélanocytes atypiques à la jonction dermo-épidermique et une desmoplasie. Son évolution ressemble à celle du mélanome à extension superficielle mais son diagnostic est plus tardif ; son pronostic est donc moins bon.

Le **mélanome nodulaire** représente 5 à 20% des cas de mélanome et constitue la forme la plus agressive de ce cancer (52,53). En apparence, le mélanome nodulaire est le plus souvent de couleur sombre mais il existe aussi des mélanomes nodulaires de couleur brun clair, multicolores ou même non pigmentés. Il est plus fréquent sur le tronc et atteint particulièrement les personnes de 50 à 60 ans et les hommes. Il est fréquent que ce type de mélanome se présente sous forme de lésion ulcérée et/ou hémorragique. Le nodule cutané de mélanocytes, ayant au microscope une forme de dôme, a une croissance verticale sans passer par une phase de croissance radiale. Il existe une forme virulente du mélanome nodulaire nommée le mélanome polypoïde. Ce type de mélanome est de mauvais pronostic car les patients ne se rendent souvent pas compte des changements au niveau de leur peau et consultent tardivement.

Le **mélanome desmoplasique** (*Desmoplastic Melanoma, DM*) est une lésion très rare, souvent dure et dé-pigmentée. Elle est associée à la survenue de mélanome sur lentigo malin et apparaît également plutôt sur la tête et le cou des personnes âgées.

La détermination du type de mélanome se fait sur la base d'un examen anatomopathologique. Lorsque la forme de la composante mélanocytaire est pagétoïde (ressemblant à la maladie de Paget), le mélanome est classé en SSM quel que soit le type de peau. Lorsque la forme de cette composante est lentigineuse (multiplication des mélanocytes le long de la couche basale épidermique), le mélanome est classé en ALM s'il se situe en peau acrale et en LMM s'il se situe en peau exposée au soleil de façon chronique (principalement le visage) (52).

Le mélanome peut se développer soit en un temps, lorsque les phases verticales et horizontales sont syn-chrones comme dans le cas du mélanome nodulaire, soit en deux temps, lorsque la phase verticale suit la phase horizontale, ce qui est le cas dans les trois autres types de mélanome (**Figure 17**).



**Figure 17.** Le développement du mélanome en un ou deux temps

Source : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald\\_30\\_guide\\_melanome\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf)

## I.2.4 Pronostic et classifications

### Facteurs pronostiques

Le pronostic du mélanome est favorable notamment s'il est diagnostiqué précocement. En France, la survie nette standardisée à 5 ans des personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 était de 93% tous sexes confondus, avec une survie plus élevée pour les femmes (94%) que pour les hommes (91%) (54). Ce cancer, dans plus de la moitié des cas, est diagnostiqué au stade précoce et la majorité des cas sont des formes à extension superficielle (SSM). Cependant, si le mélanome est diagnostiqué au stade métastatique, le taux de survie est faible : l'Institut national du cancer rapportait un taux de survie relative à 5 ans de 18% pour les stades avancés en 2012 (52,55).

Le pronostic dépend de plusieurs facteurs. L'un des plus importants est l'**indice de Breslow**, qui correspond à l'épaisseur de la tumeur primitive et qui peut être mesuré du point le plus profond de la tumeur au point

le plus superficiel à l'aide d'un oculaire micrométrique. Cet indice est inversement associé à la survie du mélanome, comme cela a été montré par Breslow en 1970 et confirmé par de nombreuses études par la suite (56,57). Les tumeurs dont l'épaisseur dépasse 3 mm sont de mauvais pronostic (survie à 5 ans : 22%), tandis que les tumeurs dont l'épaisseur est inférieure à 0,76 mm sont de bon pronostic (survie à 5 ans : 100%) (**Tableau 1**) (56,57).

**Tableau 1.** Épaisseur des mélanomes étudiés par Breslow et pronostic associé

Épaisseur du mélanome (mm)	Survie à 5 ans (%)
<0,76	100,0
0,76-1,50	73,7
1,51-2,25	78,6
2,26-3,00	44,4
>3,00	22,2

Source : Breslow A. 1970 et Payette et al, 2009 (56,57)

Afin de quantifier le degré d'invasion cellulaire en profondeur du mélanome (et du carcinome spinocellulaire), le **niveau de Clark** a été développé et utilisé avec l'indice de Breslow. Déterminé selon les couches de la peau atteintes par la tumeur, il est constitué de 5 niveaux (I-V) : niveau I pour les tumeurs *in situ* et niveaux II à V pour les mélanomes invasifs (58). Le niveau de Clark est moins utilisé aujourd'hui car sa valeur pronostique est moindre que celle de l'indice de Breslow.

Un autre facteur pronostique important est l'**ulcération** (lésion ouverte), qui favorise le risque de propagation du cancer vers d'autres parties de l'organisme ainsi que le risque de récurrence après traitement. Un mélanome est ulcéré lorsque l'épithélium est interrompu sur toute son épaisseur et que le derme et l'hypoderme sont atteints (57). L'ulcération et l'épaisseur de la tumeur sont deux facteurs de pronostic fortement corrélés (59) .

D'autres facteurs influencent le pronostic des mélanomes. L'âge au diagnostic est inversement proportionnel à la survie : en France, la survie à 5 ans est de 94% chez les personnes de 60 ans et de 87% chez celles de 80 ans diagnostiquées entre 2010 et 2015 (54). Comme décrit plus haut, le pronostic est également moins bon chez les hommes que chez les femmes. Les mélanomes localisés sur la tête et le cou, avec un taux mitotique (nombre de divisions cellulaires par mm<sup>2</sup>) supérieur à 1 mitose/mm<sup>2</sup>, ou davantage vascularisés sont de moins bon pronostic (57). Les mélanomes de type nodulaire sont également de mauvais pronostic du fait de leur épaisseur plus importante au diagnostic ; cependant, au stade métastatique, le pronostic est le même pour tous les types de mélanome (60).

La présence de métastases ganglionnaires confère un meilleur pronostic qu'un mélanome évoluant avec des métastases viscérales (61). Le statut histologique du ganglion sentinelle (positif ou négatif) est également un important facteur pronostique de la survie globale (62). L'invasion des parois des vaisseaux et/ou

des voies lymphatiques par des cellules tumorales (métastases) est appelée invasion lymphovasculaire et est rarement observée lors de l'excision d'un mélanome primaire. Cependant, elle est associée à un mauvais pronostic.

Un phénomène décrit dans les comptes rendus histologiques et dont l'intérêt en termes de prédiction du pronostic est débattu, est la régression de la tumeur. Le mélanome régresse partiellement ou totalement de manière spontanée dans environ 10 à 35% des cas (63).

### Classification

La **classification TNM** de l'UICC (Union Internationale contre le Cancer) et de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), 8<sup>e</sup> édition (**Figure 18**) regroupe la classification T qui prend en compte l'épaisseur et l'ulcération de la tumeur, la classification N qui représente le statut ganglionnaire et la classification M prend en compte l'existence de métastases à distance et le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH), une enzyme dont la présence augmente lors d'un dommage tissulaire, considéré comme un des paramètres reflétant l'agressivité du mélanome (64,65).

La méthode utilisée pour réaliser cette classification TNM est souvent mentionnée par un préfixe complétant le stade TNM : « c » pour examen clinique, « p » pour examen anatomo-pathologique, « u » pour échographie, et « y » pour stade réévalué après traitement néo-adjuvant.

Les mélanomes sans adénopathies (N0) ni métastases (M0) sont classés en stade I et II avec des sous-groupes A, B ou C correspondant à des différences d'épaisseur ou d'ulcération. Les mélanomes ayant métastasé sont classés en stade III lorsque les métastases sont locorégionales ; stade IV lorsque les métastases sont à distance (**Figure 18**) (66).

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

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

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

**Figure 18.** Classification TNM du mélanome cutané et correspondance avec le stade

Source : American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8ème édition) (62)

La **Classification internationale des maladies (CIM)** de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est un autre référentiel international permettant d'organiser et de coder les données relatives aux traumatismes, aux maladies et aux causes de décès. Elle organise les informations sanitaires utilisées pour 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, les statistiques et l'épidémiologie.

Il existe plusieurs révisions de la CIM. La dixième édition (CIM-10), qui contient plus de 14 000 codes uniques pour les maladies, est utilisée depuis l'année 2000. Les mélanomes cutanés sont codés « C43 » dans cette édition.

En mai 2019, la onzième édition de cette classification, dite CIM-11, a vu le jour et contient près de 55 000 codes, mais elle n'entrera en vigueur que le 1<sup>er</sup> janvier 2022. Les mélanomes cutanés y sont codés « 2C30 » (ce code exclut les mélanomes de la vulve et du pénis).

Depuis près de 30 ans, une classification complémentaire permet de coder les tumeurs : la CIM pour l'oncologie (CIM-O). Elle est aujourd'hui à sa troisième version (CIM-O-3), et est largement utilisée dans les registres de cancers et par les laboratoires d'anatomopathologie. Elle permet de coder, d'une part la localisation anatomique (topographie) du néoplasme, c'est-à-dire son point d'origine, et d'autre part sa morphologie, c'est-à-dire son type et son comportement (bénin ou malin). Le code topographique correspondant à la peau est « C44 ». Des distinctions plus précises sur la localisation anatomique peuvent s'ajouter (**Tableau 2**). 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 3**) et le cinquième correspond au comportement de la tumeur (**Tableau 4**). Un caractère numérique supplémentaire peut être ajouté au code morphologique afin d'indiquer le grade histologique ou le degré de différenciation des cellules.

**Tableau 2.** Codes topographiques des tumeurs de la peau selon la CIM-O-3

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

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

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



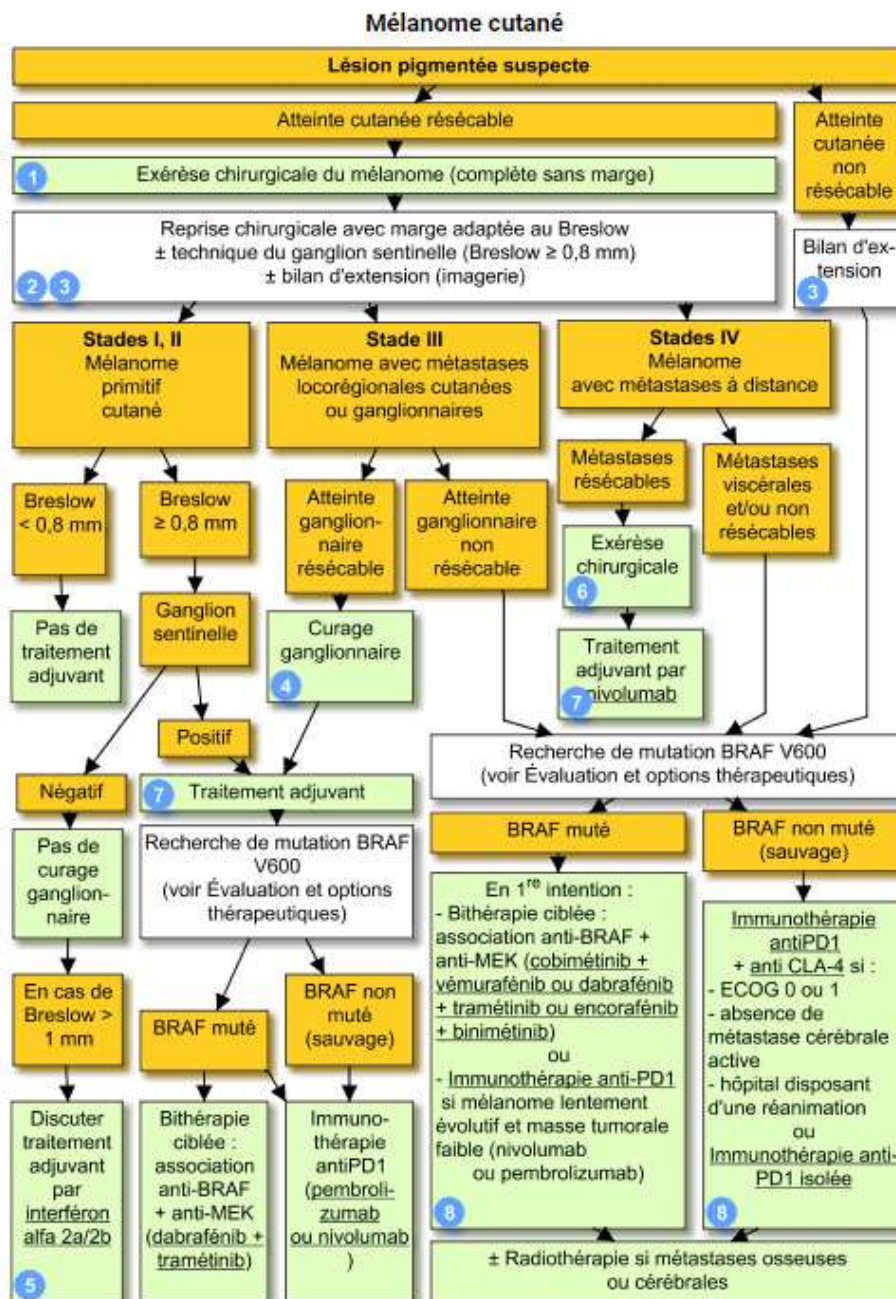
**Tableau 4.** Code de comportement évolutif selon la CIM-O-3

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

### I.2.5 Prise en charge

La meilleure prise en charge du mélanome après confirmation par biopsie cutanée est chirurgicale. Une exérèse chirurgicale complète doit être effectuée avec des marges chirurgicales adéquates, retirant une zone de peau saine entre 1 et 2 cm autour de la lésion (67), et accompagnée d'une recherche de potentielles métastases. En fonction de l'indice de Breslow, il peut être nécessaire de réaliser un examen de la totalité de la peau à la recherche d'autres mélanomes et de ganglions régionaux envahis. En cas de présence de métastases (stade avancé), récemment, les traitements ayant montré une efficacité de prise en charge en améliorant la survie des patients sont les **thérapies ciblées** par voie orale (voie des MAP-kinases) et l'**immunothérapie** (Figure 19). Pendant plusieurs années, le traitement initial des mélanomes métastatiques reposait sur l'emploi de **chimiothérapies cytotoxiques** à base d'agents alkylants. Depuis une dizaine d'années, le traitement a largement évolué grâce à la mise sur le marché de nouvelles molécules. Parmi ces nouvelles molécules, les inhibiteurs de *BRAF*, des molécules inhibitrices des mutations oncogéniques responsables de l'apparition du mélanome. Ces médicaments appelés « thérapies ciblées » ont pour cible la voie de signalisation des MAP-kinases. L'autre grand progrès thérapeutique pour les patients atteints de mélanome métastatique ces dernières années est l'immunothérapie. Elle est indiquée en première ligne métastatique. Elle n'est indiquée qu'après échec de la thérapie ciblée chez les patients portant une mutation *BRAF* (67).

Un suivi à court et à long terme de la personne atteinte est mis en place afin de surveiller l'évolution de la tumeur ou de s'assurer de la non récurrence du mélanome, sachant que la probabilité de récurrence est la plus élevée dans les 5 ans suivant le traitement du mélanome (68).



**Figure 19.** Prise en charge du mélanome cutané

Source : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/melanome-cutane-4043.html#prise-en-charge>

## I.2.6 Epidémiologie du mélanome

Le mélanome est le cancer de la peau ayant le plus haut taux de mortalité (69). Son incidence a augmenté ces dernières décennies chez les populations de type caucasien, et les taux de mortalité par mélanome ont également légèrement augmenté (70,71). En réponse à cette augmentation, des campagnes de prévention ont été organisées avec différents résultats obtenus selon les pays (72,73). Les taux d'incidence et de mortalité du mélanome varient selon l'origine ethnique, la situation géographique des différentes populations et selon l'âge et le sexe au sein d'une même population (70). Dans cette partie, les taux d'incidence et de mortalité du mélanome dans le monde et en France sont décrits, ainsi que leur évolution au cours du temps.

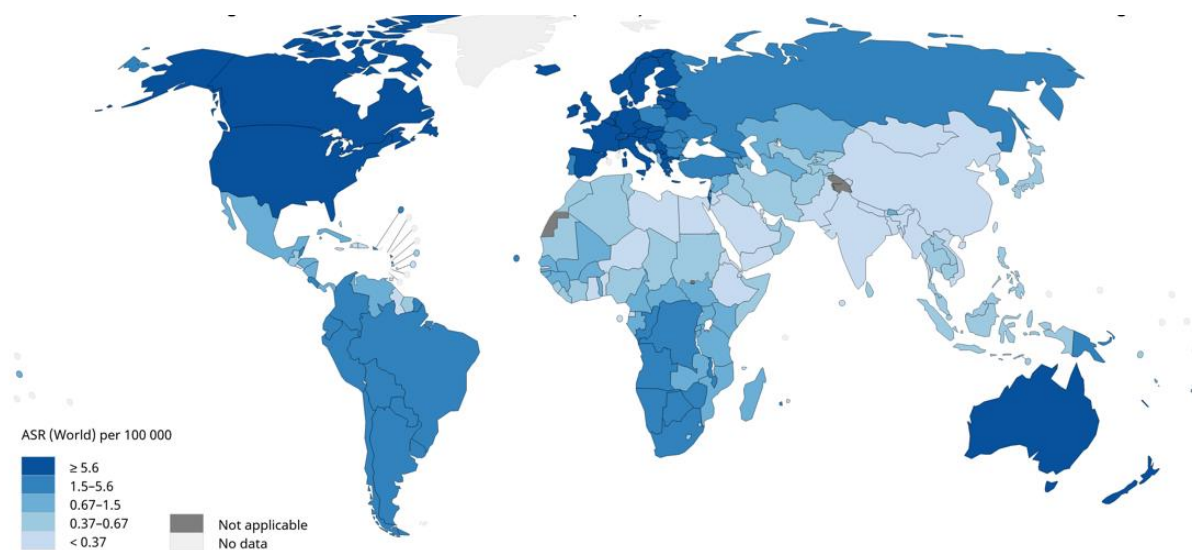
### I.2.6.1 Le mélanome dans le monde

#### I.2.6.1.1 Incidence

En 2020, l'OMS a estimé à 324 600 le nombre de nouveaux cas de mélanome diagnostiqués dans le monde, dont 173 800 cas chez les hommes et 150 800 cas chez les femmes (74).

#### Disparités géographiques

L'incidence diffère selon la situation géographique (**Figure 20**).



**Figure 20.** Taux d'incidence du mélanome cutané en 2020 pour 100 000 habitants, standardisé sur l'âge (population mondiale en référence)

Source : Globocan 2020 (75)

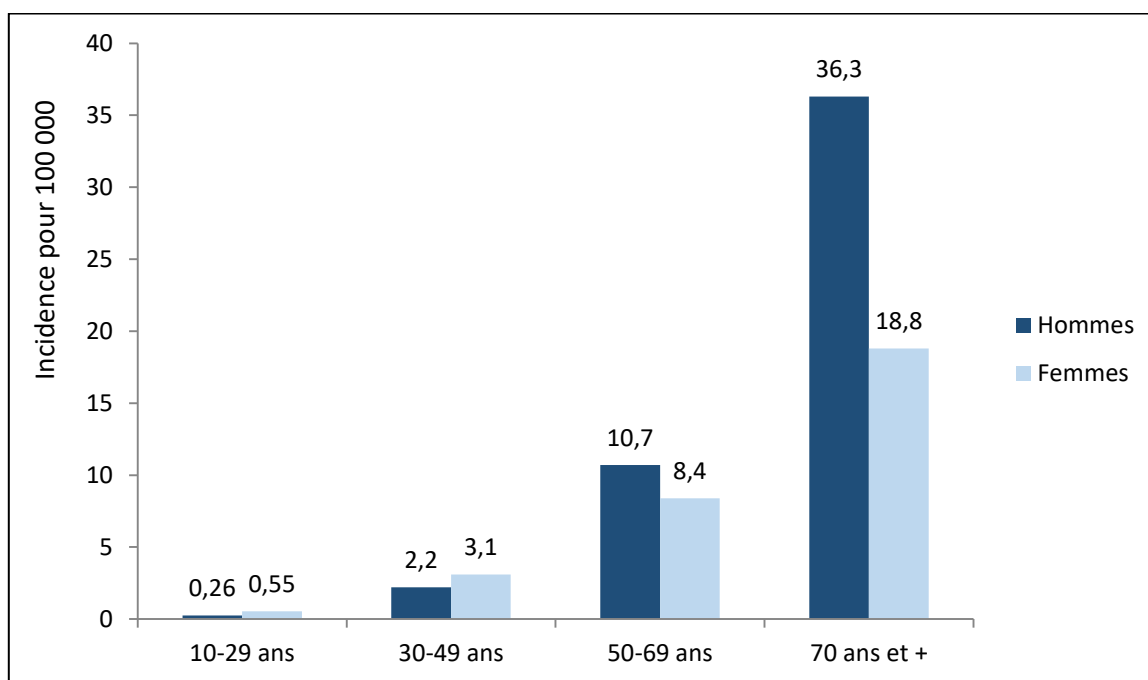
Le mélanome touche principalement les populations de type caucasien (70,74,76), ce qui s'explique par une moindre photo-protection due à leur peau claire. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Australie, avec 34,9 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an, et en Nouvelle-Zélande, avec 35,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an, puis en Amérique du Nord, avec 13,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an

et en Europe, avec 10,2 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an (69). Les taux d'incidence sont en revanche nettement plus faibles en Afrique du Nord, en Asie de l'Est, du Sud-Est (0,2/100 000 habitants/an) et au sud de l'Asie centrale en raison de la couleur de peau plus foncée de ces populations.

En Europe, les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays du Nord. Les raisons de ces disparités géographiques sont nombreuses et incluent, entre autres, les différences d'altitude, de type de peau, la variété des activités récréationnelles pratiquées et le manque de diagnostic précoce et de signalement complet dans certains pays du monde (77).

### Âge et sexe

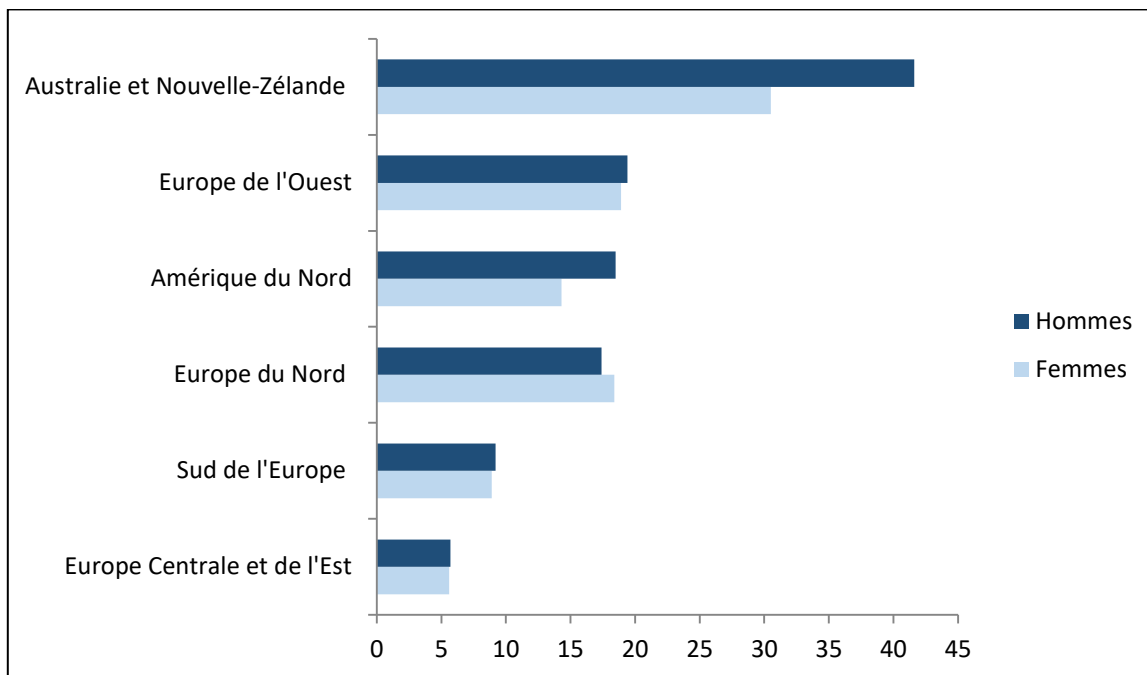
L'incidence du mélanome augmente avec l'âge (**Figure 21**) (78). Par ailleurs, de manière générale dans le monde, elle est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. En 2020, d'après les estimations du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), le taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population était de 3,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants chez les hommes contre 3,0 pour 100 000 chez les femmes (74).



**Figure 21.** Taux d'incidence du mélanome standardisés sur l'âge dans le monde en 2020

Source : Globocan 2020 (75)

Cependant, cette tendance diffère selon les régions. En Australie et Nouvelle-Zélande, en Amérique du Nord, et en Europe Centrale, du Sud, de l'Ouest et de l'Est, l'incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, tandis que l'incidence en Europe du Nord est plus élevée chez les femmes (**Figure 22**) (75).

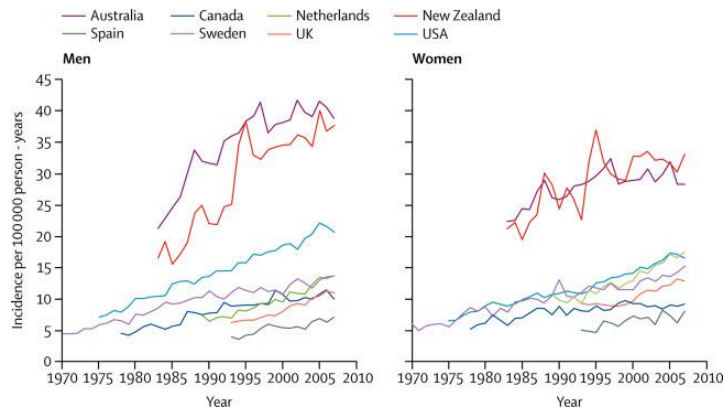


**Figure 22.** Incidence du mélanome (pour 100 000 habitants) standardisée sur l'âge de la population mondiale, en 2020

Source : Globocan 2020 (75)

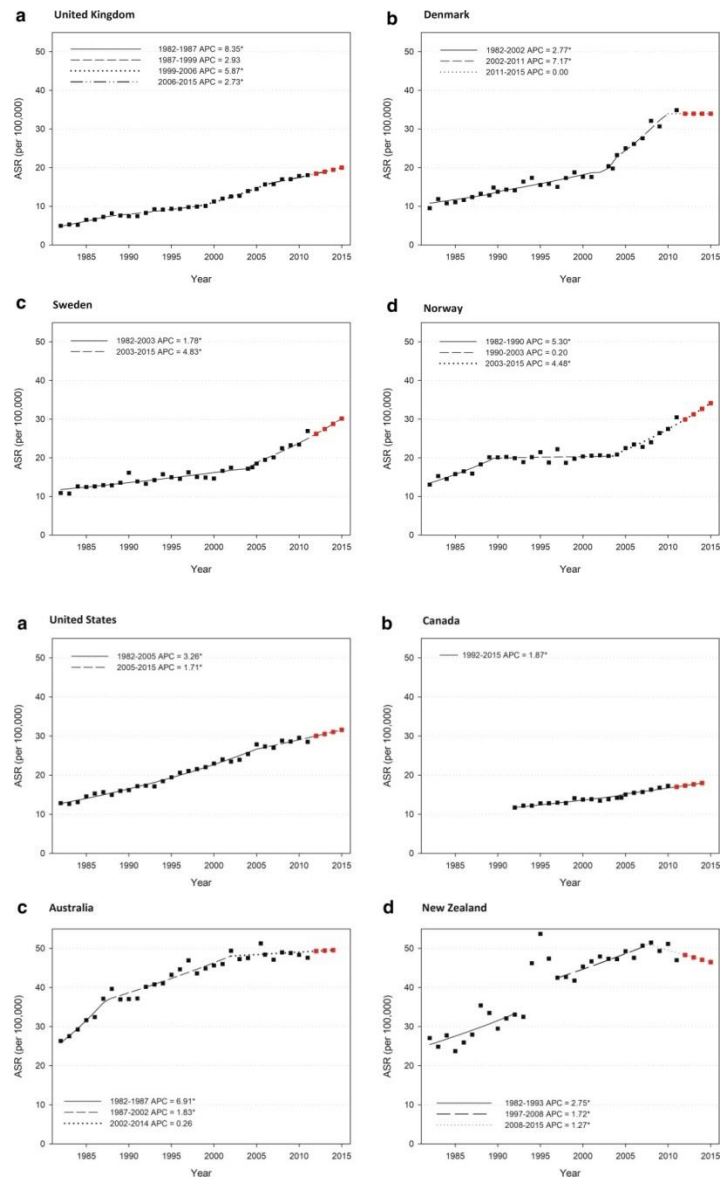
### Évolution de l'incidence

Depuis les années 1970, l'incidence du mélanome a considérablement augmenté chez les populations de peau blanche ; dans ces populations, il s'agit de la localisation cancéreuse ayant connu l'augmentation d'incidence la plus rapide au cours des dernières décennies (70). L'augmentation de l'incidence du mélanome est estimée entre 3 et 7% par an à l'échelle mondiale (79), et on peut constater qu'elle est plus marquée chez les hommes que chez les femmes (**Figure 23**). Il existe également des disparités géographiques dans cette évolution. On observe en effet une augmentation de l'incidence du mélanome aux Etats-Unis, au Canada, au Royaume Uni, en Suède et en Norvège, à des taux de 1,7%, 2,7%, 4,8% et 4,5% par an, respectivement (**Figure 24**) (71,80). Cependant, l'incidence est restée stable depuis 2002 en Australie et depuis 2011 au Danemark, tandis qu'une nette diminution de 1,3% par an est observée en Nouvelle Zélande depuis 2008 (**Figure 24**). Ceci peut s'expliquer par une stabilisation des taux d'incidence du mélanome chez les individus de moins de 60 ans en Australie, de moins de 40 ans au Danemark, et chez toutes les classes d'âge en Nouvelle-Zélande (80). L'incidence du mélanome chez les populations à peau foncée, comme en Chine, en Amérique du Sud, en Inde, en Afrique et chez les Afro-Américains, reste quant à elle stable (81).



**Figure 23.** Évolution des taux d'incidence standardisés sur l'âge selon le sexe de 1970 à 2007 (la population de référence est la population mondiale)

Source : Schandendorf et al. 2018 (69)



**Figure 24.** Évolution de l'incidence standardisée du mélanome dans huit pays industrialisés de 1982 à 2015

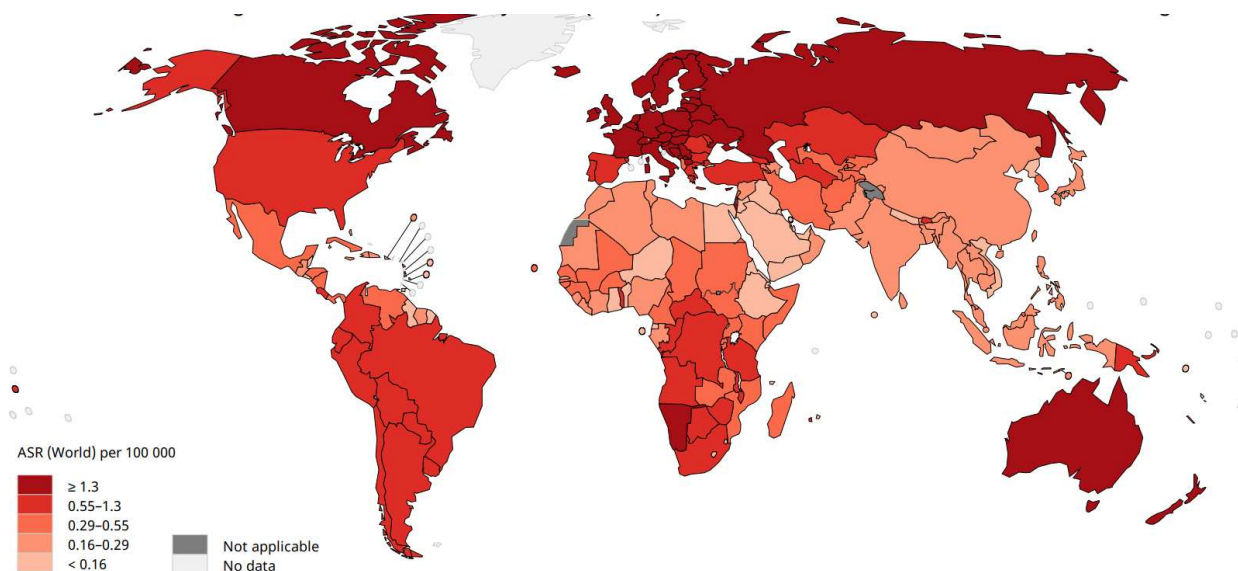
Source : Olsen et al. J Invest Dermatol. 2019 (80)

### I.2.6.1.2 Mortalité

En 2020, selon les estimations du CIRC, le mélanome a été responsable de 57 043 décès dans le monde, 32 385 hommes et 24 658 femmes. Grâce à la détection plus précoce des mélanomes et aux nouvelles thérapies, ils sont plus fréquemment de meilleur pronostic et la mortalité due à ce type de cancer diminue régulièrement (82).

#### Disparités géographiques

Comme les taux d'incidence, les taux de mortalité varient fortement selon la zone géographique (**Figure 25**). En 2012, les taux de mortalité liés au mélanome standardisés sur l'âge étaient de 4,0/100 000 habitants/an en Australie, de 4,7/100 000 habitants/an en Nouvelle-Zélande, de 1,5/100 000 habitants/an en Europe et de seulement 0,1/100 000 habitants/an en Asie du Sud Est (69).

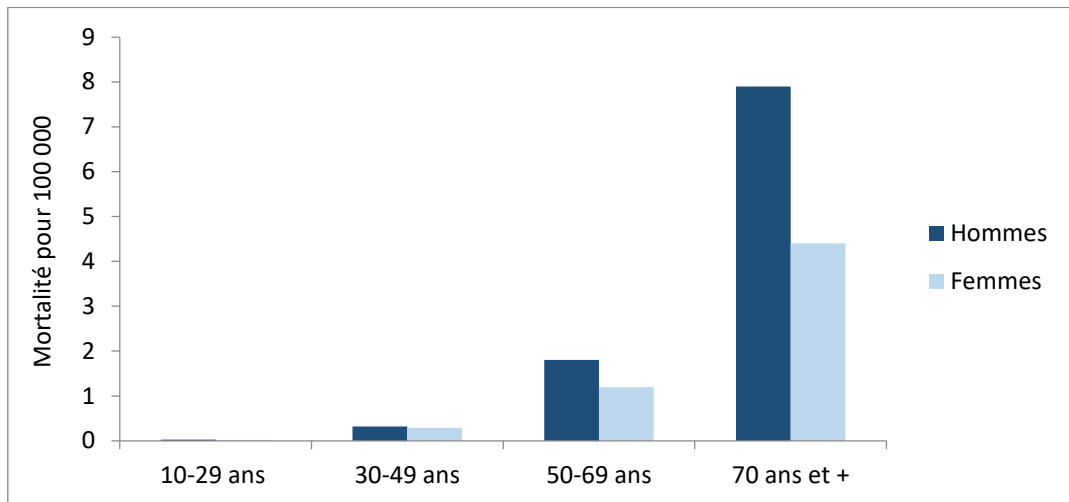


**Figure 25.** Taux de mortalité par mélanome cutané en 2020 pour 100 000 habitants, standardisé sur l'âge (population mondiale en référence)

Source : Globocan 2020 (75)

#### Âge et sexe

Les taux de mortalité sont plus élevés chez les patients âgés de plus de 70 ans (**Figure 26**), à la fois parce que les taux d'incidence sont plus élevés dans cette classe d'âge (cf. supra), mais aussi parce la mortalité après diagnostic d'un mélanome augmente avec l'âge du patient (70).



**Figure 26.** Taux de mortalité du mélanome standardisés sur l'âge dans le monde en 2020

Source : Globocan 2020 (75)

La mortalité liée au mélanome varie également selon le sexe. Dans toutes les régions du monde et à tout âge, on observe des taux de mortalité par mélanome plus élevés chez les hommes que chez les femmes (**Figure 26**) (49). En 2020, les taux de mortalité standardisés sur l'âge chez les femmes étaient estimés à 0,45 pour 100 000 habitants/an, contre 0,70 pour 100 000 habitants/an chez les hommes (75).

### Évolution de la mortalité

Les taux de mortalité du mélanome ont augmenté, bien que cette augmentation soit moindre par rapport à l'augmentation de l'incidence. Ils ont plus que doublé dans toutes les populations à peau blanche de 1955 à 1985, avec cependant des tendances plus fortes chez les hommes que chez les femmes. Après 1985-1990, les taux de mortalité standardisés se sont stabilisés, voire ont diminué en Australie, aux États-Unis et dans plusieurs pays européens (83). Ainsi, en Océanie, l'évolution du taux de mortalité est passée de +3 % par an sur la période 1955-1985 à +0,2 % par an sur la période 1985-2006 chez les hommes, et de +1,7 % à -0,5 % chez les femmes. En Amérique du Nord, elle est passée de +3 % par an sur la période 1960-1979 à -0,3 % par an sur la période 1991-2009 chez les hommes et de +1,7 % sur la période 1960-1983 à -0,6 % sur la période 1983-2009 chez les femmes. Dans le Nord de l'Europe, la tendance de +4,7 % chez les hommes et +3,7 % chez les femmes entre 1955 et le début des années 1970 a connu un ralentissement mais reste à +2,5 % chez les hommes entre 2002 et 2010 et +1,5 % chez les femmes entre 1996 et 2010. De même en Europe centrale, elle reste à +1,3 % par an chez les hommes entre 1987 et 2010. Elle est en revanche passée à -0,4 % chez les femmes entre 1999 et 2010. Enfin, dans le Sud de l'Europe, l'évolution du taux de mortalité est passée de +6,3 % entre 1956 et 1982 à +0,9 % entre 1992 et 2009 chez les hommes et de +5,3 % entre 1956 et 1959 à +0,4 % entre 1989 et 2009 chez les femmes.

Entre 1975 et 2015, aux États-Unis, le taux de mortalité standardisé sur l'âge (la population des États-Unis en 2000 en référence) chez les hommes a augmenté de 2,9/100 000/an à 4,1/100 000/an et est resté en



grande partie le même chez les femmes (1,7-1,8/100 000/an). Entre 1950 et 2015, au Danemark, les taux de mortalité chez les hommes ont augmenté de 1,2/100 000/an à 4,0/100 000/an avec des pics jusqu'à 4,7/100 000/an pendant cette période. Le taux de mortalité standardisé sur l'âge a également augmenté de 0,9/100 000/an à 2,3/100 000/an avec des pics dans les années 1990 à 3,5/100 000/an. Dans l'état allemand, le Sarre, les taux de mortalité chez les hommes ont augmenté de 0,4/100 000/an en 1970 à 3,3/100 000/an en 2016, avec des pics dans les années 1990 de 3,6/100 000/an. Les taux de mortalité chez les femmes ont augmenté légèrement de 1,0/100 000/an à 1,3/100 000/an, avec des pics à 2,5/100 000/an en 1989 et 2,8/100 000/an en 2007 (84).

Concernant l'évolution de la mortalité selon l'âge, on peut constater une augmentation continue du taux de mortalité en Océanie, en Amérique du Nord et en Europe chez les individus de 70 ans et plus. Cependant, les taux de mortalité chez les individus âgés de 50-69 ans connaissent un ralentissement voire une stabilisation, tandis qu'ils sont en déclin pour les individus âgés de moins de 50 ans (83).

#### I.2.6.1.3 Quelles explications concernant les tendances d'incidence et de mortalité ?

L'augmentation des taux d'incidence et de mortalité du mélanome ces dernières années pourrait refléter un effet période, correspondant à des changements qui concernent toute la population sur une période donnée, et/ou un effet cohorte (effet générationnel), correspondant à des changements entre les générations successives.

L'influence d'un effet cohorte sur l'évolution de la mortalité a été mise en évidence dans une étude comparant les risques de décéder du mélanome selon l'année de naissance dans un modèle âge-période-cohorte (83). Dans cette étude, il a été suggéré que l'évolution de la mortalité due au mélanome suivrait l'évolution de l'exposition aux rayonnements UV pendant l'enfance des générations successives.

L'amélioration des techniques de dépistage et/ou les surdiagnostics ont pu contribuer mais ne peuvent à eux seuls expliquer l'augmentation des taux d'incidence du mélanome (85–87). En Australie, par exemple, sur la période 1990-2006, l'incidence des tumeurs épaisses (> 4 mm) a également augmenté (88), et en Europe (sur la période 1995-2012) et aux États-Unis (sur la période 1989-2009), l'incidence des mélanomes de toutes les épaisseurs a augmenté.

Les migrations de populations peuvent aussi expliquer une partie des tendances récentes. La proportion de migrants issus d'Asie et d'Afrique et ayant un profil moins à risque de mélanome que les populations caucasiennes a augmenté en Australie, Nouvelle-Zélande, Suède et Norvège entre 2010 et 2015. Ceci pourrait expliquer une partie de la stabilisation de l'incidence du mélanome en Australie et Nouvelle-Zélande. Néanmoins, ces migrations ne semblent pas avoir eu un effet sur la croissance de l'incidence en Suède et Norvège et ne peuvent expliquer à elles seules la stabilisation de l'incidence observée au Danemark (80).

### 1.2.6.2 Le mélanome en France

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

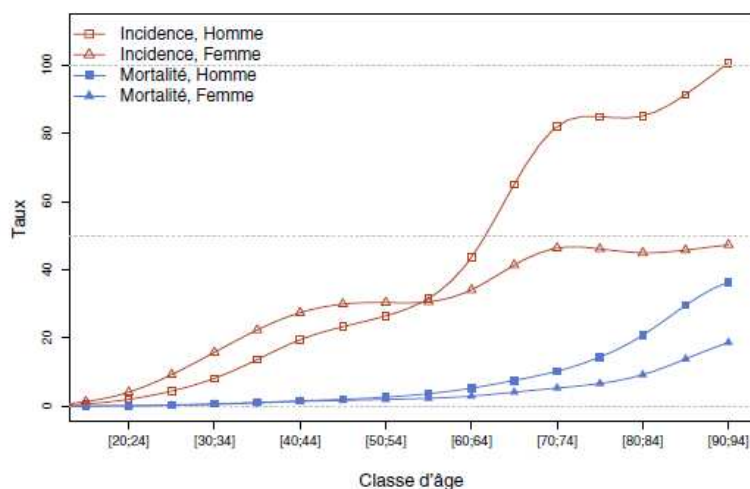
#### 1.2.6.2.1 Sources de données

En France, il n'existe pas de registre national permettant de mesurer l'incidence du cancer au niveau national et de manière instantanée. Cependant, une collaboration mise en place grâce au Plan Cancer 2009-2013 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), permet la surveillance et l'observation des cancers, en regroupant les informations des registres français sur l'ensemble des données d'incidence et de survie collectées depuis leur création et couvrant de 16 à 20% de la population française (89).

#### 1.2.6.2.2 Incidence

Selon Santé Publique France, 15 513 nouveaux cas de mélanome ont été recensés en France métropolitaine en 2018, dont environ 7900 chez les hommes et 7600 chez les femmes (90). Le mélanome se situe au 8<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 6<sup>ème</sup> rang chez la femme (91).

L'âge médian au diagnostic du mélanome, en 2018, était estimé à 66 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme (90). En cohérence avec ce qui est observé dans d'autres pays, l'incidence du mélanome augmente avec l'âge et elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. En France, l'incidence est plus élevée chez les femmes jusqu'à environ 55 ans ; au-delà, le rapport s'inverse (89) (**Figure 27**). Ces taux atteignent une valeur maximale dans la classe d'âge des 95 ans et plus avec environ 100 cas pour 100 000 chez les hommes et 50 pour 100 000 chez les femmes. A noter que les tumeurs sont plutôt localisées sur les membres inférieurs chez les femmes (39%) et sur le tronc chez les hommes (42%) (92).



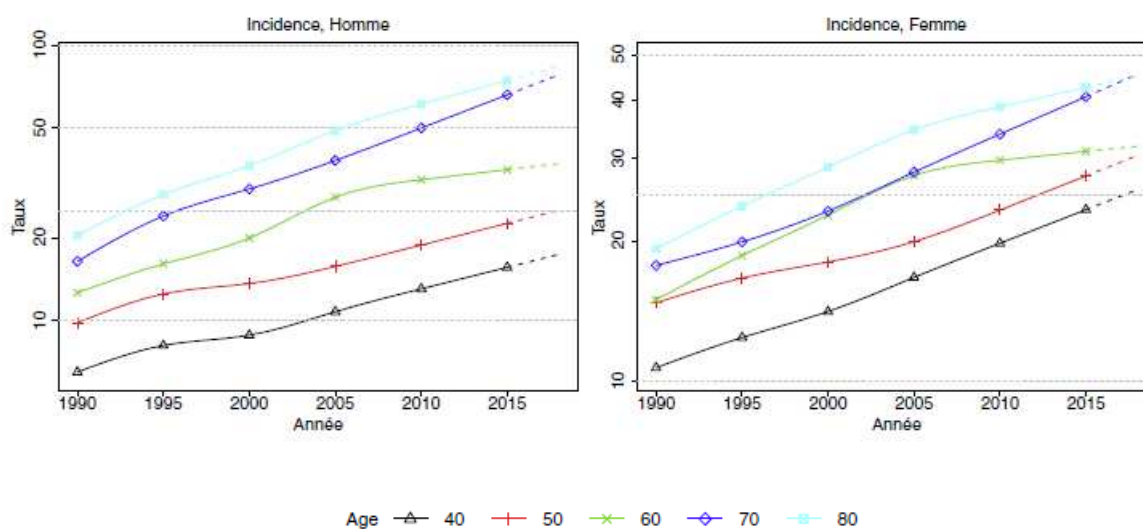
**Figure 27.** Incidence et mortalité par mélanome cutané par âge et par sexe en France en 2018

Source : Defossez et al. 2019 (90)

## Évolution de l'incidence

Chez les hommes, le taux d'incidence standardisé du mélanome cutané a fortement augmenté entre 1990 (4,8 pour 100 000) et 2018 (14,2 pour 100 000) (90), et ce plus particulièrement chez les sujets les plus âgés (**Figure 28**). L'augmentation moyenne a été de +4,0% par an sur l'ensemble de cette période, et de +3,4% par an sur la période plus récente 2010-2018. Chez les femmes, le taux d'incidence standardisé du mélanome cutané a également fortement augmenté entre 1990 (6,7 pour 100 000) et 2018 (14,2 pour 100 000) (90); l'augmentation moyenne a été de +2,7% par an sur l'ensemble de cette période, et de +2,4% par an sur la période plus récente 2010-2018. L'augmentation est marquée à la fois chez les femmes les plus âgées et chez les femmes les plus jeunes (**Figure 28**).

L'augmentation de l'incidence du mélanome en France depuis des décennies est à rapprocher de ce qui est observé à l'échelle mondiale dans les pays à population caucasienne. Cette évolution est vraisemblablement la conséquence d'une augmentation des expositions aux UV naturels, notamment récréatives depuis les années 1940, et du développement de la pratique d'exposition aux UV artificiels. En France comme dans d'autres pays européens, l'augmentation de l'incidence semble concerner plus particulièrement les tumeurs de faible épaisseur, tandis que l'incidence des mélanomes épais augmente moins (92).



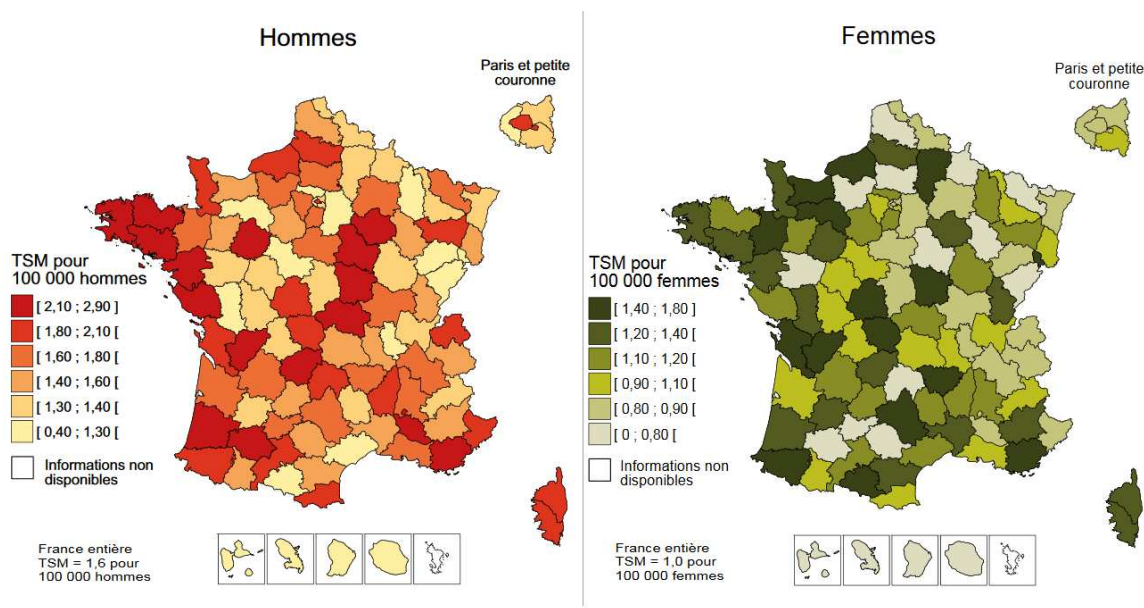
**Figure 28.** Evolution du taux d'incidence du mélanome cutané par âge et par sexe en France entre 1990 et 2018

Source : Defossez et al. 2019 (90)

### 1.2.6.2.3 Mortalité

En 2018, le nombre de décès par mélanome a été estimé à 1975 (dont 1135 hommes et 840 femmes) (90). Les taux de mortalité standardisés sur la structure d'âge mondiale étaient de 1,7 pour 100 000 chez

l'homme et de 1,0 pour 100 000 chez la femme. L'âge médian au décès était de 71 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme. Les taux de mortalité varient sur l'ensemble du territoire (**Figure 29**).



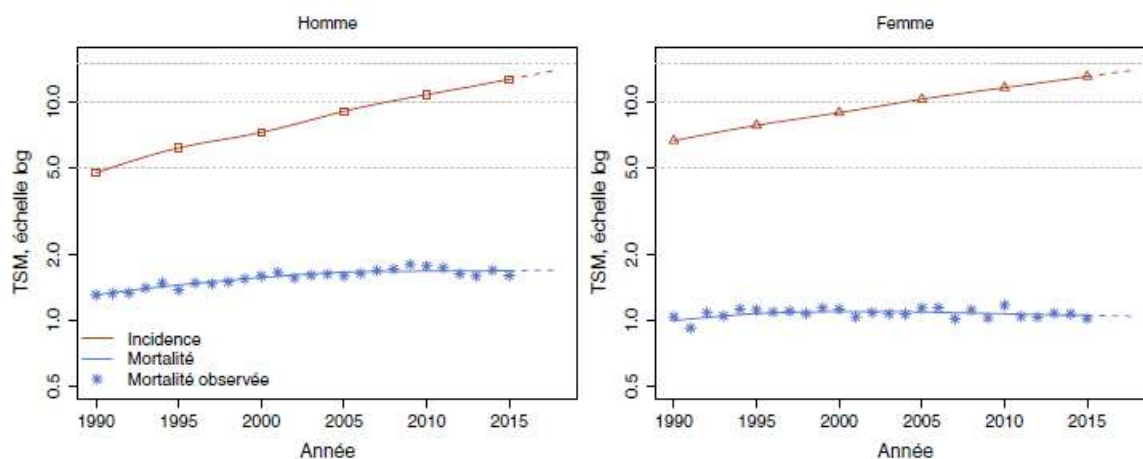
Sources : CépiDc/Inserm, Insee [CépiDc-Inserm, 2016]. Traitement INCa, 2016

**Figure 29.** Taux de mortalité standardisé sur la population mondiale par mélanome à l'échelle départementale en France (2011-2013)

Source : INCa, Les cancers en France, édition 2017 (93)

### Évolution de la mortalité

Le taux de mortalité était en augmentation chez les hommes jusqu'en 2005 ; ensuite il s'est stabilisé. Chez les femmes, le taux de mortalité était stable sur l'ensemble de la période 1990-2018 (**Figure 30**).



**Figure 30.** Evolution du taux de mortalité (standardisé monde) par mélanome cutané en France entre 1990 et 2018

Source : Defossez et al. 2019

## **I.3 Les carcinomes cutanés**

Les carcinomes cutanés sont parmi les types les plus courants de cancer en général et plus spécifiquement de cancer cutané. Ils représentent plus de 90% des cas de cancers cutanés et sont principalement diagnostiqués chez les personnes de type caucasien, à un âge moyen de 66,5 ans pour la femme et de 66,7 pour l'homme pour le carcinome basocellulaire, et de 77 ans pour la femme et de 74,4 ans pour l'homme pour les carcinomes spinocellulaires cutanés (43).

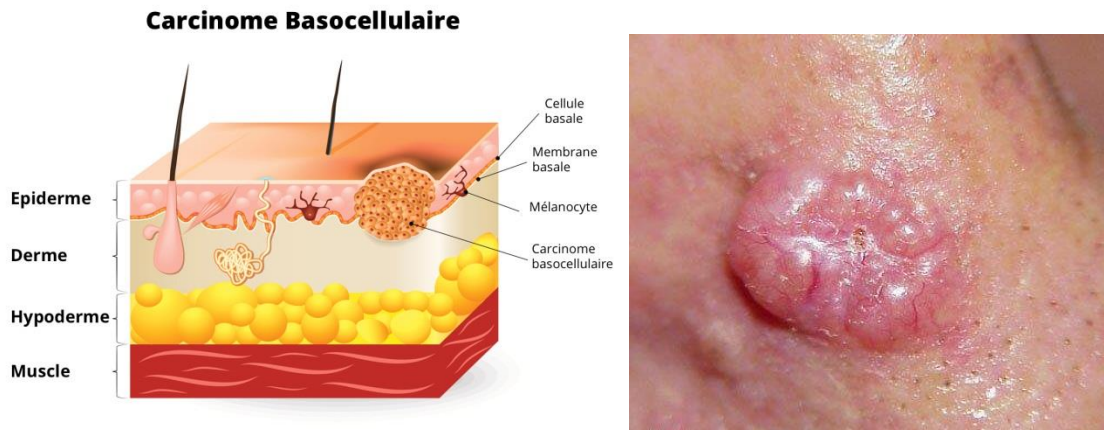
Les carcinomes cutanés sont des cancers non mélanocytaires se développant dans les cellules de l'épiderme, les kératinocytes. Il existe deux types de ces cancers selon la couche de l'épiderme au niveau de laquelle ils se développent : les carcinomes basocellulaires (CBC) se développant au niveau de la couche basale et les carcinomes épidermoïdes ou carcinomes spinocellulaires (CSC) qui se développent au niveau des couches supérieures. Ces deux types de carcinomes cutanés sont de bon pronostic mais leurs traitements peuvent fortement affecter la qualité de vie du patient et représentent des coûts considérables pour la société (94,95).

### **I.3.1 Carcinomes basocellulaires**

#### ***I.3.1.1 Présentation clinique***

Le carcinome basocellulaire (**Figure 31**) représente environ 80% des cas de cancers cutanés. Il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes et touche généralement les personnes de plus de 50 ans. C'est une tumeur à croissance lente et les métastases avec ce type de cancer sont rares (leur pourcentage varie de 0,003% à 0,6%) (96). Il existe quatre sous-types cliniques principaux de ce cancer : le carcinome basocellulaire superficiel, nodulaire, infiltrant et sclérodermiforme. Il apparaît le plus souvent sur les zones du corps exposées chroniquement au soleil, notamment la tête et le cou dans 80% des cas. Le premier signe de ce cancer est l'apparition ou la modification d'une excroissance de peau ou la présence d'une lésion inguérissable (97).

Malgré une dangerosité plus faible en comparaison aux autres types de cancer cutané, il nécessite un traitement afin de l'empêcher de s'étendre en profondeur et d'atteindre les tissus avoisinants de la peau. Bien que le pronostic vital soit rarement engagé dans ce cas, des défigurations voire une perte d'organe comme le nez, l'oreille ou l'œil peuvent en résulter si aucun traitement approprié n'est donné ou si la prise en charge est trop tardive.



**Figure 31.** Carcinome basocellulaire

Source : [https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer\\_peau/sa\\_4106\\_cancers\\_epitheliaux.htm](https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_peau/sa_4106_cancers_epitheliaux.htm)

### Types histologiques de CBC

Il existe 4 sous-types histologiques principaux de CBC.

Le **CBC nodulaire** est le sous-type le plus fréquent (60% des cas) et présente une progression lente. Il s'agit d'une tumeur ferme, bien limitée, lisse, pouvant simuler une lésion kystique. Il se présente comme une papule ou un nodule lisse, translucide, grisâtre et télangiectasique<sup>3</sup> constituant la lésion élémentaire ou perle. S'il n'est pas traité, il peut envahir des zones critiques du nez ou du cou (98).

Le **CBC superficiel**, ou multiloculaire, est le deuxième sous-type le plus courant de CBC et apparaît fréquemment au niveau du tronc et des membres. Il se présente sous forme de plaque érythémateuse non infiltrée bien délimitée, parfois croûteuse ou squameuse, affectant principalement les sujets jeunes et pouvant être confondu avec une affection inflammatoire bénigne. Le CBC superficiel a tendance à se développer latéralement et peut causer de sérieux dommages au niveau des tissus et organes avoisinants s'il n'est pas traité (98).

Le **CBC infiltrant** est défini par la présence de foyers tumoraux de petite taille, intradermiques, mal limités ou par une couleur blanchâtre qui rend difficile le diagnostique. La chirurgie s'impose fréquemment pour ce sous-type de CBC, qui présente un risque élevée de récurrence et demande un suivi particulier (98).

Le **CBC sclérodermiforme** est plus rare (5% des cas). Il prend la forme d'une cicatrice blanchâtre, mal limitée, parfois atrophique, souvent difficile à voir en l'absence d'ulcération. Il se manifeste au niveau de la région de la tête et du cou. Il évolue lentement et de façon centrifuge avec des limites floues et difficiles à détecter. Ce type de tumeur présente un risque élevé de récurrence et la chirurgie est souvent nécessaire (98).

<sup>3</sup> C'est la dilatation de petits vaisseaux cutanés, formant de fines lignes rouges, parfois violettes, d'une longueur allant de quelques millimètres à quelques centimètres

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

Les sous-types de CBC les plus agressifs parmi les quatre principaux sont le CBC superficiel et le CBC sclérodermique. Tous les sous-types de CBC peuvent évoluer, s'ulcérer et se pigmenter, entraînant parfois un problème de diagnostic différentiel avec le mélanome.

### **Facteurs pronostiques du CBC**

Le CBC évolue surtout au niveau local, avec une extension progressive en surface et en profondeur pouvant atteindre les structures anatomiques de voisinage, muscle et os. Il y a un risque de récurrence après traitement, c'est-à-dire un risque de réapparition du CBC sur la zone préalablement traitée. A noter que le risque de métastase est très faible.

Les facteurs pronostiques des CBC sont cliniques et histologiques et se mesurent par le risque de récurrence et les difficultés à mettre en œuvre un traitement adapté (**Tableau 5**). Les tumeurs à risque élevé de récurrence sont celles situées sur le visage, particulièrement sur et autour du nez, des paupières et des oreilles. Les tumeurs localisées sur le tronc ou les membres sont à risque faible de récurrence (99). Le risque est intermédiaire quand la tumeur se situe dans les autres localisations. Les CBC sont considérés à risque élevé de récurrence lorsqu'ils mesurent plus de 6 mm sur les zones à haut risque de récurrence, plus de 1 cm sur les zones à moyen risque, et plus de 2 cm sur les autres zones. Il y a également un risque élevé de récurrence s'il y a une mauvaise définition des marges de la tumeur, un caractère récidivant et une immunodépression.

Le type histologique est également un facteur pronostique important. Histologiquement, les CBC sclérodermique et infiltrants, dont les limites sont imprécises, sont de plus mauvais pronostic car l'exérèse complète est rendue plus difficile, tandis que les tumeurs superficielles et nodulaires ont des limites souvent plus nettes et donc ont un risque de récurrence plus faible. La présence d'une invasion péri-nerveuse est un facteur qui intervient dans la récurrence. La forme métatypique a également des taux de récurrence plus élevés. Par ailleurs, contrairement au mélanome, le sexe, l'âge et la durée d'évolution ne semblent pas constituer des facteurs de pronostic des CBC (100).

**Tableau 5.** Facteurs pronostiques du CBC

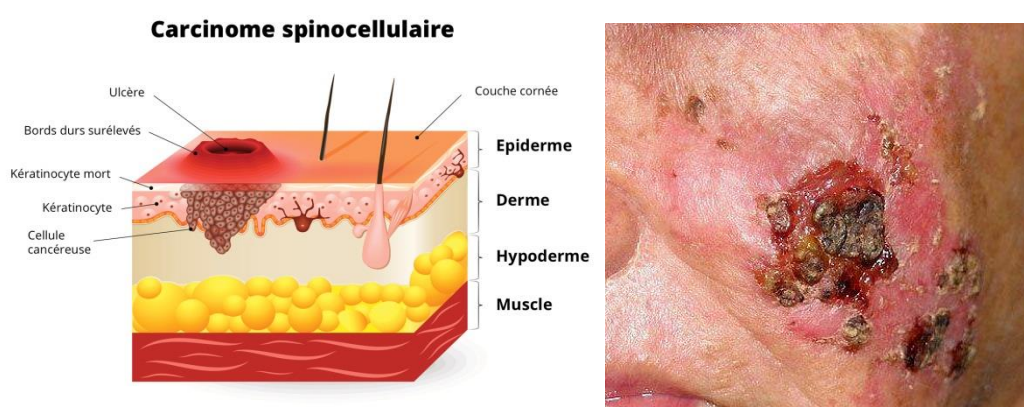
Facteur pronostique	Bas risque	Haut risque
Localisation/taille	Zone L < 20 mm Zone M < 10 mm Zone H < 6 mm*	Zone L ≥ 20 mm Zone M ≥ 10 mm Zone H ≥ 6 mm
Limites de la tumeur	Bien définie	Mal définie
Récidive	Non	Oui
Immunodépression	Non	Oui
Site de radiothérapie	Non	Oui
Sous-type histologique	Nodulaire,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

**Source :** The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines of care for nonmelanoma skin cancer. Miller, Dermatologic surgery, 2000 (101).

### I.3.2 Carcinomes spinocellulaires

#### I.3.2.1 Présentation clinique

Le carcinome spinocellulaire (**Figure 32**) représente environ 16% des cas de cancers cutanés (97). Il est plus rapidement évolutif que le carcinome basocellulaire et il peut métastaser. Il apparaît le plus souvent sur les zones de la peau exposées chroniquement au soleil comme le visage, les oreilles et les membres supérieurs ou inférieurs. Il est généralement asymptomatique mais peut dans certains cas être accompagné d'une douleur ou une sensibilité. La tumeur peut s'observer sous différentes formes telles qu'une papule kératosique, une plaque érythémateuse ou un nodule érythémateux. La lésion peut devenir croûteuse ou ulcérée avec une base purulente. Ce type de cancer cutané se développe souvent à partir de lésions précancéreuses telles que les kératoses actiniques ou la maladie de Bowen.



**Figure 32.** Carcinome spinocellulaire

**Source :** [https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer\\_peau/sa\\_4106\\_cancers\\_epitheliaux.htm](https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_peau/sa_4106_cancers_epitheliaux.htm)



## Types histologiques de CSC

On distingue deux formes principales de CSC : *in situ* et *invasive*, possédant des caractéristiques cliniques et histologiques distinctes.

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 (98). Le CSC invasif commun se développe à partir d'une lésion précancéreuse de type kératose actinique et constitue la forme la plus fréquente de CSC. Il se développe sur les zones exposées au soleil, comme la tête, le cou et l'extrémité des membres et apparaît généralement chez les personnes âgées 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***.

## Facteurs pronostiques du CSC

Globalement, les CSC sont de bon pronostic et ont une mortalité faible. Ils guérissent généralement avec un traitement initial et les récurrences sont rares. Le risque de dissémination métastatique est faible, mais plus fréquent que pour le CBC. La dissémination métastatique est généralement le résultat de tumeurs négligées ou multi-récidivantes. A noter que le risque de métastases est plus élevé lorsque la tumeur est localisée dans les muqueuses.

Les facteurs pronostiques du CSC sont cliniques et histologiques (**Tableau 6**). La localisation de la tumeur est le facteur clinique le plus important. En effet, les CSC situés sur la partie centrofaciale, les oreilles, les tempes, les organes génitaux, les muqueuses et les zones palmo-plantaires sont à risque évolutif élevé tandis que ceux situés sur le tronc et les membres sont à faible risque. Une forme récidivée, une infiltration en profondeur, une immunodépression et des signes neurologiques d'invasion sont des facteurs de mauvais pronostic. La taille de la tumeur est également un facteur pronostique. Une taille de plus de 1 cm sur une zone à haut risque ou de plus de 2 cm sur une zone à faible risque est également un facteur de mauvais pronostic.

Les facteurs histologiques du pronostic sont le type histologique, le degré de différenciation cytologique, l'épaisseur et la profondeur de la tumeur et l'invasion péri-nerveuse. Le risque de métastase augmente pour les lésions qui envahissent le derme réticulaire (niveau IV de Clark) ou qui sont supérieures à 4 mm de profondeur. La présence d'un seul facteur clinique ou histologique de mauvais pronostic conduit à considérer le CSC comme étant à risque significatif de récurrence ou de métastase.

**Tableau 6.** Facteurs pronostiques du CSC

<b>Critères</b>	<b>Groupe 1 : à faible risque</b>	<b>Groupe 2 : à risque significatif</b>
<b>Cliniques</b>		
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-
<b>Anatomo-pathologiques</b>		
Envahissement péri-nerveux	Non	Oui
Degré de différenciation cellulaire	Bon	Moyen à indifférencié
Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée), mixte ou méta typique	CEC desmoplastique > muco-épidermoïde > acantholytique
Profondeur (niveau de Clark) et Epaisseur tumorale	Niveau ≤ III Epaisseur ≤ 3 mm	Niveau ≥ IV Epaisseur > 3 (ou 4 ou 5) mm

**Source :** Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Société Française de Dermatologie. 2009 (102)

### **I.3.3 Prise en charge**

Une exérèse chirurgicale est effectuée pour traiter les carcinomes cutanés, comme pour le mélanome aux stades précoces. Dans la majorité des cas, les carcinomes cutanés restent localisés ce qui permet leur traitement par chirurgie sans risque de récidive si toutes les cellules malignes ont été retirées. Une technique chirurgicale appelée chirurgie micrographique de Mohs (CMM) est dans certains cas utilisée. Elle consiste à retirer le cancer par petites couches, ce qui permet une réduction des marges d'exérèse tout en assurant un retrait total de la lésion cutanée (103). Cette technique chirurgicale est indiquée, principalement, pour le traitement des CBC lors d'une récidive après un traitement chirurgical ou de radiothérapie, lorsque le CBC a été incomplètement excisé, ou lorsque sa localisation est délicate (régions nasale, périoculaire ou péri-buccale). Elle est également utilisée pour le traitement de certaines formes de CSC.

D'autres traitements sont également disponibles, tel que la cryothérapie et cryochirurgie. Il s'agit de détruire, « brûler » les cellules cancéreuses par le froid en utilisant le plus souvent de l'azote liquide ou du protoxyde d'azote. La cryothérapie est utilisée pour les tumeurs bénignes car elle n'oblige pas à détruire totalement sa cible (peut se pratiquer de façon non contrôlée) tandis que la cryochirurgie est pratiquée pour les lésions pré-malignes et malignes car elle est obligatoirement contrôlée.

Parmi les autres traitements disponibles pour les carcinomes cutanés, il y a également la radiothérapie. Elle consiste à détruire les cellules cancéreuses par irradiation locale, utilisant plusieurs types de rayons tels que

les rayons X, gamma, photons ou électrons. Ce type de traitement est surtout privilégié lorsque la chirurgie ne peut pas être effectuée (pour diverses raisons) ou dans le cas de carcinomes récidivants ou étendus localement.

Il est également possible d'utiliser d'autres stratégies thérapeutiques efficaces pour les carcinomes superficiels et de bon pronostic telles que l'utilisation du 5-fluoro-uracile (chimiothérapie), la photothérapie dynamique et l'utilisation de molécules telles que l'imiquimod (immunothérapie locale), et dans le cas des CBC évolués ou inopérables (ou pour le traitement des formes métastatiques rares), le vismodegib peut être utilisé (thérapie ciblée).

### **I.3.4 Epidémiologie des carcinomes cutanés**

Les carcinomes cutanés sont les cancers cutanés les plus fréquents. L'organisation mondiale de la santé (OMS) recense entre 2 à 3 millions de cas de carcinomes cutanés chaque année dans le monde (104). Cependant, leur incidence et leur prévalence sont largement sous-estimées par rapport à celles du mélanome, bien que le risque de développer un carcinome cutané soit 18 à 20 fois plus élevé que celui du mélanome (105,106).

#### ***I.3.4.1 Les carcinomes cutanés dans le monde***

##### **I.3.4.1.1 Incidence**

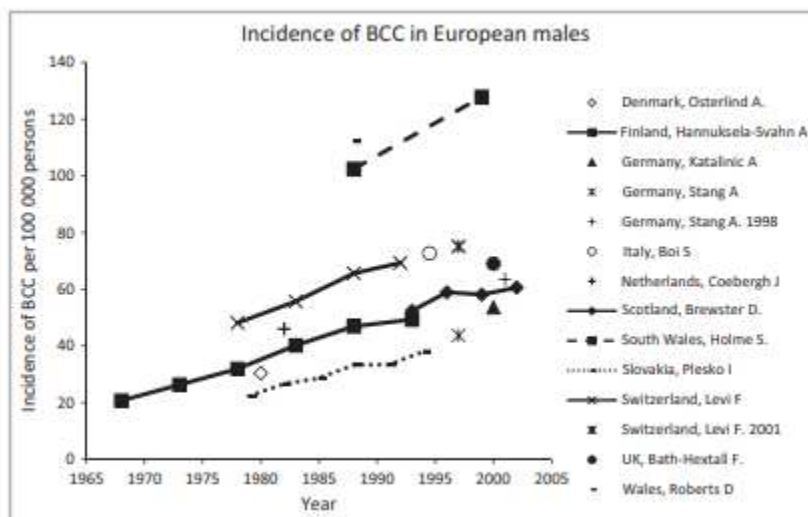
Le risque de développer un carcinome cutané au cours de la vie a été estimé entre 28 et 33% pour le CBC et entre 7 et 11% pour le CSC pour un individu né en 1994 (107). Bien que les carcinomes cutanés soient sujets à un manque d'enregistrement dans les registres nationaux, ce qui limite l'estimation de façon précise et comparable de leurs taux d'incidence, on peut observer, comme pour le mélanome, une variation de l'incidence des carcinomes cutanés en fonction de la zone géographique.

Le CBC est le plus répandu des carcinomes cutanés chez les individus à peau claire au niveau mondial (4 fois plus fréquent que le CSC), et il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (108). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Australie (> 1000 cas pour 100 000 personne-années pour le CBC), loin devant les États-Unis (450 cas pour 100 000 personne-années) et l'Europe (> 129,3 et 90,8 cas pour 100 000 personne-années chez les hommes et chez les femmes, respectivement en Allemagne), tandis que les taux les plus faibles sont observés en Afrique (< 1 cas pour 100 000 personne-années pour les CBC) (109–111). Comme pour les CBC, l'Australie et les États-Unis sont les pays qui enregistrent les taux d'incidence les plus élevés de CSC.

Le CSC est environ deux fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes et il apparaît surtout chez les personnes âgées. Il a été estimé que 80% des CSC apparaissent chez des personnes âgées de plus de

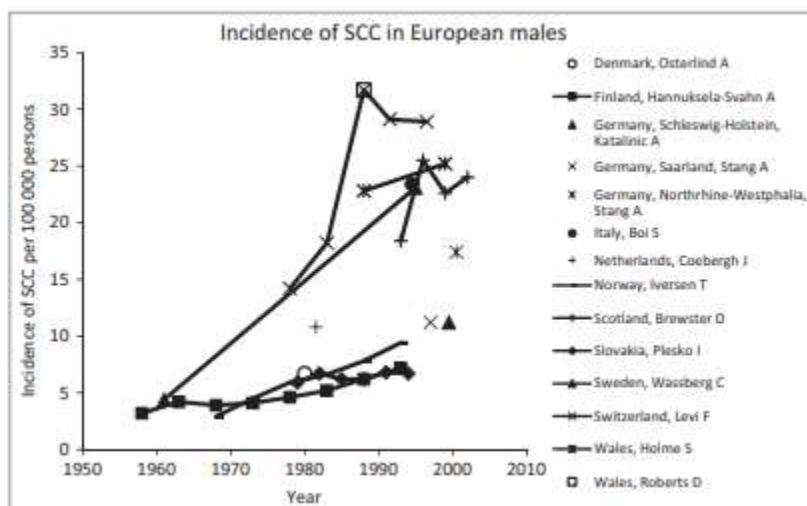
60 ans. En Europe, l'incidence standardisée sur l'âge était estimée entre 9 et 96/100 000 hommes et entre 5 et 68/100 000 femmes (estimations faites pour la période 2002-2007). En Australie, en 2002, l'incidence du CSC était estimée à 499/100 000 hommes et 291/100 000 femmes (112).

L'incidence des carcinomes cutanés est en constante augmentation, la tendance générale suggère une augmentation de l'incidence (**Figure 33** et **34**) de l'ordre de 3 à 8% par an selon les observations dans de nombreux pays (39). En Europe, Les taux d'incidence de CBC ont augmenté à un rythme similaire (5,5% par an) au cours des quatre dernières décennies, selon plusieurs études (**Figure 33**). L'augmentation de l'incidence semble être plus marquée chez les femmes (113). Par exemple, au Danemark, entre 1978 et 2007, l'augmentation de la variation annuelle moyenne en pourcentage de l'incidence du CBC était plus élevée chez les femmes (4,59% ; IC à 95% = 4,45 - 4,72) que chez les hommes (3,71% ; IC à 95% = 3,60 - 3,82), et l'augmentation de la variation annuelle moyenne en pourcentage de l'incidence du CSC était également plus élevée chez les femmes (4,25% ; IC à 95% = 4,03 - 4,48) que chez les hommes (3,09% ; IC à 95% = 2,88 - 3,30) (113).



**Figure 33.** L'incidence du carcinome basocellulaire (CBC), standardisée sur l'âge de la population mondiale, chez les hommes européens au cours du temps

Source : Lomas et al. 2012 (109)



**Figure 34.** L'incidence du carcinome spinocellulaire (CSC), standardisée sur l'âge de la population mondiale, chez les hommes européens au cours du temps

Source : Lomas et al. 2012 (109)

#### 1.3.4.1.2 Mortalité

La mortalité liée aux carcinomes cutanés est assez faible comparée à leur incidence, et comparé à la mortalité par mélanome. Les taux de mortalité liés aux carcinomes cutanés semblent avoir diminué ces dernières années en Australie, aux États-Unis et également en Europe (107,114,115). En 2011, le taux de mortalité par CSC était de 2/100 000 individus (112). Aux États-Unis, en 2012, une étude a suggéré que de 5604 à 12 572 personnes ayant un CSC développaient une métastase nodulaire et que de 3932 à 8791 personnes décédaient du CSC aux États-Unis cette année-là (112).

#### 1.3.4.2 *Les carcinomes cutanés en France*

Les données épidémiologiques concernant les carcinomes cutanés sont imprécises et incomplètes car la déclaration des nouveaux cas de CBC et CSC auprès des registres de cancers n'est pas obligatoire en France. A ce jour, en France, des registres généraux de carcinomes cutanés sont présents dans seulement 9 départements (Bas-Rhin, Doubs, Calvados, Isère, Tarn, Somme, Hérault, Haut-Rhin et Vendée). Parmi ces registres, seuls ceux du Haut-Rhin, du Doubs et plus récemment du Calvados comptabilisent les CBC (116).

#### 1.3.4.2.1 Incidence

Les données de ces registres suggèrent une augmentation importante de l'incidence des deux types de carcinomes cutanés, une plus grande fréquence chez les hommes à âge égal (plus marquée pour les CSC) et des CBC 3 à 6 fois plus fréquents que les CSC (plus marquée chez les femmes) (**Tableau 7**).

**Tableau 7.** Évolution de l'incidence des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires entre 1983 et 2002, selon le sexe (données du registre des cancers du Doubs, taux standardisés sur la population mondiale / 100 000 ha/an)

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

**Source :** Réalisé à partir données du registre des cancers du Doubs

La moyenne d'âge au diagnostic des CSC est de 74,4 ans chez les hommes et de 77 ans chez les femmes. Elle est supérieure de près de 10 ans à la moyenne d'âge au diagnostic des CBC. Entre les périodes 1991-1993 et 1997-1999, le nombre de CBC enregistrés dans le Haut-Rhin a augmenté de 25% (116). Les données du registre du Doubs montrent des taux d'incidence du CSC nettement supérieurs chez les hommes (sexe ratio proche de 2). Une étude prospective en Champagne-Ardenne estime l'incidence annuelle brute du CSC à 30 cas pour 100 000 habitants (102).

Les données du Haut-Rhin confirment la prédominance masculine et les tendances évolutives observées dans le Doubs, avec une augmentation de l'incidence standardisée sur la population mondiale, entre 1988 et 1999, de 15,8 à 22,3 cas pour 100 000 habitants chez les hommes et de 7,5 à 8,4 cas pour 100 000 habitants chez les femmes (117). Ces données montrent que l'incidence des CBC, après l'âge de 40 ans, augmente de manière linéaire et qu'au-delà de 85 ans, l'incidence annuelle est de 550 cas pour 100 000 habitants chez les femmes et de 863 cas pour 100 000 habitants chez les hommes.

#### I.3.4.2.2 Mortalité

Le nombre de décès par carcinome cutané a diminué malgré l'augmentation régulière de l'incidence de ce cancer. Entre 1980 et 1983, en France, une moyenne de 547 décès par an a été attribuée aux carcinomes cutanés (ce chiffre est peu inférieur à celui des décès par mélanome pour la même période). Plus récemment, entre 2000 et 2003, ce chiffre était de 492 décès par an, tandis que le nombre de décès par mélanome avait doublé.

## I.4 Facteurs de risque des cancers cutanés

Plusieurs facteurs de risque de cancers cutanés ont été établis (118–120). Certains de ces facteurs sont intrinsèques tels que la pigmentation de la peau, la couleur des yeux et des cheveux, le nombre de grains de beauté et de taches de rousseur et les antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés. D'autres facteurs sont extrinsèques/environnementaux tels que l'exposition aux rayonnements UV, naturels ou artificiels. Des incertitudes existent encore concernant la façon dont ces facteurs de risque établis interagissent pour contribuer au développement des cancers cutanés (121). Par ailleurs, d'autres facteurs sont actuellement explorés et suspectés d'influencer le risque de cancers cutanés.

### I.4.1 Facteurs de risque établis

#### I.4.1.1 *Facteurs phénotypiques*

Les **caractéristiques pigmentaires** jouent un rôle crucial dans le développement des cancers cutanés. Il a été clairement démontré que les personnes ayant un phénotype clair (yeux clairs, cheveux clairs, peau claire, présence de taches de rousseur et faible capacité de la peau à bronzer) avaient un risque plus élevé de développer un cancer cutané (122). Une méta-analyse de Gandini et ses collègues, publiée en 2005 et portant sur 60 études, a estimé que les personnes présentant un phénotype clair avaient un risque plus élevé de développer un mélanome que celles présentant un phénotype plus foncé (**Tableau 8**). Plus spécifiquement, cette méta-analyse a montré que les personnes ayant la peau claire avaient deux fois plus de risque de développer un mélanome comparé aux personnes ayant la peau foncée ; les personnes ayant des cheveux clairs (roux, blonds ou châains) avaient respectivement 3,64, 1,96 et 1,62 fois plus de risque de développer un mélanome comparé aux personnes aux cheveux foncés ; et les personnes ayant les yeux clairs (bleus, verts ou noisettes) avaient entre 1,47 et 1,61 fois plus de risque de développer un mélanome que les personnes ayant les yeux foncés. Cependant, selon une revue publiée en 2006, il semble que le risque de carcinomes cutanés soit majoritairement influencé par la couleur des cheveux (entre 1,27 et 4,30 pour les CBC, et entre 1,40 et 12,50 pour les CSC) et la sensibilité de la peau au soleil (123).

**Tableau 8.** Associations entre certains facteurs phénotypiques et le risque de mélanome, résultats d'une méta-analyse à partir d'études publiées (Gandini et al. 2005)

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

Source : Gandini *et al.* 2005 (122)

Un **phototype de Fitzpatrick** faible (une forte tendance aux coups de soleil ou une mauvaise capacité de bronzage) est associé à un risque accru de mélanome. Selon la méta-analyse de Gandini et al., les risques relatifs poolés ont été estimés pour les phototypes I, II et III comparés au phototype IV 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 (**Tableau 8**).

Le **nævus** (ou grain de beauté) est une tumeur cutanée bénigne résultant de la prolifération des mélanocytes épidermiques et pouvant être congénitale ou acquise au cours de la vie. Le nævus survient relativement plus fréquemment chez les personnes de peau blanche que chez les personnes à peau foncée. La plupart des nævi sont inoffensifs. Cependant, la littérature suggère que leur présence et leur nombre sont le facteur de risque le plus important de mélanome (118) et que ce risque augmente avec le nombre de nævi (118,124–126). En effet, selon les résultats de la méta-analyse de Gandini et ses collègues, on observe une relation dose-réponse entre le nombre de nævi et le risque de mélanome, avec un risque environ 7 fois supérieur (RR = 6,89 ; IC à 95% = 4,63 - 10,25) chez les personnes ayant plus de 100 nævi comparées à celles en ayant moins de 15 (118). Des études prospectives menées plus récemment aux États-Unis, en Australie et en Suède ont estimé un risque de mélanome 5 fois plus important chez les personnes ayant beaucoup de nævi à l'âge de 21 ans (127,128) et également chez les personnes ayant plus de 10 nævi sur les membres (129) par rapport aux personnes n'en ayant aucun.

Il existe plusieurs types de nævi se distinguant par leur forme clinique et histologique et leur pigmentation : les nævi dysplasiques, atypiques, tubéreux, achromiques ou bleus. Le mélanome semble se développer plus fréquemment chez les personnes présentant des nævi dysplasiques que les autres types. Le risque de mélanome est en effet 6 fois supérieur chez les personnes ayant plus de 5 nævi dysplasiques comparées à celles n'en ayant aucun (118). Les personnes porteuses de ce trouble héréditaire ont souvent un grand



nombre de nævi disséminés sur l'ensemble du corps. Le risque de développer un mélanome est important lorsque ce type de nævus dysplasique atteint plusieurs personnes d'une même famille (130,131). Par ailleurs, une étude de cohorte prospective américaine utilisant le nombre de grains de beauté sur le bras gauche comme proxy du nombre de nævi sur l'ensemble du corps a rapporté que le fait d'avoir au moins 6 nævi sur le bras gauche augmentait de 42 et 48% le risque de développer un CBC et un CSC, respectivement (132).

#### ***1.4.1.2 Antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés***

Les cas de cancers cutanés multiples chez une même personne sont fréquents (110). Ceci peut s'expliquer par le fait que ces cancers cutanés ont des facteurs de risque similaires, comme les facteurs phénotypiques et l'exposition solaire. Les personnes ayant des **antécédents personnels de carcinome cutané** développeront dans environ 50% des cas un second carcinome cutané dans les 5 ans (133) et leur risque de développer un mélanome est presque 3 fois plus élevé par rapport à celles n'en ayant pas (134). Si les personnes ayant un antécédent personnel de mélanome sont à risque de développer un autre mélanome primitif, ces cas restent rares. Selon une étude auprès de 16 591 personnes atteintes de mélanomes, le risque de développer un deuxième mélanome était 9 fois plus élevé et le risque de développer un second cancer primaire était 32% plus élevé comparé au risque de développer toute tumeur maligne dans la population générale (135).

Les **antécédents familiaux de cancers cutanés** constituent un des facteurs de risque établis de cancers cutanés (97). Selon une analyse poolée de 8 études cas-témoins, un individu a presque 2 fois plus de risque de développer un mélanome s'il possède au moins un parent du premier degré (père, mère, frère, sœur ou enfant) atteint de mélanome (136), et selon la méta-analyse de Gandini et ses collègues, une personne a presque 2 fois plus de risque de développer un mélanome si elle possède un parent atteint de mélanome (**Tableau 8**) (120), et il est estimé qu'environ 10% des patients atteints de mélanome ont des antécédents familiaux de mélanome chez un parent du premier ou du second degré (137). Par ailleurs, les personnes ayant un antécédent familial de mélanome ont 27% et 22% plus de risque de développer un CBC et CSC, respectivement (138), et celles ayant un antécédent familial de tous cancers cutanés ont 3 fois plus de risque de développer un CBC (139) et 4 fois plus de risque de développer un CSC (140) que celles n'en ayant pas. Ces associations peuvent être expliquées par des facteurs génétiques similaires ou par la similitude des habitudes d'exposition solaire et des caractéristiques pigmentaires au sein d'une même famille. Cependant, la plupart des études considéraient ces derniers facteurs dans leurs analyses ; il semblerait donc que des facteurs génétiques entrent en jeu.

Certains **facteurs génétiques** constituent donc un facteur de risque des cancers cutanés non négligeable. Parmi les gènes dont les mutations sont principalement responsables de la transmission familiale du risque

de mélanome d'une génération à une autre, on trouve le gène *CDKN2A* codant pour les protéines suppresseuses de tumeur p14 et p16, et le gène *CDK4* codant pour une protéine impliquée dans la prolifération cellulaire. D'autres mutations sont également liées au risque de mélanome, comme la mutation germinale dans les gènes impliqués dans la détermination du phénotype pigmentaire et/ou dans la prolifération des mélanocytes tels que *BAP1*, *MITF*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP* et *TERT*.

Les **kératoses actiniques** (ou kératoses solaires), sont des lésions précancéreuses de la peau touchant principalement les personnes à peau claire. Elles sont fréquentes chez les personnes âgées, et sont considérées comme un marqueur du risque de cancers cutanés liés au soleil. Elles se développent, en principe, sur les zones de la peau fréquemment exposées au soleil. Ces lésions peuvent se développer en cancer cutané, en particulier en CSC si elles ne sont pas traitées. Des études ont estimé que 25 à 60 % des CSC se développaient à partir de ce type de lésions (141,142).

#### **1.4.1.3 Exposition aux rayonnements UV**

L'**exposition aux rayonnements UV** (naturels ou artificiels) est le principal facteur de risque environnemental de mélanome et de carcinomes cutanés (97,119,143). En 1992, l'exposition aux rayonnements UV a été classée par le CIRC comme cancérigène pour l'homme (144). Environ 50 à 90% des cancers cutanés sont attribuables aux rayonnements UV selon l'OMS. En France, en 2015, selon une étude, 83% des mélanomes étaient attribuables aux rayonnements UV (145). Des preuves génétiques (cf.1.1.4.3), ainsi que de nombreuses études écologiques et analytiques ont permis de mettre en évidence un effet des UV sur le risque de cancers cutanés.

Parmi les études observationnelles, plusieurs études écologiques ont observé des différences ethniques dans l'incidence des cancers cutanés dans le monde entier, ce qui suggère fortement un rôle de l'exposition solaire dans l'étiologie de ces cancers (146). Par exemple, en ce qui concerne le mélanome, le risque absolu au cours de la vie est de 0,1 % chez les populations afro-américaines, de 0,6 % chez les populations hispaniques, tandis qu'il est de 2,6 % chez les populations à peau blanche (147). Les rayonnements UV ont en effet une influence différente selon la pigmentation de la peau : les populations vivant à de faibles latitudes, où l'exposition aux rayonnements UV est intense, ont une peau plus foncée correspondant à une protection plus importante des effets délétères de ces rayonnements. En revanche, les populations ayant migré vers des latitudes plus élevées au cours de l'évolution ont développé une peau plus claire afin de maximiser la production de vitamine D à partir de rayonnements UV ambiants beaucoup plus faibles (22). Ceci peut expliquer le fait que les personnes à peau claire ont 10 fois plus de risque de développer un mélanome cutané comparé aux personnes à peau foncée (148), alors que les mélanomes non cutanés sont plus fréquents chez les populations non-caucasiennes.

La **variation géographique** de l'incidence des cancers cutanés constitue une autre preuve du rôle de l'exposition solaire dans l'étiologie de ces cancers. Des études ont décrit une relation inverse entre la latitude et les niveaux d'exposition aux UV d'une part, et entre la latitude et les taux d'incidence et de mortalité du mélanome d'autre part (149). Cependant, en Europe, une relation positive a été observée entre la latitude et les taux d'incidence et de mortalité du mélanome. Cela pourrait être expliqué par des différences de type de peau entre le nord et le sud de l'Europe avec les populations méditerranéennes ayant une peau plus foncée par rapport aux populations vivant dans les pays de l'Europe du Nord.

Ces derniers siècles, d'importantes migrations humaines ont eu lieu, ce qui a conduit à une pigmentation de populations migrantes non adaptée au nouvel environnement de ces populations (22). De nombreuses **études de migrants** ont montré que l'incidence des cancers cutanés a augmenté rapidement chez les populations à peau claire ayant migré vers des zones géographiques de faibles latitudes (22). Ces observations fournissent une preuve supplémentaire de l'influence de l'exposition solaire sur le risque de cancers cutanés. Les facteurs les plus fortement associés à l'augmentation du risque de cancers cutanés, principalement le mélanome, parmi les populations de migrants, sont l'âge d'arrivée et la durée de résidence dans le pays d'accueil (150).

Par ailleurs, le lien entre l'**exposition solaire** et le risque de cancer cutané a largement été exploré dans des études analytiques, principalement des études cas-témoins. Les études épidémiologiques distinguent généralement deux types d'exposition solaire différents : une exposition intense mais de durée limitée, qui survient lors d'activités de loisirs en extérieur pendant les saisons chaudes (exposition « **intermittente** » ou « **récréationnelle** ») ; et une exposition importante sur le long terme (exposition « **chronique** »), qui correspond soit à une exposition liée aux UV ambiants à la latitude du lieu de résidence (exposition « **résidentielle** »), lorsque la latitude du lieu de résidence est faible, soit à une exposition dite « **professionnelle** » liée au travail en extérieur.

Généralement, une exposition intermittente aux UV, particulièrement dans l'enfance mais aussi à l'âge adulte, notamment en termes de nombre de coups de soleil, est associée au risque de mélanome. Les études portant sur l'effet de l'exposition solaire professionnelle et récréationnelle sur le risque de mélanome ont montré une association inverse avec l'exposition chronique, et une augmentation du risque de mélanome avec l'exposition intermittente (119,151–153). C'est le cas d'une méta-analyse qui a observé une association positive entre une exposition solaire intermittente et le risque de mélanome (RR = 1,61 ; IC à 95% = 1,31 - 1,99) tandis que l'association entre une exposition solaire chronique et le risque de mélanome était statistiquement non significative (RR = 0,95 ; IC à 95% = 0,87 - 1,04) (119). Cependant, il a été suggéré que l'effet du type d'exposition aux UV sur le risque de mélanome est différent selon le site anatomique et le type histologique de la tumeur (154–157). Plusieurs études ont montré que l'exposition intermittente était en effet associée positivement avec le risque de mélanome à extension superficielle ou

survenant sur le tronc, tandis que l'exposition chronique au cours de la vie était associée positivement au risque de mélanome de type LMM ou survenant au niveau de la tête ou du cou (154–157).

Concernant les CBC, ils semblent être associés à une exposition dans l'enfance et à une exposition excessive au soleil à l'âge adulte (108,119,158), des types d'exposition solaire similaires à ceux associés au risque de mélanome. En revanche, le risque de CSC semble être associé à une exposition professionnelle et à une exposition cumulée tout au long de la vie (39,108).

Les rayonnements UV peuvent être d'origine artificielle telle que les **lampes UV** (ou cabines de bronzage, bancs solaires ou encore solarium). Du fait de l'utilisation répandue des lampes UV, développées dans les années 1970 et dont l'utilisation s'est généralisée dans les années 1990 dans les pays développés, particulièrement en Amérique du Nord et en Europe du Nord, leur influence sur le risque de développer un cancer cutané a été largement étudiée (159–164). Une méta-analyse incluant 27 études observationnelles a observé une association positive entre l'utilisation de lampes UV et le risque de mélanome : l'utilisation de cabines UV au moins une fois dans la vie était associée à un risque 20 % plus élevé comparé aux personnes n'ayant jamais utilisé de lampes UV, et cette augmentation était estimée à 59 % (13 études incluses) si la première séance de cabine UV avait eu lieu avant l'âge de 35 ans (165). Cette association positive a été confirmée récemment par une étude norvégienne qui a montré un sur-risque de mélanome de 15 % chez les utilisateurs de plus de 30 ans, et de 36 % chez les utilisateurs de 30 ans ou moins (162).

L'influence de l'utilisation de lampes UV sur le risque de carcinomes cutanés a été moins étudiée que pour le mélanome ; néanmoins, une méta-analyse menée en 2012 sur 12 études a montré que l'exposition aux cabines UV était associée à un risque 29 % plus élevé de CBC et à un risque 67 % plus élevé de CSC (166). L'exposition à un âge jeune (< 25 ans) était significativement associée à un risque plus élevé de CBC (RR = 1,40 ; IC à 95% = 1,29 - 1,52) alors qu'elle n'était pas associée au risque de CSC (RR = 2,02 ; IC à 95% = 0,70 - 5,86) (166).

#### ***1.4.1.4 Modèle des mécanismes divergents pour le mélanome***

En ce qui concerne le mélanome en particulier, l'exposition solaire semble avoir un impact différent selon le phénotype des individus et selon le site et le type de la tumeur. Un modèle d'hypothèses, appelé « modèle des mécanismes divergents », propose que les facteurs de risque de ce cancer diffèrent selon les caractéristiques tumorales.

Le mélanome a en effet souvent été étudié comme une seule entité. C'est dans les années 1980 que l'hypothèse de différences selon le type de tumeur a été initiée par Ackerman, suite à l'observation d'une différence de répartition anatomique des mélanomes selon qu'ils survenaient à partir d'un nævus préexistant ou *de novo* (11). Une équipe australienne a repris cette hypothèse dans les années 1990 et l'a

développée jusqu'à proposer le « modèle des mécanismes divergents » (167).

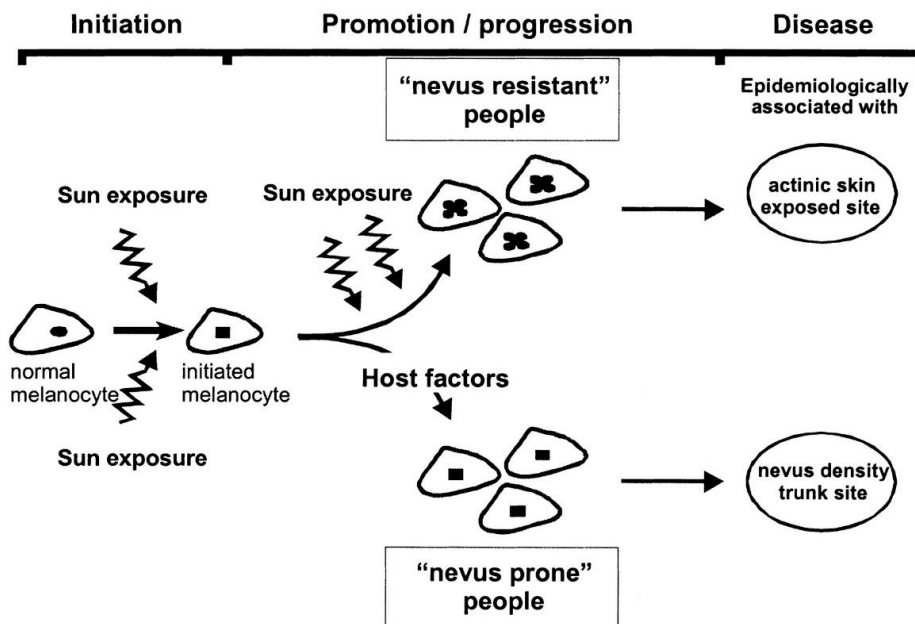
Selon ce modèle, les mélanomes peuvent survenir selon au moins deux voies causales, après une phase d'initiation des mélanocytes due à l'exposition solaire dans l'enfance (168): la voie des nævi, et la voie de l'exposition solaire chronique (**Figure 35**).

#### La voie des nævi

Certains mélanomes se développeraient chez les individus ayant une prolifération mélanocytaire importante, caractérisée par un nombre élevé de nævi présents sur la peau. Dans cette voie, les individus ayant un grand nombre de nævi ont besoin d'une quantité plus faible d'exposition solaire pour développer un mélanome ; ils ont donc plus tendance à développer un mélanome à un âge jeune, de type SSM ou NM (156) et sur des zones non chroniquement exposées au soleil, telles que le tronc (155).

#### La voie de l'exposition solaire chronique

D'autres mélanomes surviendraient chez des individus ayant peu de nævi, suite à une exposition solaire chronique cumulée au cours de la vie. Dans cette voie, les tumeurs se développeraient plutôt à un âge avancé, auraient plus tendance à être de type LMM (156) et seraient plus fréquents sur des sites chroniquement exposés au soleil, comme la tête et le cou (155).



**Figure 35.** Modèle des mécanismes divergents pour le développement du mélanome

Source : Whiteman et al. 2003 (168)

Si ce modèle n'a pas été validé pour les carcinomes cutanés, il semblerait que la répartition anatomique des CBC et CSC diffère. Dans une étude portant sur 3398 cas de carcinome cutané, la plupart des CBC étaient au niveau de la tête et du cou (40%) et du tronc (34%), et la plupart des CSC étaient situés sur les membres supérieurs (35%) et la tête et le cou (33%) (169). Les plus grandes différences de densité relative de tumeur (définie par la proportion de tumeurs survenant à un site particulier divisé par la surface de peau à ce site) étaient observées pour les mains (ratio CBC/CSC de 1:14) et le dos et/ou les fesses (ratio CBC/CSC de 8:1). Il semblerait donc que les relations entre l'exposition solaire et le risque de CBC diffèrent selon le site anatomique.

#### **I.4.2 Autres facteurs explorés**

L'impact potentiel d'autres facteurs sur le risque de cancers cutanés a été examiné, comme l'immunosuppression, les comorbidités, le tabac, le niveau socio-économique ou encore l'alimentation.

Des patients ayant subi une transplantation d'organe solide et nécessitant un **traitement immunosuppresseur**, ainsi que les patients ayant un **système immunitaire faible**, ont un risque plus élevé de développer un cancer cutané, plus particulièrement un CSC (170). Les personnes ayant un antécédent de transplantation d'organe solide ont un risque 2 à 3 fois plus élevé d'avoir un mélanome par rapport à celles n'en ayant pas subi (170). Une étude suédoise a rapporté un risque 6 fois plus élevé de développer un CBC chez les patients ayant reçu une transplantation par rapport à la population générale (171).

La présence de **certaines pathologies chroniques**, telles que le lymphome non hodgkinien, la leucémie lymphoïde chronique, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type II, l'obésité, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la maladie de Parkinson et plusieurs maladies hormono-dépendantes, ont également été associées à la survenue de cancers cutanés dans la littérature. Par ailleurs, les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont un risque plus élevé de CBC, de CSC (172) et de mélanome (173). L'infection par le papillomavirus humain (HPV) est associée au risque de carcinome cutané, en particulier le CSC (174).

La **consommation de tabac** a été associée à un risque plus faible de mélanome, particulièrement le mélanome localisé au niveau de la tête et du cou, ce qui pourrait être expliqué par un biais de survie (175). En revanche, la consommation de tabac a été associée à une augmentation du risque de CSC tandis qu'elle n'a pas été associée au risque de la survenue d'un CBC (176).

Un **niveau socio-économique élevé** est associé à un risque accru de mélanome et de CBC, tandis qu'il n'est pas associé au risque de CSC (177,178). Cela peut être expliqué par l'opportunité d'effectuer des séjours dans des destinations ensoleillées plus importante chez les personnes de catégorie socio-économique élevée.

Différentes **expositions alimentaires** ont été étudiées en relation avec le risque de cancers cutanés, en particulier les antioxydants étant donné leur capacité à contrebalancer les effets néfastes de l'exposition aux UV dans des études expérimentales. Les études disponibles n'ont pas montré d'associations fortes avec le risque de mélanome (179) ou de carcinomes cutanés (180); cependant, les précédentes études présentaient de nombreuses limites et cette thématique est actuellement toujours à l'étude.

### I.4.3 Prévention

La seule prévention possible contre le risque de cancers cutanés actuellement est de se protéger des rayonnements UV, seul facteur de risque environnemental reconnu pour ces cancers. Dans plusieurs pays, notamment l'Australie, les États-Unis et certains pays européens, des campagnes de prévention recommandant la protection solaire (**Figures 36 et 37**) ont été menées à partir des années 1980. Les communications menées en Australie (181) et au Danemark (182) se sont montrées particulièrement efficaces (80) vis-à-vis de la prévention primaire des cancers cutanés, tandis que la plupart de ces campagnes menées aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Suède et Norvège n'ont pas encore atteint leurs objectifs (70). Concernant l'utilisation des lampes UV, différentes réglementations ont été mises en place dans plusieurs pays. Certains pays comme le Brésil et l'Australie ont interdit leur utilisation chez toute la population, tandis que d'autres états comme la France ont réglementé cette utilisation en mettant en place certaines mesures, notamment l'interdiction de l'utilisation non supervisée, des restrictions d'âge, l'interdiction des pratiques commerciales promotionnelles, l'obligation d'informer le consommateur et la limitation de l'irradiation émise (14). Néanmoins, en France, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) a montré que ces mesures ne sont pas toujours respectées ; la proportion d'établissements en infraction était de 62% en 2016 et concernait des manquements en termes de conformité et de sécurité des appareils, de traçabilité, d'information aux consommateurs ainsi que des offres promotionnelles affichées (183).

Chez les personnes à risque, l'examen visuel de la peau est une stratégie de prévention secondaire utilisée, le pronostic du mélanome étant meilleur en cas de détection précoce de la tumeur (70). Cette stratégie ne fait pourtant pas consensus. Elle s'est montrée efficace dans la réduction de la mortalité par mélanome dans certaines régions du monde, notamment dans le Nord de l'Allemagne où cette stratégie a été utilisée dans le programme SCREEN (*Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of Screening*), tandis qu'elle n'est pas été recommandée dans d'autres pays, comme les États-Unis car les données disponibles sur les bénéfices des examens visuels de la peau ont été jugées insuffisantes pour une recommandation de cette stratégie (70).

En France, depuis 2017, la journée nationale annuelle de prévention et de dépistage des cancers de la peau a été étendue à une semaine. Elle est organisée par le Syndicat national des dermatologues-vénérologues (SNDV) avec le soutien de l'Institut national du cancer et permet d'accéder à des dépistages gratuits dans les cabinets de dermatologues volontaires. Cette manifestation a permis le diagnostic de 500 mélanomes en 2015.

Selon le Baromètre cancer 2015, une enquête réalisée auprès de 3 931 personnes âgées de 15 à 75 ans considérées comme un échantillon représentatif de la population française, publiée par Santé publique France et l'Institut national du cancer, les gestes de prévention solaire étaient encore trop peu respectés et les fausses idées reçues concernant les risques solaires étaient encore trop fréquentes, bien que 9 personnes sur 10 étaient convaincues que l'exposition au soleil est un facteur de risque probable des cancers cutanés. L'enquête relevait que les enfants étaient mieux protégés que les adultes (184).






**Figure 36.** Campagne d'information 2018 pour sensibiliser aux gestes de prévention solaire et se protéger contre les cancers cutanés (Institut national du cancer et Santé Publique France)

Source : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2018/risques-solaires-et-cancers-les-habitudes-et-connaissances-des-francais-decryptees>



**Comment choisir un produit solaire selon sa peau et sa destination ?**

<b>Phototype</b>	<b>Exposition modérée (vie passée au grand air en pays tempérés)</b> 	<b>Plages, expositions extérieures de longue durée (sport, randonnée, etc.)</b> 	<b>Sports de neige, randonnées sur glaciers, séjours sous les tropiques</b> 
<b>Peau extrêmement sensible au soleil</b>	Haute protection (FPS 30 ou 50)	Très haute protection (FPS 50+)	Très haute protection (FPS 50+)
<b>Peau sensible au soleil</b>	Moyenne protection (FPS 15, 20 ou 25)	Haute protection (FPS 30 ou 50)	Très haute protection (FPS 50+)
<b>Peau intermédiaire</b>	Faible protection (FPS 6 ou 10)	Moyenne protection (FPS 15, 20 ou 25)	Haute protection (FPS 30 ou 50)
<b>Peau assez résistante</b>	Faible protection (FPS 6 ou 10)	Faible protection (FPS 6 ou 10)	Moyenne protection (FPS 15, 20 ou 25)

Source : recommandations de l'ANSM.

**Figure 37.** Recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour le choix d'un produit solaire selon la peau et la destination de la personne (sur le site Vidal, mise à jour en mai 2021)

Source : <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/coup-soleil-erytheme-solaire/ecran-solaire.html>

## I.5 Expositions médicamenteuses et cancers cutanés

### I.5.1 Médicaments photosensibilisants et cancers cutanés

Plusieurs études ont montré que l'exposition à certains médicaments pouvait être associée au risque de cancers cutanés par leur effet photosensibilisant. C'est le cas par exemple des thiopurines, médicaments cytotoxiques et immunosuppresseurs utilisés dans le cadre du traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou de la PUVAthérapie, associant du psoralène, un médicament photosensibilisant, et une photothérapie par rayonnement UVA dans le cadre du traitement de maladies cutanées comme le psoriasis ou le vitiligo (185). Ainsi, il est établi que la PUVAthérapie augmente le risque de CSC. Cela a été démontré d'abord dans des modèles animaliers (186), puis confirmé cliniquement dans l'étude « PUVA follow-up », une étude prospective de longue durée : parmi 1380 patients atteints de psoriasis et traités par PUVAthérapie, après un suivi de 6 ans, le risque de CSC était multiplié par 13 parmi les patients exposés à de fortes doses comparés à ceux exposés à de faibles doses (187), et ce sur-risque se maintenait après un suivi moyen de 13 ans (188). Par ailleurs, des études cliniques (189,190) ont montré une multiplication par 65 à 250 du risque de CSC chez les patients recevant une greffe, et le risque semblait être plus élevé avec les traitements immunosuppresseurs incluant l'azathioprine (191), un immunosuppresseur de la famille des thiopurines, qui causerait une photosensibilité de la peau aux UVA (192).

En réalité, les médicaments ayant un potentiel photosensibilisant sont très nombreux (environ 400 d'après une publication de 2021 ((26) et **Tableau 9** ci-dessous)), mais les niveaux de preuve quant à leur capacité à induire réellement des réactions de photosensibilité sont assez variables (26). Ces médicaments appartiennent à des classes pharmacologiques variées, allant des AINS aux antiinfectieux, en passant par les médicaments antinéoplasiques, les diurétiques, ou les antidépresseurs (cf. **Tableau 9**). Néanmoins, assez peu d'études ont évalué leur association avec les risques de cancers cutanés, et en dehors des psoralènes, le rôle des médicaments photosensibilisants dans la photocarcinogénèse cutanée n'est pas clair.

Des augmentations de risque de cancers cutanés ont par exemple été rapportées pour le voriconazole, un antifongique triazolé indiqué dans le traitement de certaines infections fongiques invasives et/ou sévères telles que l'aspergillose, à l'origine d'accidents de photosensibilisation de type phototoxique (193). Plusieurs études ont suggéré une association entre la prise de voriconazole et le risque de carcinomes cutanés (194), tandis qu'une étude observationnelle (cohorte rétrospective) aux États-Unis chez des patients ayant reçu une greffe de cœur ou de poumon (n= 467) n'a trouvé aucune association après ajustement sur des facteurs de confusion, tels que le sexe, les antécédents de maladie pulmonaire obstructive chronique et les antécédents de trouble immunitaire (195). En 2012, une étude américaine de taille plus petite (n=91) chez les patients ayant reçu une greffe de poumon a, quant à elle, trouvé une association entre prise de voriconazole et risque de carcinomes cutanés même après avoir ajusté sur des facteurs de risque de ces cancers

tels que le phénotype de Fitzpatrick et l'historique de l'exposition solaire (196). En 2020, une étude de cohorte américaine de patients ayant reçu une greffe de poumon (n=9599), a montré une augmentation du risque de CSC associée à la prise de voriconazole chez ces patients, particulièrement après une exposition prolongée, tandis que la prise de voriconazole n'était pas associée à un risque de CBC, mais la prise d'autres antifongiques tels que l'itraconazole ou le posaconazole était associée à un risque plus élevé de CBC (197). Une série de cas a montré un risque accru de mélanome *in situ* associé à la prise de voriconazole (198).

Certains antibiotiques ont un effet photosensibilisant connu (26), comme la fléroxacine, un fluoroquinolone pour lequel une phototoxicité dose-dépendante a été observée sur des modèles de murins (199). Une étude, toujours sur des murins, a comparé l'effet photocarcinogène potentiel de plusieurs molécules de fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, fléroxacine, loméfloxacine et acide nalidixique) lors d'une exposition chronique aux UVA (avec le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) comme contrôle positif) et a constaté un développement tumoral plus important dans le groupe de souris ayant reçu un des fluoroquinolones par rapport au groupe de souris ayant seulement été exposées aux UVA (200).

Plus récemment, des études épidémiologiques à plus grande échelle se sont intéressées aux conséquences à long-terme sur le risque de cancers cutanés de la prise de médicaments photosensibilisants. Ainsi, Su et collègues ont évalué le risque de CSC associé à la prise d'antihypertenseurs photosensibilisants, non photosensibilisants, ou dont le potentiel photosensibilisant n'était pas connu, dans une cohorte de près de 30 000 patients américains hypertendus suivis pendant 5 années en moyenne (201). Ils ont rapporté une association positive entre le risque de CSC et la prise d'antihypertenseurs photosensibilisants ou dont le potentiel photosensibilisant n'était pas connu, mais pas d'association avec les antihypertenseurs non photosensibilisants. Dans une étude cas-témoins menée aux États-Unis incluant près de 1600 cas de CSC et 1600 cas de CBC, Robinson et collègues rapportaient une augmentation des risques de CBC et de CSC de l'ordre de 20% avec l'utilisation de médicaments photosensibilisants, en notant que, pour les CSC, l'association était particulièrement marquée parmi les personnes ayant un phénotype photosensible (i.e., avec une tendance à attraper des coups de soleil plutôt qu'à bronzer) (202). Une étude danoise portant sur de très grands effectifs (n = 4 761 749) a montré une augmentation supérieure à 20% des risques de CBC et de CSC associée à la prise de deux des 19 médicaments photosensibilisants généralement utilisés à long terme évalués (le furosémide et le méthylidopa) (203). Une augmentation supérieure à 20% du risque de cancers cutanés était associée avec 8 des 10 médicaments utilisés à court-terme évalués (l'acyclovir, la ciprofloxacine, la doxycycline, le kétoconazole, l'association sulfaméthazole-triméthoprim, la tétracycline, l'hydroxychloroquine, et l'acitrétine).

Il faut noter que le spectre d'absorption du médicament photosensibilisant pourrait jouer un rôle dans la détermination du type de cancer cutané qu'il pourrait favoriser (204). Cela pourrait expliquer, par exemple, que, dans une étude cas-témoins nichée dans une cohorte danoise (205), la prise d'indapamide, un antihypertenseur de la famille des sulfamides diurétiques qui absorbe dans le spectre de l'UVB (206), n'avait au-

cun effet sur l'incidence de CBC et de CSC mais était associée à une augmentation de l'incidence du mélanome, tandis que l'amiloride, une substance d'épargne potassique, diurétique et antihypertensive modérée, qui absorbe au maximum dans le spectre de l'UVA, était associée à une augmentation marquée du risque de CSC.

Les médicaments potentiellement photosensibilisants incluant des molécules très largement utilisées (cf. **Tableau 9**), notamment des **statines, des AINS et des antihypertenseurs**, nous avons choisi dans ce travail de thèse d'évaluer les associations entre l'utilisation de ces molécules et les risques de cancers cutanés. Comme nous le développerons plus loin, les études épidémiologiques évaluant l'association entre ces médicaments et le risque de cancers cutanés restent relativement peu nombreuses au regard de leur utilisation très fréquente, et avec des résultats souvent hétérogènes. Nous détaillons ci-dessous, pour chacune de ces classes, leurs caractéristiques et les mécanismes par lesquels elles pourraient impacter les risques de cancers de la peau, qu'il s'agisse de mécanismes liés à leur potentiel photosensibilisant ou d'autres mécanismes pouvant éventuellement être, au contraire, protecteurs vis-à-vis des cancers cutanés.

**Tableau 9.** Liste des 393 médicaments potentiellement photosensibilisants d'après Hofmann et Weber, 2020 (26).

<b>Cardiovascular (60)</b>			
Diuretics (25)	<b>Hydrochlorothiazide</b>	Bendroflumethiazide	Indapamide
	<b>Furosemide</b>	Benzthiazide	Triamterene
	Chlorothiazide	Bumetanide	Chlorothiazide
	Hydroflumethiazide	Butizide	Amiloride
	Methyclothiazide	Cyclothiazide	Torasemide
	Piretanide	Chlorthalidone	Xipamide
	Polythiazide	Metolazone	Ethacrynic acid
	Trichlormethiazide	Quinethazone	Acetazolamide
	Bemetizide		
	RAAS effecting (15)	Enalapril	Benazepril
Ramipril		Lisinopril	Losartan
Quinapril		Moexipril	Olmesartan*
Captopril		Valsartan	Telmisartan*
Fosinopril		Candesartan*	Irbesartan*
Antiarrhythmics (11)	<b>Amiodarone</b>	Diltiazem	Quinidine
	Dronedarone*c	Verapamil	Propranolol
	Disopyramide	Carvedilol	Sotalol
	Procainamide	Tilisolol	
Ca <sup>++</sup> -channel antagonists (2)	Amlodipine	Nifedipine	
Antihypertensives (4)	Hydralazine	Diazoxide	Methyldopa
	Rilmenidine	Oxerutins	
Others (3)	Clopidogrel		Triflusal

<b>Anti-inflammatory (38)</b>			
NSAIDs (28)	<b>Naproxen</b> <b>Ketoprofen</b> <b>Tiaprofenic acid</b> <b>Piroxicam</b> Carprofen Aceclofenac Diclofenac Mefenaminic acid Phenylbutazone Leflunomide	Bexaprofen Diflunisal Nabumetone Benzydamine Flurbiprofen Ketorolac* Meclofenamate Nalidixic Acid Oxaprozin	Benoxafen Indoprofen Indomethacin Fenoprofen Sulindac Suprofen Ibuprofen Tolmetin Mesalazine
COX-2 inhibitors (6)	Celecoxib Etodolac	Rofecoxib Meloxicam	Nimesulide Valdecoxib
Others (4)	Heroin Gold	Pentosan polysulfate	Achillea millefolium
<b>Antineoplastic (47)</b>			
Alkylating (4)	Hydroxyurea Procarbazine	Dacarbazine	Chlorambucil
Antimetabolite (9)	<b>Methotrexate</b> Mercaptopurine Capecitabine	Pentostatin Tegafur/Uracil Tegafur	Thioguanine Tegafur/Gimeracil/Oteracil Fluorouracil
Anti-microtubule (3)	Vinblastine	Docetaxel	Paclitaxel
Anthracycline (1)	Epirubicin		
Small molecule inhibitors (14)	<b>Vemurafenib*</b> <b>Vandetanib*</b> <b>Dabrafenib*</b> Gefitinib* Lapatinib*	Cobimetinib Crizotinib* Dasatinib* Canartinib* Trametinib*	Regorafenib* Erlotinib* Imatinib* Alectinib
Topoisomerase inhibitor (1)	Irinotecan		
Monoclonal antibodies (6)	Nivolumab* Eculizumab*	Cetuximab* Panitumumab*	Trastuzumab* Mogamulizumab*
Others (9)	Flutamide Midostaurin PEG Interferon*	Bicalutamide* Mitomycin Interferon alpha	Rucaparib Anagrelide Arsenic
<b>Anti-infectious (70)</b>			
Fluorquinolones (16)	<b>Lomefloxacin</b> <b>Enoxacin</b> Ciprofloxacin Clinafloxacin Sparfloxacin Pefloxacin	Ulfloxacin Grepafloxacin Gemifloxacin Levofloxacin Fleroxacin	Ofloxacin Trovafloxacin Gatifloxacin Moxifloxacin Norfloxacin
Tetracyclines (7)	<b>Tetracycline</b> <b>Doxycycline</b> <b>Demeclocycline</b>	Minocycline Oxytetracycline	Chlortetracycline Lymecycline
Sulfonamides (5)	Sulfamethoxazole Cotrimoxazole	Sulfadiazine Sulfisoxazole	Sulfasalazine
Cephalosporins (3)	Cefazolin	Ceftazidime	Cefotaxime
Aminoglycosides (3)	Kanamycin	Streptomycin	Gentamicin
Antimycotics (6)	<b>Griseofulvin</b> <b>Voriconazole</b>	Terbinafine Ketoconazole	Itraconazole Rosemary
Antituberculosis (6)	Isoniazid Pyrazinamide	Ethionamide Ethambutol	Clofazamine Aminosalicylate sodium
Antiviral (11)	Efavirenz Ritonavir Saquinavir Zalcitabine	Daclatasvir* Amantadine (Val-)Ganciclovir Tenofovir	(Val-)Aciclovir Simeprevir* Ribavirin
Others (13)	<b>Quinine</b> Chloroquine Hydroxychloroquine Azithromycin Atoraquone/proguanil	Mefloquine Pyrimethamine Quinacrine Sulfadoxine	Dapsone Furazolidone Methenamine Flucytosine

<b>Nervous system (80)</b>			
Antidepressants (23)	<b>Hypericum</b> Amitriptyline Imipramine Clomipramine Desipramine Trimipramine Nortriptyline Doxepin	Escitalopram Paroxetine Protriptyline Fluvoxamine Fluoxetine Sertraline* Citalopram Venlafaxine*	Duloxetine* Isocarboxazid Phenelzine Tranylcypromine Amoxapine Trazodone Nefazodone
Antipsychotics (34)	<b>Promethazine</b> Thioridazine Fluphenazine Perphenazine Flupentixol Molindone Pimozide Thiothixene Ziprasidone Meprobamate Zolpidem Aripiprazole	Olanzapine* Clozapine Haloperidol Thioxene Trimeprazine Prochlorperazine Trifluoperazine Alprazolam Chlordiazepoxide Clorazepate Triazolam	Chlorprothixene Chlorpromazine Perazine Loxapine Mesoridazine Quetiapine Risperidone Eszopiclone Zaleplon Maprotiline Carisoprodol
Anticonvulsants/barbiturates (11)	Carbamazepine Lamotrigine Phenytoin* Felbamate	Topiramate Valproic Acid Trimethadione Phenobarbital	Butabarbital Butalbital Pentobarbital
Triptans (4)	Sumatriptan Naratriptan	Zolmitriptan	Almotriptan
Others (8)	<b>Cevimeline</b> Methylphenidate Ropinirole	Bupropion Danazol Acamprosate	Procyclidine Trihexyphenidyl
<b>Metabolism/endocrinologic (53)</b>			
Statins (5)	Simvastatin Atorvastatin*	Pravastatin* Pitavastatin*	Rosuvastatin*
Fibrates (3)	<b>Fenofibrate</b>	Bezafibrate	Clofibrate
Antidiabetics (12)	Chlorpropamide Tolbutamide Glyburide Glipizide	Gliquidone Glymidine Acetohexamide Glimepiride	Canagliflozin Sitagliptin* Metformin* Tolazamide
Proton-pump inhibitor (3)	Esomeprazole*	Pantoprazole	Rabeprazole
Xanthine-oxidase inhibitor (2)	Allopurinol	Febuxostat	
Hormones (6)	Melatonin Hydrocortisone	Estrogen Epoetin Alpha	Progesterone EthinyI estradiol
Antihistamines (19)	Mequitazine Repirinast Astemizole Azatadine Brompheniramine Chlorpheniramine Ranitidine	Clemastine Dexchlorpheniramine Hydroxyzine Meclizine Tripeleennamine Triprolidine	Dimenhydrinate Cyproheptadine Diphenhydramine Loratadine Cetirizine Terfenadine
Antithyroid (1)	Propylthiouracil		
Others (1)	Bergamot		

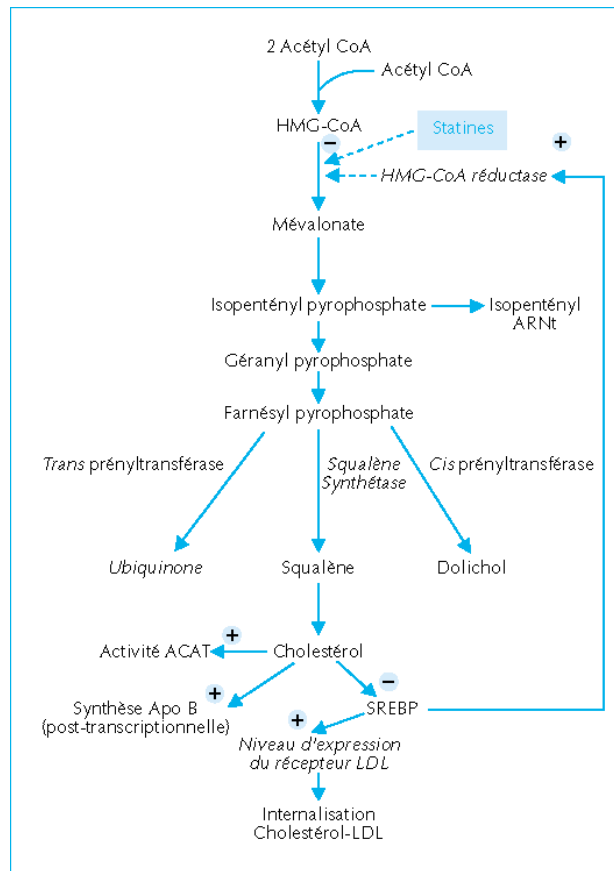
<b>Others (45)</b>			
Antiseptic (1)	Thimerosal		
Anticholinergic (6)	Scopolamine	Benzatropine	Atropine sulfate
	Hyoscyamine	Glycopyrrolate	Tiotropium*
Cholinergic (1)	Pilocarpine		
PDE5 inhibitors (2)	Sildenafil	Vardenafil	
Photosensitizers (11)	<b>Porfimer sodium</b>	Aminolevulinic acid	Dihematoporphyrin
	<b>8-Methoxypsoralen</b>	Temoporfin	Ether
	5-Methoxypsoralen	Verteporfin	Trioxsalen
	Anthracene	Protoporphyrin	Hematoporphyrin
Interleukins (1)	Aldesleukin		
Retinoids (4)	Isotretinoin	Acitretin	Etretinate
	Tretinoin		
Antifibrotic (1)	<b>Pirfenidone*</b>		
Immunosuppressant (6)	Tacrolimus	Omalizumab*	Tocilizumab
	Azathioprine	Colchicine	*Interferon Beta
Chemotherapy adjuvant (1)	Mesna		
Phytotherapy (4)	Ginseng	Hydrastis canadensis	Angelica sinensis
	Ruta		
Additives (3)	Cyclamate	Tartrazine	Saccharin
Antidote (1)	Tiopronin		
Vitamins (2)	Pyridoxin	Acetylcysteine*	
Vaccines (1)	Smallpox		

**Note.** Entre parenthèses figure le nombre d'agents assignés à la classe considérée. **En gras** figurent les médicaments avec un niveau de preuve élevé pour leur effet sensibilisant (au moins 15 publications). Les astérisques identifient les médicaments récemment identifiés comme potentiellement photosensibilisants (publications à partir de 2005).

## I.5.2 Statines et cancers cutanés

### I.5.2.1. Caractéristiques et propriétés des statines

Les inhibiteurs de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, communément appelés statines, font partie des hypolipémiants. Les statines permettent de baisser efficacement le taux de cholestérol LDL (*Low Density Lipoprotein*, lipoprotéines de basse densité) dans le sang en inhibant la biosynthèse du cholestérol endogène, et cela en inhibant l'HMG-CoA réductase, une enzyme intervenant dans la voie du mévalonate, une voie métabolique produisant les précurseurs du cholestérol et d'autres terpénoïdes (**Figure 38**) (207,208). Les statines augmentent également la recapture par le foie des particules LDL circulantes, ce qui permet une baisse du cholestérol total, du cholestérol LDL et plus légèrement des triglycérides, et une augmentation du cholestérol HDL (*High Density Lipoprotein*, lipoprotéines de haute densité) dans le sang probablement médiée par des réductions de l'activité de la protéine de transfert du cholestérylester (CETP) (209).



**Figure 38.** Mécanisme d'action des statines

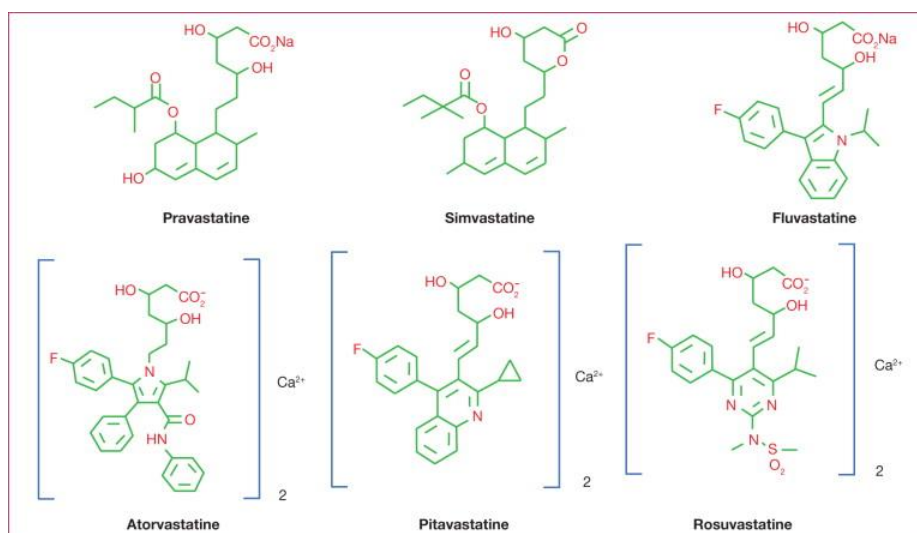
Source : [https://www.jle.com/fr/revues/mte/e-docs/statines du mecanisme daction aux enjeux de sante publique 190067/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/mte/e-docs/statines%20du%20mecanisme%20daction%20aux%20enjeux%20de%20sante%20publique%20190067/article.phtml)

Les statines sont indiquées en prévention primaire chez les personnes à haut risque de développer une maladie cardiovasculaire et en prévention secondaire chez les personnes en ayant déjà développé une (telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'artérite). Outre leur effet sur le cholestérol, les statines ont également des effets pléiotropes (210), incluant des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, ainsi qu'un rôle dans l'amélioration de la fonction endothéliale, l'amélioration de la stabilité des plaques d'athérosclérose, la diminution de l'activation plaquettaire, l'inhibition de la thrombose et l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses (211). En revanche, les statines peuvent avoir des effets indésirables musculaires problématiques : cette toxicité musculaire peut provoquer des douleurs, des faiblesses musculaires, voire une rhabdomyolyse (nécrose des muscles) (212). En outre, l'utilisation de statines peut s'assortir d'une toxicité hépatique (213). Les différentes molécules de statines actuellement présentes sur le marché français sont représentées dans la **Figure 39**. Elles peuvent être classées en deux types selon leur degré de lipophilie, c'est-à-dire en fonction de leur sélectivité tissulaire, qui contribue à des différences dans les caractéristiques pharmacocinétiques. Ces deux types sont :



- les statines lipophiles, telles que l'atorvastatine, la simvastatine et la fluvastatine, qui sont largement distribuées dans différents tissus;
- les statines hydrophiles, incluant la rosuvastatine et la pravastatine, qui sont hépatosélectives (214).

L'efficacité ainsi que la toxicité (musculaire et hépatique) des statines pourrait dépendre de ce degré de lipophilie (214,215). Les statines hydrophiles, ayant une moindre diffusion passive dans les cellules musculaires que les statines lipophiles, pourraient avoir un risque de myotoxicité moindre (215–217). Cependant, une récente étude observationnelle, publiée en mars 2021, utilisant les données d'un registre national britannique (United Kingdom-based Clinical Practice Research Datalink GOLD), a montré que le risque d'effet iatrogène musculaire dans l'année suivant le début de traitement par différentes molécules de statines, à posologies équivalentes, n'était pas systématiquement plus faible avec les statines hydrophiles (218).



**Figure 39.** Les structures chimiques de molécules de statines

**Source :** Farnier, Médecine des Maladies Métaboliques, 2013 (219)

Malgré les controverses liées à leur efficacité en prévention primaire et à leur innocuité, notamment liée à leur toxicité musculaire (220), les statines font partie des médicaments les plus vendus au monde (221). En France, en 2013, 6,4 millions de personnes utilisaient des statines, avec un million de nouveaux utilisateurs chaque année (222).

### 1.5.2.2. Mécanismes pouvant influencer le risque de cancers cutanés

Les statines font partie des molécules ayant un potentiel photosensibilisant ((26,223) et **Tableau 9** ci-dessus), et leur utilisation pourrait donc être associée à des augmentations des risques de cancers cutanés, comme évoqué plus haut.

Par ailleurs, les statines inhibent la fabrication d'ubiquinone (coenzyme Q10) (224,225), un puissant antioxydant qui neutralise les radicaux libres dérivés de l'oxygène. Ces radicaux libres dérivés de l'oxygène

sont notamment produits sous l'effet de l'exposition solaire et induisent un stress oxydatif impliqué dans la pathogenèse des cancers cutanés (226). Certaines études ont montré une concentration de coenzyme Q10 significativement plus faible dans les mélanomes que dans les tissus normaux environnant la tumeur (227).

Les statines ont également des propriétés d'immuno-modulation (228–232) qui pourraient avoir un effet délétère sur le risque de cancers de la peau, notamment en augmentant le nombre de lymphocytes T régulateurs.

A l'inverse, les statines possèdent des propriétés antiprolifératives, pro-apoptotiques, anti-métastatiques et anti-inflammatoires, qui pourraient avoir un effet bénéfique vis-à-vis des risques de cancers cutanés (233,234).

Il faut noter que, si le taux de cholestérol a tendance à être élevé dans les cellules cancéreuses, le rôle du cholestérol dans le développement du cancer et le potentiel de traitement ciblant l'homéostasie du cholestérol sont controversés dans la communauté scientifique (235). Certaines études épidémiologiques ont suggéré une relation positive entre un taux de cholestérol élevé et le risque de certains cancers, notamment le cancer de la prostate (236). D'autres suggèrent un risque de cancer associé à des taux de cholestérol bas (237). Concernant le cancer de la peau spécifiquement, les données de la littérature sont trop rares pour permettre d'anticiper un effet de la baisse de cholestérol induite par l'utilisation des statines.

### **1.5.2.3. Statines et risque de cancers cutanés : données épidémiologiques**

Un état de l'art détaillé sur les résultats des études épidémiologiques ayant évalué le lien entre prise de statines et risques de cancers cutanés est présenté dans la section « Contexte » du chapitre III et dans l'**Annexe 1**.

En résumé, relativement peu d'études observationnelles ont évalué la relation entre la prise de statines et le risque de cancer de la peau : une dizaine pour le mélanome, moins de 5 pour le CBC et pour le CSC. Les résultats de ces études sont hétérogènes. Concernant le mélanome, la méta-analyse la plus récente, incluant 7 études observationnelles et 17 essais cliniques, n'a pas montré d'association avec la prise de statines. Concernant le carcinome cutané, la méta-analyse la plus récente, portant sur 14 essais randomisés et 4 études observationnelles, a montré une absence d'association avec la prise de statines dans les essais cliniques, mais une association positive dans les études observationnelles (238). Le risque de CBC a été spécifiquement évalué dans 4 études, dont deux rapportaient une absence d'association et deux autres des augmentations de risque. Le risque de CSC a été évalué spécifiquement dans 3 études, sans retrouver d'association significative globalement (cf. *III.1. Contexte*).

### **I.5.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

#### **I.5.3.1. Caractéristiques et propriétés des AINS**

Les AINS (**Tableau 10**) sont des médicaments utilisés pour leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils agissent en inhibant l'activité des enzymes de cyclooxygénase (COX-1 et COX-2) menant à l'inhibition de la production de prostaglandines et de thromboxane (**Figure 40**). La cyclooxygénase regroupe plusieurs enzymes qui convertissent l'acide arachidonique en prostaglandine H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), le précurseur des eicosanoïdes nommées les prostanoïdes. Certaines molécules d'AINS, commercialisées depuis l'année 2000 et regroupées dans une sous-classe nommée coxibs, inhibent sélectivement la COX-2 (**Tableau 11** et **Figure 40**). Le terme « non stéroïdiens » est utilisé pour différencier les AINS des glucocorticoïdes qui ont également un effet anti-inflammatoire.

Les AINS sont principalement prescrits pour la prise en charge de la douleur, la fièvre, l'état grippal, certains rhumatismes inflammatoires chroniques, et les poussées aiguës d'arthrose. Leurs principaux effets indésirables sont gastriques et cardiaques. La non-inhibition de la COX-1 laissait espérer une meilleure tolérance digestive des coxibs par rapport aux autres AINS, ce qui s'est avéré inexact (239). Les AINS peuvent être présentés sous plusieurs formes galéniques. La plupart d'entre eux sont présentés sous forme de comprimés, certains sous forme de suppositoires, injections, pommades ou crèmes. Parmi les molécules d'AINS les plus consommées figurent l'aspirine (l'acide acétylsalicylique) à haute dose ( $\geq 500$  mg), l'ibuprofène (dérivé des acides 2-arylpropioniques) et le diclofénac et ses sels (dérivés arylacétiques). L'aspirine à faible dose est quant à elle utilisée comme antiagrégant plaquettaire en prévention secondaire après la survenue d'un accident cardiaque ou coronarien tel que l'infarctus du myocarde, et n'est pas considérée comme un AINS.

**Tableau 10.** Les classes d'AINS selon leur structure chimique

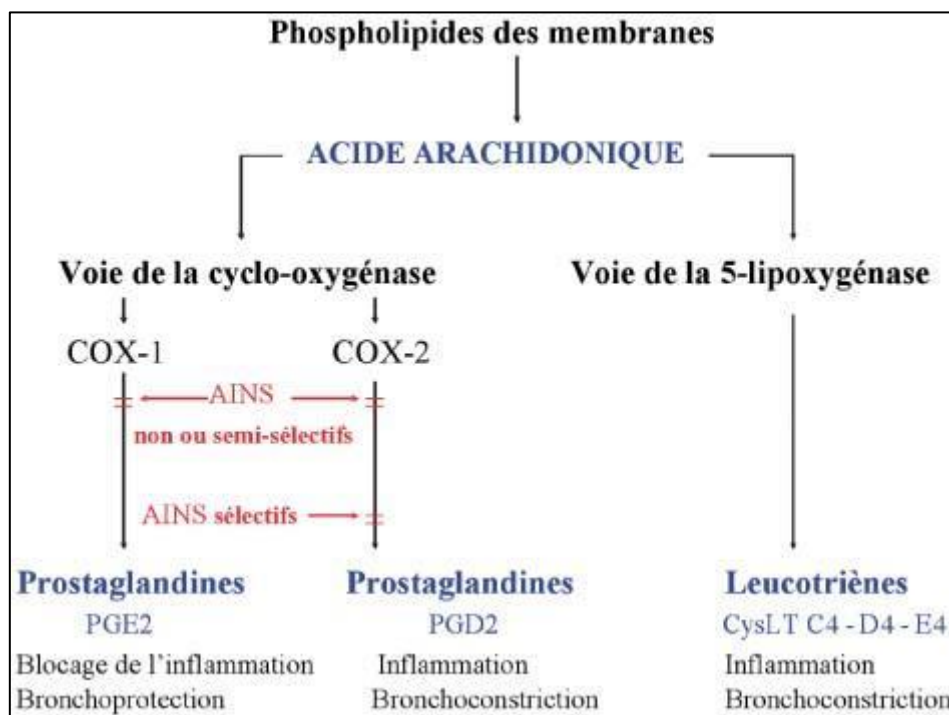
Classes	Molécules
<b>Acides arylalcanoïques</b>	
Dérivés de l'acide acétique • Hétéro-aryl-acétiques	• Diclofénac (Voltarène, Diclac, Ecofénac, Flector, Fortenac, Relova, Tonopan, Grofenac, Inflamac, Olfen, Primofénac, Vofenac, Voltfast) • Kétorolac (Acular, Tora-dol)
• Indole et indènes acétiques	• Etodolac (Lodine) • Indométacine (Bonidon, Elmetacin, Indocid)
Dérivés de l'acide aryl-propionique	• Ibuprofène (Brufen) • Flurbiprofène (Froben) • Dexibuprofène (Seractil, DexOptifen) • Dexkétoprofène (Kettesse) • Naproxène (Aleve, Apranax, Proxen) • Kétoprofène (Fastum)
<b>Acides arylcarboxyliques</b>	
Dérivés de l'acide salicylique	• Acide acétylsalicylique (Aspirine) • Sulfasalazine (Salazopyrin)
Dérivés de l'acide anthranilique (fénamates)	• Acide méfénamique (Ponstan, Spiralgine, Mephadolor, Mefenamin-Teva, Mefenaminacid-CIMEX, Méfénacide, Acide méfénamique Sandoz)
<b>Acides énoïques</b>	
Dérivés pyrazolés et pyrazolones	• Aminopyrine (pas disponible en Suisse) • Métamizole (Novalgine)
Oxicames	• Piroxicam (Felden, Pirosol, Pirocam) • Ténoxicam (Tilcotil) • Méloxicam (Mobicox) • Lornoxicam (Xefo)
Alkanones	• Nabumétone (Balmox)

Source : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-255/reactions-d-hypersensibilite-immediates-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens-allergie-ou-pseudo-allergie>

**Tableau 11.** Les classes d'AINS selon leur sélectivité

<p><b>Inhibiteurs non sélectifs COX-1 et COX-2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide méfénamique</li> <li>• Ibuprofène, dexibuprofène, flurniprofène, dexkétoprofène,</li> <li>• Naproxène, diclofénac, kétorolac,</li> <li>• Piroxicam, ténoxicam</li> <li>• Indométacine, étodolac, nabumétone</li> </ul>
<p><b>Inhibiteurs semi-sélectifs COX-1 et COX-2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Méloxicam, nimésulide</li> </ul>
<p><b>Inhibiteurs sélectifs COX-2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Célécoxibe</li> <li>• Etoricoxibe</li> </ul>

Source : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-255/reactions-d-hypersensibilite-immediates-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens-allergie-ou-pseudo-allergie>



**Figure 40.** Mécanisme d'action des AINS sur le métabolisme de l'acide arachidonique

Source : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-140/allergo-immunologie-2.-les-reactions-allergiques-aux-anti-inflammatoires-non-steroidiens>

### 1.5.3.2. Mécanismes pouvant influencer le risque de cancers cutanés

Les AINS, à l'exception notable de l'aspirine, font partie des molécules ayant un potentiel photosensibilisant (**Tableau 9**), et leur utilisation pourrait donc être associée à des augmentations des risques de cancers cutanés, comme évoqué plus haut.

Un effet bénéfique des AINS sur le risque de cancers, notamment les cancers cutanés, est également très plausible étant donné les processus inflammatoires intervenant dans la pathogénèse de ces cancers (240,241).

Des études précliniques et cliniques ont montré un effet protecteur de la prise d'AINS vis-à-vis du risque de plusieurs types de cancers (242,243). Les AINS inhibent la biosynthèse de la prostaglandine. La présence d'effets secondaires indésirables (intestinaux et cardiovasculaires) a poussé à l'étude plus approfondie du rôle des médiateurs spécifiques présents en aval de la cascade de signalisation des prostaglandines. La prostaglandine 2 est produite à des taux élevés dans le microenvironnement tumoral et pourrait jouer un rôle majeur dans la progression des tumeurs (244).

Les cellules tissulaires normales peuvent exprimer la COX-1 qui dans les conditions physiologiques normales, catalyse la production de prostaglandine tandis que l'expression de la COX-2 est faible. Une expression élevée de COX-2 peut-être induite sous la stimulation de cytokines, des oncogènes ou de facteurs de croissance (245). Cette expression /concentration élevée de COX-2 dans les cellules cancéreuses peut favo-

riser la migration de cellules endothéliales et la formation de lumens, accélérer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et ainsi fournir des nutriments pour la croissance des cellules tumorales, inhibant ainsi l'apoptose de ces cellules et facilitant la métastases (246). Il est possible que le fait de prendre des AINS puisse, en inhibant la production de COX-2, prévenir les tumeurs.

### ***1.5.3.3. AINS et risque de cancers cutanés : données épidémiologiques***

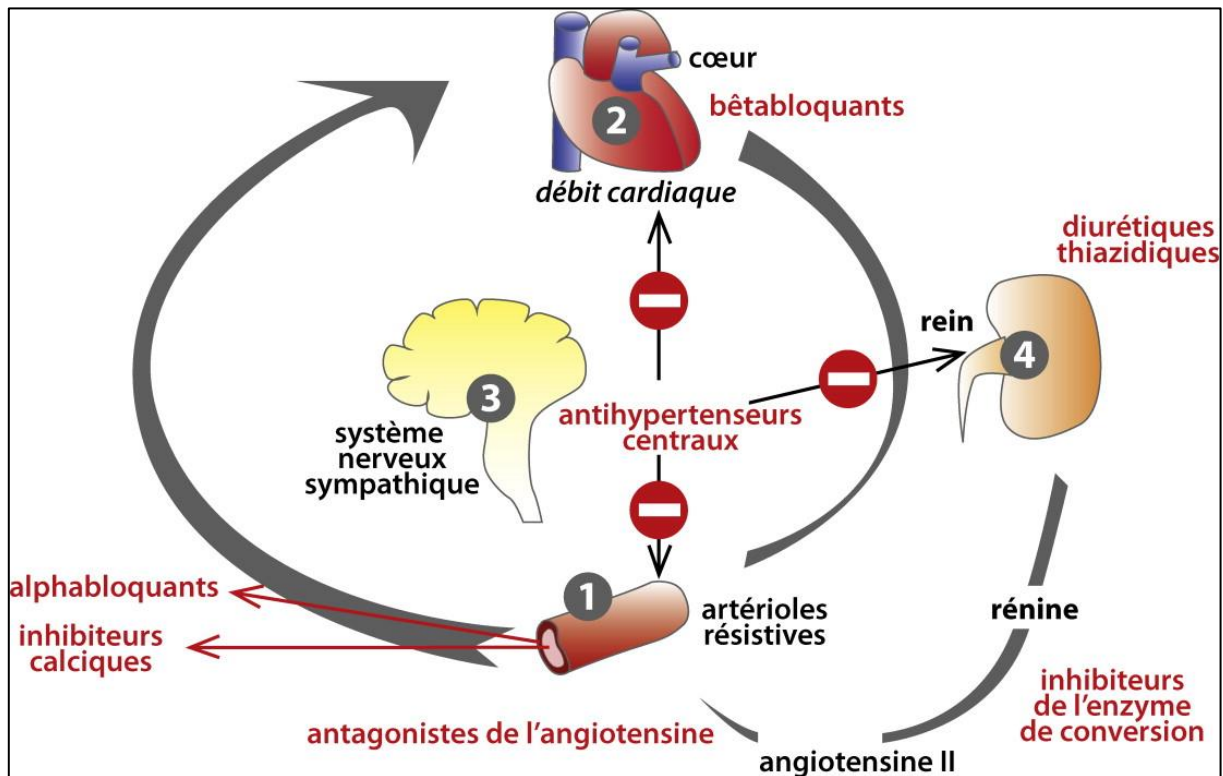
Un état de l'art détaillé sur les résultats des études épidémiologiques ayant évalué le lien entre prise d'AINS et risques de cancers cutanés est présenté dans la section « Contexte » du chapitre IV et dans l'**Annexe 2**.

En résumé, les résultats des études épidémiologiques ne permettent actuellement pas de conclure quant à l'influence des AINS sur le risque des trois principaux types de cancer cutané. Concernant le mélanome, les études épidémiologiques rapportent en majorité une absence d'association, quelques-unes des associations inverses (247–249). Concernant les carcinomes cutanés, les résultats sont très hétérogènes, une méta-analyse récente ayant montré une réduction du risque de CBC et CSC associée à la prise d'AINS dans la population américaine, mais pas dans la population européenne (250).

## **1.5.4 Antihypertenseurs**

### ***1.5.4.1. Caractéristiques et propriétés des antihypertenseurs***

Les antihypertenseurs sont prescrits afin d'obtenir une baisse de la tension artérielle lorsque les mesures diététiques et d'hygiène de vie ne parviennent plus à le faire (251). Le traitement de l'hypertension vise à prévenir les complications liées à l'hypertension artérielle (HTA), telles que l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Plusieurs classes de médicaments, neuf au total, possèdent une indication dans le traitement de l'HTA. Parmi celles-ci, seulement cinq classes sont privilégiées, ayant montré un bénéfice en termes de morbidité et mortalité cardio-vasculaires (et seront étudiées dans la présente thèse) : **les diurétiques (DIU), les bêtabloquants (BB), les inhibiteurs calciques (ICa), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARAII) (Figure 41)**. Ces cinq classes regroupent à elles seules la quasi-totalité des spécialités anti-hypertensives existantes sur le marché.



**Figure 41.** Sites d'action des antihypertenseurs

Source : Pillon et al, Actualités Pharmaceutiques, 2014 (252)

**Les DIU** abaissent la tension artérielle en favorisant l'élimination de l'eau et du sel par les reins et ainsi diminuant le volume sanguin circulant dans les artères. Ils peuvent être pris seuls, principalement lorsque le patient souffrant d'hypertension ne présente pas d'autres problèmes de santé, ou en association avec les ICa, les IEC et les ARAII dans le cas inverse. Il existe plusieurs sous-classes de diurétiques : les diurétiques thiazidiques (et apparentés), les diurétiques de l'anse de Henlé et les anti-aldostérones. Les deux premières sous-classes favorisent la survenue de l'hypokaliémie en augmentant l'élimination urinaire du potassium, tandis que la troisième favorise l'hyperkaliémie en agissant à l'inverse des deux premières (253,254).

**Les BB** bloquent l'action des médiateurs du système adrénergique en se plaçant à leur place sur les récepteurs  $\beta$ . Ils sont principalement utilisés en prévention de troubles cardiaques tels que les arythmies. Ils sont également utilisés pour le traitement de l'HTA du fait de leur action de ralentissement de la fréquence cardiaque en diminuant la force de contraction du cœur. Ils ne sont pas aussi efficaces que d'autres classes d'hypertenseurs (DIU, ICa et IEC) pour le traitement en première intention de l'hypertension. Ils sont le plus souvent prescrits aux patients hypertendus ayant souffert auparavant d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde ou ayant une fréquence cardiaque rapide au repos.

**Les ICa** agissent en inhibant le transfert transmembranaire du calcium à travers les canaux calciques voltage-dépendants dans les muscles responsables de la contraction des artères, ce qui cause un relâchement de ces derniers conduisant à une baisse de la tension artérielle. Ils sont considérés comme un traitement de

première intention pour l'HTA, seuls ou en combinaison avec des diurétiques thiazidiques, des IEC ou des ARAII. Ils sont également prescrits pour le traitement de l'angine de poitrine.

**Les IEC** baissent la tension artérielle en bloquant la production de l'angiotensine II. La diminution de la production de ce puissant vasoconstricteur entraîne une baisse de sa concentration au niveau des récepteurs de l'angiotensine (AT1 et AT2), ce qui conduit à une diminution du tonus vasculaire entraînant une baisse de la tension artérielle. La baisse de l'angiotensine II induit également une diminution de la libération d'aldostérone de la corticosurrénale ce qui a un effet sur le bilan hydrique. L'angiotensine II joue donc un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. L'angiotensine II provient de l'hydrolyse de l'angiotensine I catalysée par l'enzyme de conversion après activation du système rénine-angiotensine. L'angiotensine est produite par le rein à partir de la protéine angiotensinogène circulant dans le sang. Les IEC sont particulièrement indiqués chez les patients hypertendus souffrant de diabète, d'insuffisance cardiaque ou rénale.

**Les ARAII** bloquent l'action de l'angiotensine II en se liant aux récepteurs AT1 présents à la surface des vaisseaux sanguins ce qui empêche la contraction de ces vaisseaux et conduit à une diminution de la pression artérielle. Ils forment avec les IEC et les inhibiteurs de la rénine (développés plus récemment) les médicaments du système Rénine-angiotensine. Les ARAII sont plus récents que les diurétiques et les bêtabloquants et ont peu d'effets indésirables. Ils doivent être utilisés avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

D'autres types de traitement de l'hypertension existent, plutôt utilisés comme traitement d'appoint ; ce sont les antihypertenseurs centraux, les alpha-bloquants périphériques et d'autres vasodilatateurs. Les antihypertenseurs centraux (alpha-stimulants centraux) (255) ont un effet sympatholytique central plus ou moins marqué et sont généralement une indication de troisième ou quatrième intention dans le traitement de l'HTA; ils s'utilisent en association avec les autres hypertenseurs, leurs effets indésirables (tels que sécheresse de la bouche, somnolence, et parfois d'autres effets centraux plus graves) limitant leur utilisation.

En France, environ un tiers de la population de plus de 35 ans est traitée pour une HTA (256). Le traitement consiste soit en une monothérapie (dans moins de 50% des cas (256)), soit en l'association de plusieurs antihypertenseurs, qui doivent alors appartenir à au moins deux classes différentes parmi les antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine, les ICa, et les diurétiques thiazidiques (257).

#### ***1.5.4.2. Mécanismes pouvant influencer le risque de cancers cutanés***

De nombreux antihypertenseurs appartenant aux DIU, BB, ICa, ARAII, comme aux IEC, font partie de la liste des médicaments potentiellement photosensibilisants ((26) et **Tableau 9**), et leur utilisation pourrait donc être associée à des augmentations des risques de cancers cutanés, comme évoqué plus haut.



Par ailleurs, le rôle potentiellement cancérigène des diurétiques thiazidiques semble être confirmé, au moins en ce qui concerne le cancer du rein (258,259). Cela pourrait s'expliquer par l'effet toxique et mutagène au niveau du tubule distal lors d'une exposition chronique à ces médicaments (260). De plus, les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse ont des métabolites toxiques, à savoir des N-nitroso qui ont été accusés d'avoir des effets tumorigènes (261).

En 2017, l'US Food and Drug Administration a retiré des lots de médicaments du système rénine-angiotensine tels que le losartan, le valsartan et l'irbersartan en raison de la présence d'impuretés en grande quantité; ces impuretés étaient des dérivés azotés connus pour avoir des effets oncogènes (262).

Le rôle de l'angiotensine et de ses récepteurs dans le développement des tumeurs apparaît complexe. Plusieurs types de cancers expriment des récepteurs de l'angiotensine II de type I, ce qui suggère un rôle possible de l'angiotensine dans les processus médiateurs tels que la progression, la vascularisation et les métastases, et donc un possible effet protecteur vis-à-vis des cancers des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ainsi que des antagonistes du récepteur d'angiotensine II (263–265). L'activité anti-tumorale de ces médicaments pourrait être due à plusieurs mécanismes tels que l'inhibition des métalloprotéases matricielles et l'expression réduite du facteur de croissance endothélial vasculaire, mais le rôle de la surstimulation chronique sans opposition des récepteurs de l'angiotensine de type II qui en résulte ainsi que l'augmentation des taux de rénine résultant du blocage des récepteurs de l'angiotensine II de type I reste incertain. En revanche, l'augmentation de l'angiotensine (I-VII), lors du traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, pourrait avoir un effet anti-angiogénique dans les tumeurs (266).

Quant aux ICa, ils pourraient aussi avoir un impact sur le risque de cancer, car bloquer le calcium peut interférer avec l'apoptose, désactivant le mécanisme de défense de l'organisme contre le développement de la tumeur, et donc avoir un effet de promotion de la tumeur (267).

#### ***1.5.4.3. Antihypertenseurs et risque de cancers cutanés : données épidémiologiques***

Un état de l'art détaillé sur les résultats des études épidémiologiques ayant évalué le lien entre prise d'antihypertenseurs et risques de cancers cutanés est présenté dans la section « Contexte » du chapitre V et dans l'**Annexe 3**.

L'hypothèse d'une relation entre la prise d'antihypertenseurs et le risque de cancers cutanés a été étudiée par plusieurs études épidémiologiques, qui ont produit des résultats hétérogènes. De récentes méta-analyses ont montré une augmentation du risque de mélanome (268) et du risque de carcinomes cutanés associée à la prise de diurétiques (269) tandis qu'une autre méta-analyse récente a montré une absence d'association entre prise de diurétiques et risque de ces différents types de cancers cutanés (270). Des revues de littérature ont souligné que les études concernant la relation entre prise de diurétiques, plus particulièrement les diurétiques thiazidiques, et les risques de cancers cutanés souffraient d'importantes

limites méthodologiques, notamment des biais d'indication et de détection, et des biais liés à la fenêtre de temps choisie (271,272). Concernant les autres classes d'antihypertenseurs, une diminution du risque de carcinomes cutanés (269) pour les IEC et les ARAlI a été mise en évidence, ainsi qu'une augmentation du risque de cancers cutanés avec les ICa (268,270) et une augmentation du risque de cancers cutanés avec les BB (270,268,269).

### **I.5.5 Statines, AINS, hypertenseurs et risques de cancers cutanés : limites des données épidémiologiques disponibles**

Globalement, les études observationnelles explorant les relations entre différentes classes de médicaments et le risque de cancers cutanés ont plusieurs limites, empêchant une interprétation claire des résultats.

Les différentes méta-analyses ont souvent noté une hétérogénéité des résultats entre les études. Celle-ci peut résulter de différences : (i) de définitions de l'exposition (molécules différentes au sein d'une même classe, doses ou durées différentes, caractère plus ou moins récent de l'exposition) ; (ii) de définitions des événements de santé (mélanome / carcinomes basocellulaire/spinocellulaire), alors que ces différents types de cancers cutanés ont des étiologies différentes ; (iii) de designs d'étude (études prospectives vs. rétrospectives) ; (iv) de recueil de données d'exposition (données auto-déclarées en début de suivi vs. données médico-administratives mises à jour au cours du suivi par exemple) ; ou (v) des ajustements variables, ne prenant souvent pas en compte des facteurs de risque importants des cancers de la peau comme le phénotype pigmentaire ou l'exposition solaire.

Une autre limite est le manque de données sur la dose ou la durée des traitements dans la plupart de ces études.

Par ailleurs, on relève souvent une absence de données sur l'exposition solaire, le profil pigmentaire et les comportements de protection solaire, une limite particulièrement importante pour les médicaments photosensibilisants étant donné l'effet modificateur potentiel de ces facteurs sur la relation entre prise de médicaments et risque de cancers cutanés. Ainsi, parmi la quinzaine d'études épidémiologiques ayant évalué le lien entre statines et risque de cancers cutanés, seule une (273) a investigué les facteurs liés au phototype cutané ou à l'exposition solaire (en l'occurrence, uniquement le niveau d'ensoleillement) comme potentiels facteurs modificateurs de la relation entre prise de statines et risque de cancer de la peau. Parmi la vingtaine d'études épidémiologiques ayant évalué le lien entre antihypertenseurs et risque de cancers cutanés, seules deux (274,275) ont investigué les facteurs liés au phototype cutané ou à l'exposition solaire comme potentiels facteurs modificateurs de la relation entre prise d'antihypertenseurs et risque de cancer de la peau. Enfin, parmi la trentaine d'études épidémiologiques ayant évalué le lien entre AINS et risque de cancers cutanés, seules six (276–281) ont investigué les facteurs liés au phototype cutané ou à l'exposition

solaire comme potentiels facteurs modificateurs de la relation entre prise d'AINS et risque de cancer de la peau.

Concernant le risque de carcinomes cutanés, certaines études n'ont pas été en mesure d'étudier séparément les risques de CBC et CSC, les deux sous types principaux de carcinomes cutanés, ce qui semble important à faire au vu des différences étiologiques entre ces deux types de cancer.

Concernant les études sur les AINS, une limite particulière était liée au fait que, bien que la majorité ait pu distinguer aspirine et autres AINS, peu ont pu évaluer séparément les différents sous-types d'AINS (cf. **Annexe 2**).

Les résultats hétérogènes et incomplets produits jusqu'à présent dans les études évaluant les liens entre prise de statines, d'AINS ou d'antihypertenseurs et risque de cancers de la peau soulignent la nécessité de continuer à étudier ces associations dans des études méthodologiquement robustes.

## I.6 Résumé

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents dans les populations caucasiennes. Parmi ces cancers, le mélanome, qui ne représente que 4 % des cancers de la peau, représente un enjeu majeur de santé publique car il est responsable de 80 % des décès par cancer cutané en raison de son potentiel métastatique ; par ailleurs, son incidence a augmenté ces dernières décennies en France et dans le monde malgré le déploiement de mesures de prévention. Quant aux carcinomes cutanés, ils représentent 90% des cancers de la peau et sont généralement de bon pronostic mais leurs traitements ont un impact délétère sur la qualité de vie des patients et un coût économique important pour la société.

Certains facteurs de cancers cutanés sont bien établis, tels que des facteurs intrinsèques (profil pigmentaire, antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés et kératoses actiniques) et extrinsèques (exposition solaire et utilisation de cabines UV). La recherche étiologique permet d'approfondir la compréhension du développement de ces tumeurs par l'exploration de leurs associations avec différents types d'exposition. Les médicaments font partie des facteurs étudiés en relation avec le risque de cancers cutanés.

Etant donné l'action photosensibilisante de certaines molécules, il est en effet important de connaître l'influence de la prise de médicaments sur ces cancers afin, le cas échéant, de mettre à jour les recommandations de santé publique pour les cancers de la peau ainsi que pour l'utilisation de ces traitements. Les études épidémiologiques évaluant les liens entre la prise de certains médicaments tels que les statines, les AINS ou les antihypertenseurs et le risque de cancers de la peau ont jusqu'à présent produit des résultats hétérogènes, ne permettant généralement pas de conclure. La littérature sur ce sujet est donc incomplète ; les données actuelles soulignent la nécessité de continuer à étudier ces associations dans des études prenant en compte la temporalité des associations, avec une grande taille d'échantillon et des données sur les facteurs de risque de cancers cutanés (phénotype pigmentaire, exposition solaire) ainsi que des données précises et régulièrement mises à jour sur la prise de médicaments. Enfin, il est également important d'évaluer ces associations selon les facteurs de risque des cancers cutanés, notamment l'exposition aux UV et le phénotype pigmentaire, et de distinguer les différents types de tumeurs dans l'exploration de ces associations.

## I.7 Objectifs du travail de thèse

L'**objectif principal** de ce projet doctoral est d'étudier les relations entre l'exposition à différents types de traitements médicamenteux et le risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N, une étude de cohorte prospective portant sur près de 100 000 femmes nées en 1925-1950 et suivies depuis 1990.

Ses **objectifs spécifiques** portent sur les associations entre la prise des médicaments suivants et le risque de cancers cutanés :

**O1** : Statines

**O2** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**O3** : Antihypertenseurs

Étant donnés les mécanismes étiologiques distincts associés aux différents sites et types de tumeur, les analyses ont été stratifiées selon le type histologique du mélanome et le site anatomique de chaque type de cancer cutané pour tous les objectifs.

Nous avons également exploré les associations étudiées selon l'exposition solaire et le profil pigmentaire, afin de mieux comprendre ces relations, de tester l'effet modificateur potentiel de ces facteurs et de tenter d'expliquer les éventuelles différences vis-à-vis des résultats de la littérature.

# Chapitre II : MATERIEL ET METHODES

## II.1 La cohorte prospective E3N

### II.1.1 Description de la cohorte E3N

L'étude française E3N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale) est une enquête de cohorte prospective incluant 98 995 femmes affiliées à la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), nées entre 1925 et 1950, résidant en France métropolitaine au moment de l'inclusion en 1990 et suivies par auto-questionnaires tous les 2 à 3 ans.



La MGEN est une mutuelle née au lendemain de la seconde guerre mondiale. En 1947, elle s'est vu confier, par délégation, la gestion du régime obligatoire des fonctionnaires du secteur de l'éducation et de la culture. Encore aujourd'hui, via la délégation de gestion du régime obligatoire, la MGEN gère le régime obligatoire d'assurance maladie des professionnels de l'Education nationale, de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, de la Culture, des Sports, et de la Transition écologique et solidaire. Si la gestion du régime obligatoire de l'ensemble de ces professionnels est nécessairement confiée à la MGEN, rien ne les oblige à y être couverts pour la partie complémentaire ; néanmoins la majorité bénéficie également de la MGEN comme complémentaire santé.

La cohorte E3N a été initiée par le Dr Françoise Clavel-Chapelon et sa gestion est actuellement assurée par le Dr Marie-Christine Boutron-Ruault dans l'équipe « Exposome et Hérité » du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP, Inserm, UMR1018). E3N est une des plus grandes cohortes françaises et est considérée comme la plus importante portant sur la santé des femmes. Elle est la composante française d'une vaste étude européenne : l'*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), une cohorte prospective multicentrique incluant 10 pays européens dont la France, coordonnée par le CIRC à Lyon.

Initialement, l'objectif d'E3N était d'étudier le rôle de certains facteurs, notamment hormonaux et alimentaires, dans la survenue de certains cancers chez les femmes. Aujourd'hui, l'étude s'intéresse également à d'autres maladies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète ou les maladies neurodégénératives, et à la mortalité.

Après une phase pilote réalisée en janvier 1989 dans trois départements (le Nord, le Pas-de-Calais et le Tarn-et-Garonne), le recrutement de la cohorte a débuté en juin 1990 et parmi les 499 668 femmes initialement sollicitées au plan national, environ 100 000 ont accepté de participer. Les répondantes et non-

répondantes avaient des caractéristiques similaires en termes d'âge et de région de résidence (282). L'étude a été approuvée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Chaque femme incluse dans l'étude a signé un accord de participation au moment de son recrutement. La date de recrutement correspond à la date de remplissage du premier questionnaire.

## II.1.2 Recueil des données E3N

### II.1.2.1 Données auto-rapportées

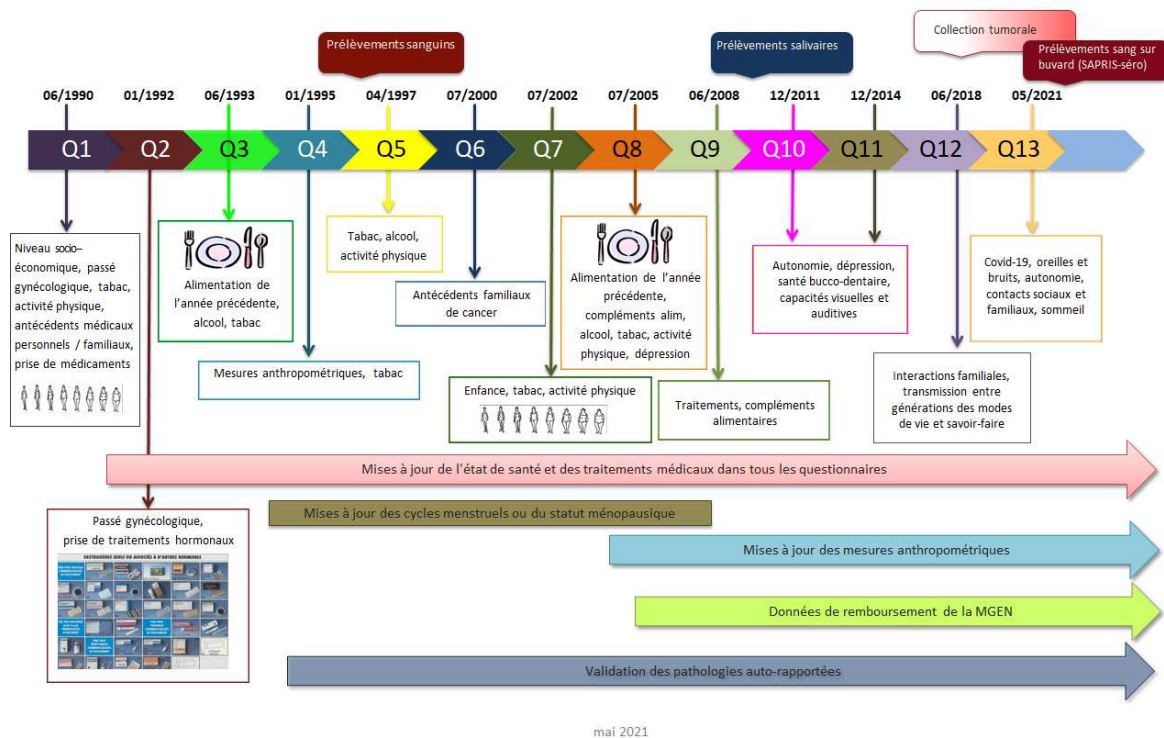
Depuis leur recrutement en 1990, treize auto-questionnaires ont été envoyés par courrier aux participantes au rythme d'un questionnaire tous les deux à trois ans (**Figure 42**). Les premiers questionnaires de suivi (deuxième (Q2), troisième (Q3) et quatrième (Q4)) ont été envoyés seulement aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent, tandis que les questionnaires suivants ont été envoyés à l'ensemble des participantes. Un total de 13 questionnaires a été envoyé jusqu'à présent, le dernier (Q13) ayant été envoyé en mai 2021. La moyenne de taux de réponse aux 12 premiers questionnaires est relativement élevée (> 85%). Au moins deux relances postales étaient effectuées pour chaque questionnaire en cas d'absence de réponse. Ces questionnaires ont permis de récolter par auto-déclaration des informations concernant l'état de santé des participantes et leur mode de vie et de mettre à jour certaines informations au cours du suivi (**Figure 42**).

Le questionnaire initial (Q1) a permis de recueillir certains paramètres anthropométriques (tels que la taille, le poids et la silhouette à différents âges), des données socio-économiques (comme le niveau d'études), des informations sur l'état de santé, les éventuels antécédents personnels ou familiaux de maladies, des informations sur les facteurs reproductifs, l'utilisation de certains médicaments, l'activité physique et la consommation de tabac.

Les questionnaires de suivi (Q2-Q13) comportaient des questions permettant la mise à jour des informations relatives à l'état de santé des participantes, au poids, à la consommation de tabac, au statut ménopausique et à la prise de certains traitements.

Certains questionnaires s'intéressaient plus spécifiquement à une question particulière telle que la vie reproductive des participantes (Q2), l'alimentation (Q3 et Q8), des mesures anthropométriques supplémentaires (Q4), les antécédents familiaux de cancer (Q6), l'autonomie (Q10), l'interaction familiale et la transmission entre générations des modes de vie et savoirs faire (Q12), ou encore la Covid-19 (Q13).

Les questionnaires E3N sont consultables sur le site internet de la cohorte : <https://www.e3n.fr/les-donnees-e3n>.



**Figure 42.** Chronologie des questionnaires E3N et données recueillies

### II.1.2.3 Données biologiques

Des échantillons sanguins ont été collectés auprès de 25 000 participantes volontaires entre novembre 1994 et février 1999. Entre novembre 2009 et mai 2011, une biothèque d'échantillons de salive a été constituée auprès de 44 775 participantes n'ayant pas fourni de prélèvement sanguin (**Figure 42**). Ces échantillons ont permis l'extraction de l'ADN des femmes prélevées. Les divers échantillons et l'ADN extrait ont été stockés à des fins d'analyse biologique ultérieure dans le but d'apporter des informations permettant de compléter les données issues des auto-questionnaires.

Plus récemment, des prélèvements sanguins sur buvard ont été collectés entre mai et juin 2020 dans le cadre d'une étude sur la Covid-19 (**Figure 42**).

### II.1.2.4 Données de la MGEN

Le statut vital des participantes et la mise à jour de leur adresse postale sont mis à disposition de l'équipe « Exposome et Hérité », qui gère les données de la cohorte E3N, par la MGEN tous les trois mois. La MGEN fournit également, pour chaque participante de la cohorte, l'ensemble des remboursements de soins de ville dont elle a bénéficié depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004. Cela inclut notamment des données sur les médicaments ou les consultations médicales qui leur ont été remboursés.



### **II.1.2.5 Données sur les causes de décès**

Comme mentionné ci-dessus, la MGEN informe régulièrement l'équipe "Exposome et Hérité" sur le statut vital des participantes toujours affiliées à la MGEN. En outre, la survenue d'un décès peut être signalée par un proche de la participante ou les services postaux. Pour les personnes non connues comme décédées et sans affiliation à la MGEN, une recherche dans le fichier national des décès permet de connaître le statut vital. Pour les femmes identifiées comme décédées, les causes de décès sont demandées au Centre d'épidémiologie sur les causes de décès (Cépi-DC Inserm).

### **II.1.3 Identification des cas de cancers cutanés incidents**

#### **II.1.3.1. Sources d'information**

Au cours du suivi, les participantes avaient la possibilité, dans tous les questionnaires, d'indiquer la survenue de cancer(s) ainsi que la(les) date(s) de diagnostic correspondante(s). Les participantes étaient, dans ces mêmes questionnaires, invitées à fournir les comptes rendus histologiques en leur possession et à communiquer les coordonnées de leur(s) médecin(s). En cas de cancer(s) déclaré(s), un courrier était adressé aux médecins en vue d'une confirmation et de l'obtention du compte rendu histologique, si la participante ne l'avait pas déjà fait parvenir. Ces comptes rendus contiennent des informations détaillées sur les tumeurs, telles que la date de diagnostic, la localisation, le grade ou le degré d'envahissement.

Les informations issues des causes de décès, qui mentionnent la cause initiale de décès, la séquence morbide ayant conduit au décès, ainsi que les autres maladies/événements ayant contribué au décès, ont également été prises en compte pour identifier des cas de cancers qui n'auraient pas été signalés dans les auto-questionnaires de suivi.

Entre Q1 et Q11 (entre 1990 et 2015), 14 366 cas de cancers cutanés incidents ont été recensés dont 10 270 (dont 9720 tumeurs primitives) ont été confirmés, 601 (i.e., 5,8% des cas auto-rapportés pour lesquels nous avons pu obtenir une information médicale complémentaire) ont été infirmés et 3 495 sont en cours d'investigation.

#### **II.1.3.1. Classification des cancers cutanés**

Les caractéristiques des cancers cutanés sont codées par l'équipe E3N d'après les différents documents médicaux obtenus.

Les codes de localisation anatomique issus de la 2<sup>ème</sup> version de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O-2) ont été utilisés afin de classer les cancers cutanés (mélanome, CBC et CSC) selon leur topographie : tête et cou (codes C44.0, C44.1, C44.2, C44.3 et C44.4), tronc (code C44.5), membres supérieurs (code C44.6), membres inférieurs (code C44.7) ou site non précisé (code C44.9).

Concernant le mélanome, les codes morphologiques issus de la CIM-O-2 ont permis de distinguer les SSM (code 8743), LMM (code 8742), NM (code 8721), ALM (code 8744) et autres (codes 8722, 8723, 8730, 8740, 8741, 8745, 8761, 8770, 8771, 8772, 8773 et 8774).

#### II.1.4 Prise de statines, AINS et antihypertenseurs

La consommation des différents médicaments considérés dans notre travail de thèse a été identifiée grâce à la base de données de remboursements de la MGEN qui contient, pour chacune des participantes de la cohorte, les codes CIP (Codes Identifiants de Présentation) et les dates de délivrance de chacune des boîtes de médicaments qui leur ont été remboursées depuis le 1er janvier 2004. Les codes CIP ont permis d'identifier la molécule, la dose (généralement en mg), la voie d'administration et le nombre d'unités communes de dispensation pour le conditionnement délivré à l'aide du site Thériaque® : [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org).

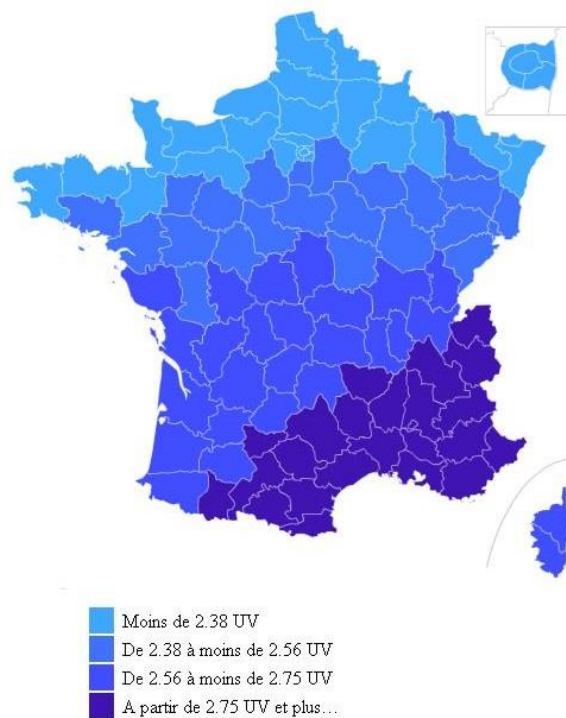
La dose contenue dans chaque unité commune de dispensation a été également exprimée en nombre de « doses définies journalières » (DDD), un concept établi par les pays nordiques, permettant l'évaluation et la comparaison des consommations pharmaceutiques entre les différents pays (283). La DDD est définie comme la dose d'entretien moyenne supposée, par jour, d'un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte. Nous avons pu obtenir la DDD pour chaque substance active étudiée à l'aide du site de du Centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la méthodologie sur l'établissement des statistiques concernant les produits médicamenteux (*World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* : [www.whocc.no](http://www.whocc.no)).

#### II.1.5 Covariables

##### II.1.5.1. Exposition aux UV

Nous avons utilisé des données sur le niveau de rayonnement UV dans le département de naissance et de résidence des participantes afin de prendre en compte, au moins partiellement, leur exposition solaire dans l'enfance et à l'âge adulte.

Les doses UV journalières moyennes de chaque département, pour chaque mois entre le 1<sup>er</sup> janvier 1984 et le 31 août 2003, ont été estimées par le *Joint Research Centre* de la Commission Européenne (284). Les paramètres spécifiés pour l'estimation étaient l'angle solaire au zénith, la quantité totale d'ozone, l'épaisseur de l'eau liquide des nuages, la visibilité horizontale à la surface, l'altitude et l'albédo terrestre des UV. Des données satellitaires (Météosat, GOME, TOMS) et non satellitaires (observations à grande échelle, modèles météorologiques et modèles topographiques) ont été exploitées pour déterminer les valeurs de ces paramètres. Sur la base de ces estimations, les doses UV journalières moyennes en kJ/m<sup>2</sup> pour la période printemps/été ont été calculées pour chaque département (**Figure 43**).



**Figure 43.** Dose journalière moyenne de rayonnement solaire perçu au printemps et en été par département français ( $\text{kJ}/\text{m}^2/\text{jour}$ )

Source : Equipe « Exposome et Héritéité »

### II.1.5.2. Facteurs pigmentaires

Les données sur le phénotype pigmentaire ont été recueillies à l'aide du premier questionnaire (Q1) lors de l'inclusion dans la cohorte en 1990. Ces données concernaient : la couleur naturelle des cheveux (albinos, roux, blond, châtain, brun ou noir), la couleur de la peau (albinos, laiteuse, claire, mate, brune ou noire), le nombre de nævi (beaucoup, quelques-uns, peu ou aucun), le nombre de taches de rousseur (beaucoup (toute l'année), quelques-unes (plus en été), peu (seulement en été) ou aucune) et la sensibilité de la peau au soleil.

La sensibilité de la peau au soleil a été estimée par la question suivante : « Si vous vous exposiez pour la première fois de l'été à un soleil intense... » et ses trois modalités de réponses : « vous n'attraperez pas ou peu de coups de soleil » (sensibilité faible), « vous attraperez sûrement des coups de soleil si vous n'utilisez pas un produit solaire » (sensibilité moyenne) et « vous attraperez des coups de soleil même si vous utilisez un produit solaire » (sensibilité élevée).

A noter que seulement deux femmes dans la cohorte étaient albinos et elles ont été regroupées avec les femmes ayant une peau laiteuse et des cheveux blonds.

Nous avons considéré chaque facteur pigmentaire séparément sans les agréger par profils, car bien que la majorité des paramètres permettant d'établir l'échelle de Fitzpatrick (cf.I.1.2) était disponible au sein de la

cohorte E3N, il manquait le paramètre de capacité de la peau à bronzer (rapidement, progressivement, pas du tout).

#### **II.1.5.3. Antécédents familiaux de cancer cutané**

En 2000 (Q6), des informations concernant les antécédents familiaux de cancer ont été collectées. Les participantes, en plus des cancers de l'intestin, du sein, du poumon, de l'estomac, de l'utérus, de la prostate, de l'ovaire et du testicule, qui étaient individualisés dans l'item sur les cancers dans la famille, avaient la possibilité d'indiquer en clair les autres types de cancer ayant touché leurs parents, leurs enfants, leurs frères et sœurs, leurs oncles et tantes, ou leurs grands-parents, ainsi que l'âge au diagnostic chez le parent touché le plus précocement. Nous avons considéré les antécédents familiaux de cancer cutané ayant atteint un parent de premier degré (père/mère, frère/sœur, enfant) pour ce travail doctoral.

#### **II.1.5.4. Niveau d'études**

Le niveau d'études des participantes a été recueilli à l'inclusion (Q1), avec les modalités suivantes : pas d'études, certificat d'études, brevet d'études du premier cycle ou certificat d'aptitude professionnelle, baccalauréat (bac) à bac + 2 ans d'études supérieures, bac + 3-4 ans d'études supérieures, ou bac + 5 ans ou plus. Nous avons converti ces modalités en nombre d'années d'études puis regroupé en trois catégories : moins de 12 ans (inférieur au bac), de 12 à 14 ans et 15 ans et plus.

#### **II.1.5.5. Paramètres anthropométriques**

Le poids a été recueilli à chaque questionnaire et la taille a été renseignée dans les questionnaires Q1, Q4, Q6, Q7 et Q8 ce qui a permis la création d'une taille unique sur l'ensemble du suivi. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à chaque questionnaire en divisant le poids en kilogrammes (kg) par le carré de la taille en mètres (m<sup>2</sup>). Reprenant les catégories de l'IMC établies par l'OMS avec un découpage plus détaillé pour les IMC « normaux », les catégories d'IMC considérées lors de ce travail doctoral étaient : < 18,5 (insuffisance pondérale), 18,5-22,4 (poids normal 1), 22,5-24,9 (poids normal 2), 25,0-29,9 (surpoids) et ≥ 30,0 (obésité) kg/m<sup>2</sup>.

#### **II.1.5.6. Statut tabagique**

Tous les questionnaires, à l'exception du questionnaire Q9 (envoyé en 2008), incluaient des renseignements sur le statut tabagique des participantes : fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses régulières, anciennes fumeuses occasionnelles ou non fumeuses (n'ayant jamais fumé). Dans certains questionnaires (à partir du Q3 envoyé en 1993), l'information sur le statut tabagique des participantes était complétée par des renseignements sur le type de tabac, la fréquence de consommation, la durée de consommation, la durée depuis l'arrêt et le tabagisme passif. Dans ce travail doctoral, nous nous sommes simplement intéressés au statut tabagique des femmes classé en trois catégories : non fumeuses, fumeuses et anciennes fumeuses.

### II.1.5.7. *Autres Traitements*

Des informations sur la prise d'autres médicaments que les médicaments d'intérêt ont été recueillies dans les questionnaires de suivi E3N, notamment sur les traitements hormonaux de la ménopause ou la pilule contraceptive ; voir également la **Figure 44**. Dans notre travail, néanmoins, nous avons principalement utilisé les données issues de la base de remboursements de la MGEN afin d'identifier l'exposition, au cours du suivi, à des médicaments remboursés comme les hypoglycémifiants, les antiagrégants plaquettaires, ou les inhibiteurs de la pompe à proton.

### II.1.5.8. *Maladies concomitantes*

Les informations sur les antécédents « vie entière » de différentes maladies ont été recueillies dans le questionnaire Q1 (ou Q2 pour certaines d'entre elles) et ont été ensuite mises à jour dans tous les questionnaires ultérieurs. Les femmes ont ainsi été invitées à déclarer si elles avaient eu :

- du diabète, une angine de poitrine, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral (dans tous les questionnaires),
- une thrombose veineuse profonde, une artérite des membres inférieurs, des troubles du rythme cardiaque (dans tous les questionnaires sauf Q1).

Pour d'autres maladies, les données ont été recueillies plus tardivement au cours du suivi, ou moins régulièrement. Pour ces maladies, à l'exception des rhumatismes, des migraines, de l'HTA et de l'hypercholestérolémie pour lesquelles le premier recueil d'informations concernait les antécédents « vie entière », les femmes étaient interrogées sur l'existence d'un diagnostic récent (dans les trois années précédentes ou depuis la dernière réponse à un questionnaire E3N):

- hypertension artérielle (tous les questionnaires sauf Q10),
- migraines (tous les questionnaires sauf Q1 et Q9),
- polyarthrite, maladie de Horton (Q9-Q13),
- rhumatismes (Q1),
- spondylarthrite ankylosante (Q10-Q13),
- arthrose (Q8, Q11-Q13),
- arthrite (Q8),
- hypercholestérolémie (Q1, Q2, Q6, Q7, Q8, Q9, Q11, Q12, Q13).

En même temps, elles étaient invitées également à rapporter la date du diagnostic (mm/aaaa) ou leur âge au diagnostic (**Figure 44**).

Nous avons considéré que la femme avait un antécédent d'une des maladies précédentes à partir de sa première déclaration dans un questionnaire.

a) Q1

33

Cochez la maladie que vous avez eue

ÂGE AUQUEL LA MALADIE S'EST DÉCLARÉE

	10 ans et -	11 - 14	15 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 ans et +
<b>COEUR ET CIRCULATION</b>							
ANGINE DE POITRINE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INFARCTUS DU MYOCARDE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUTRES PROBLÈMES CORONARIENS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TENSION ARTÉRIELLE ÉLEVÉE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CANCER</b>							
CANCER DU SEIN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CANCER DE L'INTESTIN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CANCER DE L'UTÉRUS (col et corps)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CANCER DE L'OVAIRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CANCER DE LA PEAU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUTRE CANCER	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>AUTRE</b>							
CHOLESTÉROL ÉLEVÉ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIABÈTE INSULINO-DÉPENDANT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIABÈTE NON INSULINO-DÉPENDANT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DÉPRESSION NERVEUSE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALADIE THYROÏDIENNE (HYPER-HYPO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INFECTIONS RHINOPHARYNGÉES RÉPÉTÉES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLERGIES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RHUMATISMES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b) Q2

④ MALADIES COEUR - CIRCULATION

COCHEZ LES MALADIES QUE VOUS AVEZ EUES AVANT APRES

VOTRE RÉPONSE AU QUESTIONNAIRE 1

	AVANT	APRES
PHLÉBITE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMBOLIE PULMONAIRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ARTÉRITE MEMBRES INFÉRIEURS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HYPERTENSION ARTÉRIELLE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HYPOTENSION ARTÉRIELLE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TROUBLES DU RYTHME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HEMORRAGIE CÉRÉBRALE, "ATTAQUE"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANGINE DE POITRINE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INFARCTUS DU MYOCARDE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SI OUI, AVEZ-VOUS ÉTÉ HOSPITALISÉE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	OUI	NON

c) Q11

<b>Mise à jour de votre état de santé</b>					
Merci d'indiquer les dates des nouveaux diagnostics établis depuis votre dernier questionnaire E3N					
<b>Maladies cardiovasculaires</b>			Cochez si oui	Mois	Année
Angine de poitrine			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infarctus du myocarde			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervention pour :	pontage <input type="checkbox"/>	stent <input type="checkbox"/>	angioplastie <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrillation auriculaire :	par crise(s) <input type="checkbox"/>	permanente <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, pose d'un « pace maker » ?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance cardiaque			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypertension artérielle ayant nécessité un traitement			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypercholestérolémie ayant nécessité un traitement			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phlébite profonde (pas les phlébites superficielles) / Embolie pulmonaire			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artérite des membres inférieurs traitée par :	pontage <input type="checkbox"/>	amputation <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Figure 44.** Exemples de questions sur les antécédents médicaux dans les questionnaires de la cohorte E3N

## II.2 Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (*Statistical Analysis System 9.4* Institute INC., Cary, North Carolina, USA). Tous les tests étaient bilatéraux et le seuil de significativité statistique a été fixé à 0,05.

### II.2.1 Analyses descriptives

Dans le cadre de ce projet de thèse, les analyses descriptives ont été réalisées à l'aide de statistiques usuelles simples : moyenne et écart-type et/ou médiane (minimum, maximum) pour les variables continues et description des fréquences pour les variables catégorielles.

Les caractéristiques des participantes ont été décrites selon leur exposition (exposées ou non exposées) au traitement étudié (statines, AINS, ou antihypertenseurs). L'effectif de la population étudiée étant conséquent, nous avons privilégié l'observation de l'ampleur des différences plutôt que leur significativité (285). La comparaison des variables quantitatives par l'analyse des variances (ANOVA) et la comparaison des variables qualitatives par test de Chi2 n'ont donc pas été réalisées.

### II.2.2 Mesures d'association

Les associations entre les expositions médicamenteuses et le risque de survenue de cancers cutanés ont été estimées à l'aide de modèles à risques proportionnels de Cox.

#### II.2.2.1. Définition du modèle de Cox

Le modèle semi-paramétrique à risques proportionnels de Cox permet de modéliser la probabilité de survenue d'un événement binaire (tel que le cancer) pour un individu à un instant t sachant que l'évènement n'est pas survenu jusque-là, en fonction des variables explicatives et de l'instant t. Proposé par le statisti-

cient britannique Sir David Cox en 1972 (286), il est le modèle le plus employé aujourd'hui lors d'une analyse de cohorte.

Le modèle postule que le risque instantané de survenue de l'évènement d'intérêt pour un individu  $i$  ayant un ensemble  $p$  de variables explicatives  $X_i$ , peut s'écrire sous la forme :

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

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

Le  $h_0(t)$ , dans cette équation, correspond au risque instantané d'avoir l'évènement sous l'hypothèse où toutes les variables  $X_i$  sont égales à 0 (c'est-à-dire le risque instantané de base). Ce risque est non paramétré dans le modèle (une fonction ne dépendant que du temps). L'intérêt du modèle de Cox, et ce qui le rend robuste, est de ne pas imposer l'évolution temporelle du risque. Ce modèle ne permet pas d'estimer un risque absolu mais il permet, en revanche, de comparer le risque des individus selon leur exposition aux facteurs correspondants aux variables  $X_i$ . A partir de la fonction de risque instantané, nous pouvons calculer un rapport de risques instantanés (*hazard ratio*), noté  $HR(t)$ , entre deux individus ( $a$  et  $b$ ) différant pour la variable d'intérêt de profils respectifs  $X_a$  et  $X_b$ , de la manière suivante :

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

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

### **Hypothèses et conditions de validité**

Deux hypothèses doivent être vérifiées pour permettre l'utilisation du modèle de Cox : la proportionnalité des rapports de risque et la log-linéarité entre la fonction de risque instantané et les covariables. Cependant, toutes les variables d'intérêt et la majorité des covariables ont été considérées en dépendant du temps car une mise à jour pour ces variables était disponible au cours du suivi. L'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée pour les covariables d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les seules covariables considérées en continu dans nos modèles.

#### **II.2.2.2. Choix de l'échelle de temps**

Dans une analyse de cohorte, il est recommandé d'utiliser l'âge comme échelle de temps au lieu de la durée de suivi lorsque l'évènement d'intérêt est fortement lié à l'âge (exemple : le cancer) (287). Dans les études observationnelles de cohorte, le début d'exposition et le début du suivi (de l'observation) sont ra-



rement identiques, car pour nombre de maladies, le risque de leur développement commence dès la naissance.

L'âge étant associé au risque de cancer cutané, nous avons utilisé l'âge comme échelle de temps, c'est-à-dire que nous avons fixé la date d'origine à la date de naissance de la participante (âge nul) et le début de suivi à l'âge d'inclusion dans l'étude (modèle à entrée retardée). Ainsi, nous avons supposé que les sujets sont suivis depuis leur naissance (âge 0) et chaque cas est comparé à un individu à risque du même âge. Ceci permet de ne pas faire d'hypothèse sur « la forme » de l'effet de l'âge sur la survenue d'un cancer cutané. Faire le choix de considérer l'âge comme échelle de temps implique que les individus ayant eu l'événement auparavant (cas prévalents à l'inclusion) sont exclus de la population d'analyse et que les individus ne sont pas suivis depuis l'origine.

Dans la cohorte E3N, l'âge de réponse aux questionnaires a été calculé à partir de la date de naissance des femmes et la date de réponse déclarée sur les questionnaires, ou la date de retour du questionnaire dans le cas où la date de réponse n'était pas spécifiée.

#### **II.2.2.3. Prise en compte de l'effet cohorte**

Les modèles de Cox ont été stratifiés sur l'année de naissance, par classes de cinq années environ : 1925-1929, 1930-1934, 1935-1939, 1940-1945 et 1946-1950, pour prendre en compte l'effet de cohorte dans l'incidence du cancer cutané (cf. I.2.6.1.3). La stratification autorise un risque de base  $h_0(t)$  différent pour chaque cohorte de naissance. Nous avons effectué cette stratification à l'aide de la procédure *strata* du logiciel SAS. Cette procédure estime le coefficient beta par la maximisation du produit des fonctions de vraisemblance partielle de chaque strate. Cette procédure autorise un risque de base  $h_0(t)$  différent pour chaque cohorte de naissance mais suppose que les coefficients de régression entre les covariables et le risque de la maladie étudiée soient identiques, quelle que soit la cohorte de naissance.

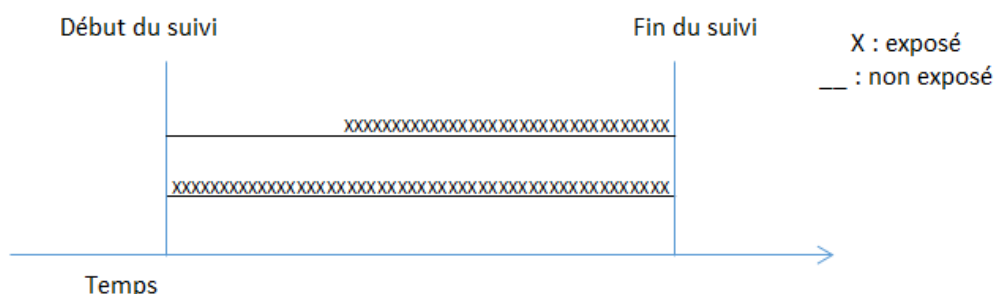
#### **II.2.2.4. Censures**

Le modèle de Cox prend en compte des données censurées lors de la quantification de la relation entre une exposition et la survenue d'un événement. La censure « à droite », c'est-à-dire lorsque le suivi est terminé avant que l'événement n'ait pu avoir lieu, est la forme la plus fréquente de censure. La troncature « à gauche » survient si l'événement a eu lieu avant le début du suivi. Dans ce projet doctoral, nous avons exclu les cas de cancer cutané prévalents, c'est-à-dire survenus avant le début du suivi. La censure à droite est une source potentielle de biais si elle est associée à la survenue de l'événement d'intérêt.

#### **II.2.2.5. Variables dépendantes du temps**

Le fait de considérer les variables d'exposition à un traitement uniquement comme fixes dans le temps conduit à mal classer une femme non utilisatrice de ce traitement au début du suivi qui devient utilisatrice

au cours du suivi. Le modèle de régression de Cox permet la prise en compte de variables dont la valeur varie au cours du temps. La femme contribuera en personnes-années en tant que non utilisatrice jusqu'à son début d'exposition au traitement et par la suite en tant qu'utilisatrice (exposée) (**Figure 45**). Certains paramètres comme la durée du traitement et la DDD cumulée ont été mis à jour au cours du suivi de la même façon et introduits dans les modèles à l'aide de variables dépendantes du temps.



**Figure 45.** Exposition dépendante du temps

Certaines covariables mises à jour dans les auto-questionnaires de suivi E3N (telles que le statut tabagique, l'IMC, les comorbidités et les traitements médicaux) ont également été considérées dans les analyses en dépendant du temps, leur valeur pouvant changer aux dates de réponse des questionnaires. D'autres covariables ont été mesurées à un seul moment – comme le profil pigmentaire, l'exposition solaire résidentielle et le niveau d'éducation, collectés lors du premier questionnaire (Q1), et les antécédents familiaux de cancers cutanés collectés lors de Q6 – et sont donc considérées comme fixes tout au long du suivi.

Le nombre de visites médicales ainsi que l'utilisation d'autres médicaments ont également été introduits en dépendant du temps dans les modèles car régulièrement mis à jour dans la base de remboursements de la MGEN.

#### **II.2.2.6. Tests d'homogénéité des mesures d'association**

Afin de tester l'homogénéité des associations selon les différents types de cancers cutanés, ou entre différents sous-types de traitements, ou de comparer les estimations obtenues par type histologique et site anatomique de la tumeur, nous avons réalisé des tests en calculant la statistique Q.

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

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

Avec  $\beta_j$  les coefficients de régression à comparer et  $s_j$  l'erreur type associée à  $\beta_j$ .

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

Ce test correspond à un test du Chi<sup>2</sup> de Wald, sous condition que les paramètres à comparer soient indépendants. Nous ne pouvons donc pas utiliser cette statistique pour la comparaison d'événements non mutuellement exclusifs (pour lesquels l'indépendance est compromise).

#### **II.2.2.7. Tests d'interaction**

Les interactions ont été testées en incluant dans le modèle le facteur d'exposition, le facteur d'interaction potentiel et le terme d'interaction entre le facteur d'exposition principal (prise de statines, AINS ou antihypertenseurs) et le facteur d'interaction. Nous avons utilisé le test de Wald pour tester la nullité du coefficient de régression associé au terme d'interaction. Des analyses stratifiées ont été menées lorsqu'une interaction était statistiquement significative.

#### **II.2.2.8. Tests de tendance**

Les tests de tendance ont été calculés, parmi les participantes exposées, de manière continue dans certains cas et de manière ordinale dans d'autres cas (cf. infra, prise en compte des utilisatrices prévalentes).

#### **II.2.2.9. Analyse à risques compétitifs**

Lorsqu'un individu peut expérimenter plusieurs types d'événements dont l'occurrence de l'un empêche la survenue de l'autre, la situation est une situation dite « à risques compétitifs ». C'est le cas par exemple lors de l'étude du risque de survenue d'un carcinome cutané selon sa localisation, ou de la survenue d'un mélanome primaire selon les caractéristiques de la tumeur (localisation et type histologique). Par exemple, la survenue d'un premier mélanome localisé sur le tronc d'un individu empêche la survenue chez cet individu d'un premier mélanome localisé à un endroit différent.

Dans cette situation, plusieurs modèles sont disponibles dont la fonction de risque cause-spécifique qui décrit le risque instantané d'un type d'événement en présence des événements concurrents, parmi les individus indemnes de l'événement d'intérêt et des événements concurrents à l'instant  $t$ . La fonction d'incidence cumulée (ou fonction de sous-répartition), quant à elle, 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. Bien que ces deux modèles soient complémentaires, la fonction de risque cause-spécifique est plus appropriée aux études étiologiques alors que la fonction de sous-répartition est adaptée aux études s'intéressant à la prédiction du risque (288). Nous avons donc choisi le premier modèle (la fonction à risques compétitifs) pour estimer les risques selon le type histologique du mélanome et la localisation des cancers cutanés.

Cette méthode consiste à modéliser séparément le risque de survenue de chaque cause (ici, il s'agit de chaque type et site) en censurant les autres causes en compétition (289). Nos modèles sont ajustés sur les facteurs de risque principaux de cancers cutanés (facteurs pigmentaires, exposition aux UV résidentiels et

antécédents familiaux de cancers cutanés) dont les contributions varient selon le type et le site de la tumeur, car une condition de ce modèle est que la censure doit être non informative (c'est-à-dire, au-delà de la connaissance sur les covariables, le fait d'avoir un type de mélanome, par exemple, ne doit pas générer plus de risque d'avoir un autre type de mélanome).

Nous avons ensuite testé l'homogénéité entre les estimations en calculant la statistique Q (cf. **II.2.2.6. Tests d'homogénéité des mesures d'association**).

## II.2.3 Plan d'analyses statistiques

### Analyses principales

Nous avons réalisé des analyses évaluant l'influence de la prise de certaines classes de médicaments sur le risque de mélanome, de CBC et de CSC dans la cohorte E3N en utilisant des modèles de régression à risques proportionnels de Cox. Dans un premier temps, les résultats ont été obtenus pour des modèles bruts prenant en compte l'âge en échelle de temps et stratifiés sur la cohorte de naissance. A partir du modèle brut, des ajustements supplémentaires ont été réalisés sur les facteurs de risque connus des cancers cutanés disponibles dans l'étude, comme le phénotype pigmentaire, l'exposition solaire résidentielle et les antécédents familiaux de cancers cutanés. Les résultats présentés dans ce manuscrit sont principalement issus du modèle ajusté.

Les exclusions effectuées concernaient les cas de cancer prévalents en début de suivi, les femmes qui avaient un suivi nul, les femmes n'ayant pas de remboursement en 2004 (c'est-à-dire, les femmes qui n'étaient vraisemblablement plus affiliées à la MGEN, et dont l'exposition médicamenteuse via les bases de remboursement de la MGEN ne pouvait donc être connue), et les femmes ayant des données manquantes sur l'exposition solaire résidentielle à la naissance. La taille finale de la population d'étude variait légèrement selon l'analyse. Elle sera précisée dans les chapitres correspondants aux objectifs.

Les femmes contribuaient en personnes-années depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004 jusqu'à la date la plus précoce entre la date de diagnostic d'un cancer cutané, ou tout autre cancer, la date du dernier questionnaire complété, ou la date de fin de suivi fixée pour cette étude au 17 novembre 2014 (date d'envoi du 11<sup>ème</sup> questionnaire de suivi E3N).

Lorsque la proportion de valeurs manquantes d'une variable d'ajustement était inférieure à 5% dans la population d'analyse, celles-ci ont été imputées par la médiane lorsque la variable était quantitative et par la classe modale lorsqu'elle était qualitative. Une catégorie manquante était créée et intégrée dans la modélisation lorsque la proportion de valeurs manquantes était de plus de 5%.

Pour chaque classe de médicaments, plusieurs paramètres ont été étudiés tels que l'exposition au moins une fois (définition qui diffère selon la classe de médicaments étudiée) vs. jamais, le type de traitement, la durée cumulée de l'exposition, la DDD cumulée, l'âge à la première ou dernière utilisation, le délai par rapport à la fin de l'utilisation, etc.

Nous avons également étudié les interactions potentielles entre l'exposition à la classe de médicaments étudiée et plusieurs facteurs (notamment le phénotype pigmentaire et l'exposition solaire résidentielle) sur le risque de cancer cutané.

Les analyses ont également été conduites selon le type histologique de mélanome et par localisation de la tumeur pour le mélanome, CBC et CSC, selon la méthode cause-spécifique (cf. **II.2.2.9. Analyse en risque compétitifs**). L'hétérogénéité entre les estimations obtenues a été testée avec un Q test (cf. **II.2.2.6. Tests d'homogénéité des mesures d'association**).

Pour éviter le biais **protopathique**, les données d'exposition ont été décalées d'un an. Le **bias protopathique** est un biais important en pharmaco-épidémiologie car souvent, comme c'est le cas pour certains cancers, les symptômes d'une maladie apparaissent avant son diagnostic. Ce biais survient lorsqu'un médicament est prescrit, modifié ou arrêté (ou lorsque le nombre de visites médicales augmente) à cause des premiers symptômes de la maladie étudiée (ici le cancer cutané) avant qu'elle ne soit diagnostiquée. Afin de limiter ce biais, nous avons utilisé un « lag-time » d'un an, ce qui revient à ignorer l'exposition dans l'année précédente (290). Nous avons également utilisé un « lag-time » d'un an pour l'utilisation d'autres médicaments pris en compte comme covariables ainsi que pour le nombre de visites médicales.

L'exposition a toujours été modélisée à l'aide de variables dépendantes du temps, à la fois pour limiter les biais de classement (cf. **II.2.2.5. Variables dépendantes du temps**) et pour nous prémunir du **biais de temps immortel**. Ce biais survient principalement dans les études de cohorte lorsque la catégorie d'exposition est attribuée dès le début du suivi en utilisant des informations recueillies au cours du suivi (par exemple, lorsqu'une personne est considérée comme exposée dès le début du suivi alors qu'elle a commencé à être exposée seulement en cours de suivi). Il est équivalent à un avantage de survie, c'est-à-dire que les personnes exposées ne doivent pas avoir eu l'événement dans la période précédant le début d'exposition. Cette période survenant entre la date de début de suivi et la date de début d'exposition est appelée « temps immortel » (291).

#### Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été menées sur les modèles étudiant le risque de cancer cutané chez les femmes ayant été exposées à une classe de médicaments au moins une fois comparé aux non-exposées. Des ajustements ont été ajoutés un à un et séparément à partir du modèle ajusté sur les facteurs de risque connus du cancer cutané afin de nous assurer qu'aucun de ces facteurs supplémentaires n'avaient d'effet confondant dans la relation exposition médicamenteuse-risque de cancer cutané. Certains facteurs de confusion potentiels ainsi évalués étaient les mêmes pour toutes les classes de médicaments étudiées comme l'IMC, le statut tabagique, le niveau d'éducation et le nombre de visites médicales, tandis que d'autres différaient selon la classe de médicaments étudiée comme les antécédents de maladies, ou d'autres classes de médicaments consommées. Le cas échéant, ces covariables étaient introduites dans les modèles à l'aide de variables dépendantes du temps.

Une dernière analyse de sensibilité a consisté à utiliser un « lag-time » de deux ans plutôt qu'un an.

## Chapitre III : STATINES

Ce travail a fait l'objet d'un article scientifique publié dans le *Journal of Investigative Dermatology* (IF=8,6 ; rang=4/90 en Dermatologie) : **Al Rahmoun M**, Ghiasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Cervenka I, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M\*, Fournier A\*. Statin Use and Skin Cancer Risk: A Prospective Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology* **2021** (in press) (\*co-derniers auteurs).

### III.1 Contexte

Relativement peu d'études observationnelles ont évalué la relation entre la prise de statines et le risque de cancer de la peau : une dizaine pour le mélanome, et moins de 5 pour les carcinomes cutanés (**Annexe 1**). Les résultats de ces études sont contradictoires, certaines rapportant des associations positives, d'autres des associations inverses ou encore une absence d'association.

Concernant le risque de **mélanome**, une étude observationnelle a montré une association inverse (292), tandis que d'autres études n'ont trouvé aucune association significative globale (249,293–299). Néanmoins, certaines de ces études ont mis en évidence des associations significatives avec certaines modalités de traitement. Ainsi, dans l'étude de Koomen et collègues, une diminution significative du risque de mélanome était associée à une exposition aux statines de plus de 3 ans ou de 1000-1500 DDD cumulées chez les femmes, et une augmentation significative du risque était associée aux expositions de 6 mois à 1 an chez les hommes (294). Dans l'étude de Farwell et collègues, une tendance significative à la diminution du risque de mélanome avec des doses croissantes de statines était observée, dans une population presque exclusivement masculine (295). Enfin, une méta-analyse de 7 études épidémiologiques observationnelles et 17 essais cliniques, la plus récente sur le sujet, publiée en 2014, n'a pas montré d'association entre la prise de statines et le risque de mélanome (RR = 0,94 ; IC = 0,85 - 1,04) (300).

Sur les trois études observationnelles ayant examiné la relation entre la prise de statines et le risque de **carcinomes cutanés sans distinguer CBC et CSC** (301–303), deux ont trouvé un risque élevé de carcinomes cutanés avec la prise de statines comparée à l'absence de prise, notamment pour la pravastatine (302) ou pour les statines lipophiles (303) (**Annexe 1**). Cependant, ces deux dernières études étaient limitées par un manque d'ajustement sur l'exposition solaire pour l'une, et une absence de validation des cas de carcinomes cutanés, seulement auto-déclarés, pour l'autre. Des quatre études observationnelles ayant évalué l'association entre prise de statines et **risque de CBC** spécifiquement, deux n'ont trouvé aucune association significative (301,304), une a trouvé une augmentation de risque associée à la prise de statines, notamment la simvastatine et la fluvastatine (305), et une dernière a rapporté une tendance significative avec la durée d'utilisation de statines chez les hommes, mais pas chez les femmes (299). Des trois études observationnelles ayant évalué l'association entre prise de statines et **risque de CSC**, deux n'ont trouvé aucune association significative avec l'exposition aux statines (301,305) et une autre n'a pas retrouvé d'association toutes

statines confondues mais une augmentation de risque associée à la prise de lovastatine chez les femmes (299). La méta-analyse de Yang et collègues, la plus récente sur le sujet (2017) (306), a conclu à une association positive entre prise de statines et risque de **carcinomes cutanés** en prenant en compte les études observationnelles seulement (4 études ; RR = 1,11 ; IC = 1,02 - 1,22), tandis qu'elle n'a trouvé aucune association significative en prenant en compte les essais cliniques seulement (14 essais ; RR = 1,09 ; IC = 0,85-1,39), qui ont généralement un suivi plus court.

La majorité des études épidémiologiques ayant évalué les liens entre statines et risque de cancers cutanés, fondées sur des bases de données médico-administratives, manquaient de données sur l'exposition solaire et les autres facteurs de risque de cancers cutanés (cf. **Annexe 1**), et aucune n'a investigué les facteurs liés au phototype cutané ou à l'exposition solaire comme potentiels facteurs modificateurs de la relation entre prise de statines et risque de cancer de la peau, limitant l'interprétation des résultats. Concernant le risque de carcinomes cutanés, certaines études n'ont pas été en mesure d'étudier séparément les risques de CBC et CSC, les deux sous-types principaux de carcinomes cutanés, ce qui semble pourtant important au vu des différences étiologiques entre ces deux types de cancer. Tout ceci ajouté aux différences dans les populations évaluées, notamment liées à l'exposition solaire ou aux profils pigmentaires, pourrait expliquer les résultats contradictoires rapportés jusqu'à présent dans les différentes études. Cette hétérogénéité des résultats pourrait également refléter la complexité des mécanismes qui sous-tendent les relations potentielles entre prise de statines et risque de cancers cutanés.

Face à ces contradictions et limites, notre travail visait à évaluer l'influence de la prise de statines sur le risque de cancer cutané, en distinguant les mélanomes cutanés et les carcinomes cutanés. Nous avons exploré cette question dans la population de la cohorte E3N, en testant également l'hypothèse d'un impact du caractère potentiellement photosensibilisant des statines en étudiant les interactions avec l'exposition solaire et le profil pigmentaire.

## **III.2 Matériel et méthodes**

### **III.2.1 Données utilisées**

Les données utilisées pour cette étude ont été décrites dans le chapitre Matériel et méthodes (cf. II.1).

#### **Exposition**

Les informations détaillées sur la prise de statines ont été collectées à partir de la base de données de remboursement de la MGEN (cf. II.1.2.4). Les statines ont été identifiées par les codes ATC suivants :



- C10AA : molécules de statines hors associations, celles utilisées par les femmes de la cohorte E3N étant les suivantes : la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la fluvastatine (**Tableau 12**).
- C10BA : statines en association avec d'autres agents hypolipémiants.
- C10BX : statines en association avec d'autres classes de médicaments.

La dose en DDD a été définie comme décrit dans le chapitre Matériel et méthodes (cf.II.1.4).

**Tableau 12.** Caractéristiques des molécules de statines utilisées par les femmes de la cohorte E3N

Molécule de statines	« Defined Daily dose » (DDD)	Caractère lipophile ou hydrophile	Année de mise sur le marché
simvastatine	30 mg	lipophile	1988
pravastatine	30 mg	hydrophile	1991
fluvastatine	60 mg	lipophile	1994
atorvastatine	20 mg	lipophile	1997
rosuvastatine	10 mg	hydrophile	2003

L'exposition aux statines a été définie comme le fait d'avoir eu, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2004, au moins deux remboursements de statines séparés de moins de trois mois, ou au moins un remboursement d'une boîte de statines couvrant une utilisation pour 3 mois (c'est-à-dire, une boîte contenant au moins 70 comprimés); lorsque le traitement du patient est stabilisé, la prescription trimestrielle du traitement est en effet routinière (307). Nous avons ensuite étudié l'exposition aux statines selon le nombre cumulé de DDD, la durée cumulée d'utilisation et la dose moyenne quotidienne (égale au nombre de DDD cumulé divisé par la durée cumulée de l'utilisation), l'âge à la première utilisation, le délai depuis la première utilisation, les molécules de statines et leur caractère lipophile ou hydrophile. La durée cumulée a été calculée en additionnant les durées d'utilisation correspondant à chaque délivrance depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004. Pour chaque boîte délivrée, la durée d'utilisation a été calculée comme la durée la plus courte entre la durée standard d'une boîte et le temps jusqu'à la délivrance suivante de statines, sachant que la durée standard d'une boîte de statines (en jours) a été estimée égale au nombre de comprimés qu'elle contient, car la posologie généralement recommandée est d'un comprimé par jour.

Etant donné que les femmes E3N ayant un remboursement de statines entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 1<sup>er</sup> avril 2004 ont probablement commencé la prise de statines avant la disponibilité des données de remboursements de la MGEN, les paramètres d'exposition de ces femmes ont été attribués à une catégorie « inconnu(e) » des variables dose, durée, âge à la première utilisation et délai depuis la première utilisation, à moins qu'ils aient pu être assignés à la catégorie extrême supérieure (c'est-à-dire, « > x ») de la dose, de la

durée ou du délai depuis la première utilisation, ou à la catégorie extrême inférieure (c'est-à-dire, « < x ») pour l'âge à la première utilisation.

### **Variables d'ajustement**

Nous avons ajusté nos analyses statistiques sur les facteurs de risque connus des cancers cutanés, quel que soit leur effet confondant. Ces facteurs sont le profil pigmentaire, les antécédents familiaux de cancers cutanés et l'exposition solaire résidentielle (comme détaillés dans les sections II.1.5.1, II.1.5.2 et II.1.5.3).

Les médicaments considérés comme facteurs de confusion potentiels incluaient les fibrates (codes ATC : C10AB), les autres médicaments hypolipémiants (codes ATC : C10AC, C10AD, C10AX et C10BA), les AINS (codes ATC : M01A, N02BA, et N02BG04), les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine (codes ATC : B01AC et C10BX02), les médicaments hypoglycémiant à l'exclusion des insulines (codes ATC : A10B), et les médicaments antihypertenseurs (codes ATC : C02, C03, C07, C08 et C09). Les indications de ces médicaments correspondent en effet à des maladies souvent associées à l'hypercholestérolémie, et ils sont donc susceptibles d'être consommés plus souvent par les utilisatrices de statines que par les non-utilisatrices. Ces médicaments ont en outre été associés au risque de certains cancers, comme l'hydrochlorothiazide, un diurétique dont la prise a été associée au risque de cancers cutanés (308), ce qui nous a amenés à vérifier leur potentiel confondant dans la relation statines-cancer de la peau. La prise de ces médicaments ainsi que la fréquence des consultations médicales, qui constituaient également un facteur de confusion potentiel, ont été identifiées à l'aide de la base de remboursements de la MGEN.

Nous avons également considéré comme facteurs de confusion potentiels les antécédents personnels des maladies suivantes : les maladies cardiovasculaires (incluant l'artérite des membres inférieurs, l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, l'accident vasculaire cérébral et l'hypertension), le diabète et l'hypercholestérolémie. Les données concernant ces maladies ont été recueillies à l'aide des questionnaires envoyés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et mises à jour grâce aux questionnaires envoyés en 2005, 2008 et 2011 (cf. **II.1.2.1 Données auto-rapportées**). A noter que bien que l'hypercholestérolémie soit une indication principale des statines, toutes les personnes ayant une hypercholestérolémie ne prennent pas de statines et, inversement, une proportion non négligeable de personnes prennent des statines sans avoir un antécédent d'hypercholestérolémie (309).

Enfin, l'indice de masse corporelle et le statut tabagique (données recueillies à l'aide des questionnaires envoyés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et mises à jour grâce aux questionnaires envoyés en 2005, 2008 et 2011) ainsi que le niveau d'éducation (donnée recueillie à l'inclusion dans la cohorte) ont également été considérés comme facteurs de confusion potentiels.

### **Cas de cancers cutanés**

Concernant les cas de cancers cutanés, nous avons choisi d'inclure dans les analyses tous les cas auto-déclarés, i.e. même ceux pour lesquels nous n'avons pas pu obtenir d'informations médicales complémentaires (par compte rendu anatomopathologique, autres documents médicaux ou par contact avec le médecin de la participante). Ce choix a été motivé par le faible pourcentage (5,8%) de cas de cancers cutanés auto-déclarés mais infirmés par des informations complémentaires parmi les cas auto-rapportés et pour lesquels nous avons pu obtenir de telles informations.

#### **III.2.2 Population d'étude et suivi**

Nous avons exclu de notre population d'étude les participantes de la cohorte E3N n'ayant répondu à aucun questionnaire après le 1<sup>er</sup> janvier 2004 (n = 16 013), celles ayant déclaré un antécédent personnel de cancer (incluant les CBC) avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 (n = 11 405), celles n'étant plus couvertes par la MGEN (n = 3 808), et celles ayant des données manquantes sur l'exposition solaire résidentielle à la naissance (n = 5 296). L'échantillon final pour les analyses comprenait ainsi 62 473 femmes.

Le suivi de ces femmes a commencé au 1<sup>er</sup> janvier 2004, date de début de la base de données de remboursements de la MGEN. Les participantes étaient suivies jusqu'à la date la plus précoce entre le diagnostic d'un cancer cutané ou de tout autre cancer, la date du dernier questionnaire complété ou la date de point (le 17 novembre 2014, qui correspond à la date d'envoi du 11<sup>ème</sup> questionnaire de suivi E3N).

#### **III.2.3 Analyses statistiques**

La stratégie d'analyse suivie dans cette étude est décrite dans le chapitre Matériel et méthodes (cf.II.2.2 section « plan d'analyses statistiques ») : les modèles étaient ajustés sur l'âge (échelle de temps) et stratifiés sur l'année de naissance (Modèle 1), puis ajustés sur les facteurs de risque principaux des cancers cutanés (UV résidentiels à l'inclusion et à la naissance, phénotype pigmentaire et antécédents familiaux de cancer cutané) (Modèle 2). Les résultats présentés dans le texte sont ceux du Modèle 2.

Dans des modèles séparés, nous avons testé l'influence d'ajustements supplémentaires : prise d'autres traitements médicamenteux (mentionnés dans le paragraphe III.2.1 ci-dessus), antécédents personnels de maladies cardiovasculaires, de diabète, et d'hypercholestérolémie, plus fréquents chez les utilisatrices de statines comparées aux non utilisatrices, indice de masse corporelle (< 18,5 ; 18,5-22,4 ; 22,5-24,9 ; 25,0-29,9 ; ≥ 30,0 kg/m<sup>2</sup>), niveau d'études (< 12, 12-14, ≥ 15 ans), nombre de consultations chez le médecin généraliste ou spécialiste durant les six mois précédents (0, 1-3, et > 3) et statut tabagique (non fumeuses, fumeuses et ex-fumeuses).

L'exposition aux statines a été introduite dans les modèles à l'aide de variables dépendantes du temps : les participantes classées à la fin du suivi comme ayant été exposées aux statines contribuaient au suivi comme non exposées jusqu'à ce qu'elles atteignent deux remboursements de statines séparés de moins de trois mois, ou un remboursement d'une boîte de statines couvrant une utilisation pour 3 mois. Les autres variables étudiées comme paramètres variant dans le temps étaient : le nombre cumulé de DDD, la durée d'utilisation, la dose moyenne journalière, le délai depuis la première utilisation, les molécules de statines utilisées et leur caractère lipophile ou hydrophile. Les covariables telles que les autres traitements pris, le nombre de consultations chez le médecin, les comorbidités, l'IMC et le statut tabagique ont également été traitées comme des covariables variant dans le temps.

L'exposition aux statines ainsi que l'exposition aux autres traitements et le nombre de consultations médicales ont été décalées d'un an afin de minimiser tout biais protopathique et d'imposer une période d'induction raisonnable pour un effet sur l'incidence des cancers cutanés.

Afin d'explorer l'hypothèse d'un effet du caractère potentiellement photosensibilisant de certaines statines, nous avons évalué l'existence d'une modification de l'effet des statines sur le risque de cancers cutanés par les facteurs liés à l'exposition solaire et au phénotype pigmentaire.

Une analyse de sensibilité, de type « *new user design* » (310), avec un début du suivi au 1<sup>er</sup> janvier 2006 et l'exclusion des femmes ayant un remboursement de statines avant cette date, a également été effectuée.

Les tests de tendance pour les paramètres d'exposition aux statines (durée et dose cumulées, délai depuis la première utilisation, âge à la première utilisation) ont été réalisés parmi les femmes exposées, en utilisant une variable ordinale correspondant aux différentes catégories formées (par exemple, « 1 » pour une exposition de moins de 300 DDD, « 2 » pour une exposition de 300 à 899 DDD, « 3 » pour une exposition de 900 DDD ou plus ; cf. **Tableau 16**) et non une variable continue correspondant aux valeurs exactes d'exposition. En effet, utiliser une variable continue aurait conduit à une perte d'information pour un certain nombre d'utilisatrices prévalentes de statines, pour lesquelles les valeurs exactes de dose/durée/délai depuis la première utilisation/âge à la première utilisation étaient inconnues, mais pour lesquelles l'exposition a pu être attribuée à la catégorie la plus élevée pour la dose, la durée, le délai depuis la première utilisation, ou la catégorie la plus faible pour l'âge à la première utilisation. En outre, elles n'auraient pas pu contribuer à la quantification de la tendance si celle-ci était calculée de manière continue.

## III.3 Résultats

### III.3.1 Analyses descriptives

#### **Suivi**

Parmi les 62 473 femmes incluses dans l'étude, 455 mélanomes, 1741 CBC, 268 CSC et 188 cancers cutanés de type indéterminé ont été diagnostiqués sur un suivi médian de 10,9 ans, soit 583 944 personnes-années. L'âge moyen au début du suivi était de 62,1 ( $\pm$  6,3) ans.

#### **Caractéristiques de la population d'étude selon l'utilisation de statines**

Par rapport aux femmes n'ayant pas été exposées aux statines au cours du suivi, les femmes exposées (au moins deux remboursements de statines séparés de moins de trois mois ou au moins un remboursement d'une boîte de statines couvrant une utilisation pour 3 mois, depuis janvier 2004) étaient plus âgées, moins éduquées, avaient plus souvent un IMC élevé ( $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>), et déclaraient plus fréquemment un antécédent d'hypercholestérolémie, d'hypertension, de maladies cardiovasculaires ou de diabète, et une prise de traitements pour ces maladies était plus souvent identifiée dans les données de remboursements de la MGEN (**Tableau 13**). Elles reportaient également un nombre plus élevé de visites/consultations médicales dans les 6 mois précédents. En revanche, le profil pigmentaire et les niveaux d'exposition aux UV résidentiels étaient similaires entre les utilisatrices de statines et les non utilisatrices.

**Tableau 13.** Caractéristiques<sup>1</sup> des participantes de l'étude selon l'exposition aux statines à la fin du suivi, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014

Caractéristiques	Non exposées aux statines au cours du suivi n=42 739	Exposées aux sta- tines au cours du suivi n=19 734
<b>Age au début du suivi (années) (moyenne, ET)</b>	61,6 ± 6,2	63,2 ± 6,4
<b>Année de naissance</b>		
< 1930	2265 (5,3)	1362 (6,9)
1930-1934	4060 (9,5)	2743 (13,9)
1935-1939	7308 (17,1)	4223 (21,4)
1940-1945	10 557 (24,7)	4973 (25,2)
≥ 1945	18 549 (43,4)	6433 (32,6)
<b>Niveau d'éducation</b>		
< 12 ans	4103 (9,6)	2526 (12,8)
[12-14[ ans	22 609 (52,9)	11 229 (56,9)
≥ 15 ans	16 027 (37,5)	5979 (30,3)
<b>Statut tabagique</b>		
Fumeuse actuelle	4359 (10,2)	2072 (10,5)
Ex-fumeuse	15 856 (37,1)	6966 (35,3)
Jamais fumé	22 524 (52,7)	10 696 (54,2)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>) (moyenne, ET)</b>	23,5 ± 3,7	24,5 ± 3,9
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
<18.5	1538 (3,6)	414 (2,1)
[18.5-22.5[	17 908 (41,9)	6117 (31,0)
[22.5-25[	11 668 (27,3)	5743 (29,1)
[25-30[	9189 (21,5)	5644 (28,6)
≥30	2436 (5,7)	1816 (9,2)
<b>Couleur de peau</b>		
Albinos/laitéuse	470 (1,1)	197 (1,0)
Claire	25 259 (59,1)	11 505 (58,3)
Mate	16 454 (38,5)	7756 (39,3)
Brune ou noire	556 (1,3)	276 (1,4)
<b>Couleur de cheveux</b>		
Roux	727 (1,7)	276 (1,4)
Blond	4231 (9,9)	1993 (10,1)
Châtain	25 985 (60,8)	12 097 (61,3)
Brun	9873 (23,1)	4500 (22,8)
Noir	1923 (4,5)	868 (4,4)
<b>Nombre de grains de beauté</b>		
Beaucoup	4487 (10,5)	1954 (9,9)
Quelques-uns	18 720 (43,8)	8505 (43,1)
Peu	15 557 (36,4)	7262 (36,8)
Aucun	3975 (9,3)	2013 (10,2)
<b>Nombre de taches de rousseur</b>		
Beaucoup (toute l'année)	2137 (5,0)	927 (4,7)
Quelques-unes (plus en été)	12 565 (29,4)	5644 (28,6)
Peu (seulement en été)	10 514 (24,6)	4776 (24,2)
Aucune	17 523 (41,0)	8387 (42,5)
<b>Sensibilité de la peau au soleil</b>		

Caractéristiques	Non exposées aux statines au cours du suivi n=42 739	Exposées aux sta- tines au cours du suivi n=19 734
Elevée	11 967 (28,0)	5683 (28,8)
Moyenne	21 455 (50,2)	9532 (48,3)
Faible	9317 (21,8)	4519 (22,9)
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>) (moyenne, ET)</b>	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>) (quartiles)</b>		
< 2,4	9574 (22,4)	4795 (24,3)
[2,4-2,5[	11 411 (26,7)	5210 (26,4)
[2,5-2,7[	10 044 (23,5)	4559 (23,1)
≥ 2,7	11 710 (27,4)	5170 (26,2)
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>) (moyenne, ET)</b>	2,6 ± 0,2	2,5 ± 0,3
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>) (quartiles)</b>		
< 2,4	9061 (21,2)	4697 (23,8)
[2,4-2,5[	11 753 (27,5)	5308 (26,9)
[2,5-2,7[	9744 (22,8)	4302 (21,8)
≥ 2,7	12 181 (28,5)	5427 (27,5)
<b>Antécédents familiaux de cancer cutané (oui)</b>	427 (1,0)	197 (1,0)
<b>Nombre de consultations chez le médecin au cours des 6 derniers mois<sup>2</sup></b>		
0	2906 (6,8)	493 (2,5)
[1-3[	12 694 (29,7)	4815 (24,4)
>3	27 139 (63,5)	14 426 (73,1)
<b>Antécédents médicaux vie entière<sup>2</sup></b>		
Artérite des membres inférieurs (oui)	299 (0,7)	395 (2,0)
Angine de poitrine (oui)	470 (1,1)	928 (4,7)
Accident vasculaire cérébral (oui)	983 (2,3)	1164 (5,9)
Infarctus du myocarde (oui)	86 (0,2)	513 (2,6)
Hypertension (oui)	12 480 (29,2)	9018 (45,7)
Diabète (oui)	1667 (3,9)	2151 (10,9)
Hypercholestérolémie (oui)	14 574 (34,1)	15 195 (77,0)
<b>Expositions médicamenteuses au cours du suivi</b>		
Fibrates (oui)	3761 (8,8)	4006 (20,3)
Hypolipémiants autres que fibrates / statines (oui)	727 (1,7)	2940 (14,9)
AINS (oui)	31 413 (73,5)	15 491 (78,5)
Antiagrégants plaquettaires (hors héparine) (oui)	5300 (12,4)	6848 (34,7)
Hypoglycémiant (hors insuline) (oui)	1881 (4,4)	2565 (13,0)
Antihypertenseurs (oui)	18 592 (43,5)	13 103 (66,4)

Abréviations: AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; ET: écart-type.

<sup>1</sup> Caractéristiques en début de suivi, n (%), sauf mention contraire.

<sup>2</sup> A la fin du suivi.

## **Exposition aux statines**

Parmi les femmes de l'étude, 31,6% avaient été exposées aux statines durant le suivi. Parmi ces femmes exposées, 36,2% avaient une exposition prévalente (ce qui représentait 11,5% des femmes de l'étude) et 63,8% avaient une exposition incidente (ce qui représentait 20,1% de l'ensemble des femmes de l'étude). Environ un tiers d'entre elles (31,8%) avaient utilisé successivement plus d'une molécule de statines. Les autres avaient utilisé exclusivement de l'atorvastatine (20,3%), de la pravastatine (17,0%), de la simvastatine (15,1%), de la rosuvastatine (12,4%), ou de la fluvastatine (3,4%). La majorité des utilisatrices (71,4%) consommaient encore des statines l'année précédant la fin du suivi de l'étude, ce qui est cohérent avec l'utilisation des statines pour un traitement chronique de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires. La durée de prise de statines était en moyenne de 2,6 ( $\pm 2,1$ ) ans au cours du suivi.

### **III.3.2 Statines et risque de cancers cutanés**

#### **III.3.2.1. Analyses en fonction des caractéristiques d'utilisation des statines**

L'exposition aux statines (i.e. au moins deux remboursements de statines séparés de moins de trois mois ou au moins un remboursement d'une boîte de statines couvrant une utilisation pour 3 mois) n'était pas associée significativement avec le risque de mélanome (HR = 1,17; IC = 0,95 - 1,45) ni avec le risque de CSC (HR = 0,88 ; IC = 0,66 - 1,19) dans les modèles ajustés uniquement sur l'âge, comparée à la non exposition. En revanche, cette utilisation était associée à une diminution du risque de CBC (HR = 0,88 ; IC = 0,79 - 0,99). Après ajustement supplémentaire sur les facteurs de risque établis des cancers cutanés, les associations restaient assez similaires, l'exposition aux statines restant non associée au risque de mélanome (HR = 1,16; IC = 0,94 - 1,44) et de CSC (HR = 0,89 ; IC = 0,66 - 1,19), et associée à une diminution du risque de CBC (HR = 0,89 ; IC = 0,79 - 0,996) (**Tableau 14**). Par ailleurs, il y avait une hétérogénéité statistiquement significative entre l'association de l'exposition aux statines avec le risque de CBC et le risque de mélanome ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,02$ ).

Il y avait peu de changements dans les estimations de la relation entre prise de statines et risque de mélanome, de CBC ou de CSC pour chaque ajustement supplémentaire (éducation, IMC, statut tabagique, nombre de consultations médicales, comorbidités et prise d'autres médicaments) au modèle déjà ajusté sur les facteurs de risque établis de cancers cutanés (Modèle 2) (**Tableau 15**).

Parmi les utilisatrices de statines, aucune tendance d'augmentation ou de diminution des risques n'a été trouvée avec le nombre de DDDs cumulées, la durée d'utilisation, la dose moyenne journalière, le délai depuis la première utilisation ou l'âge à la première utilisation (**Tableau 16**). Néanmoins, par rapport aux non utilisatrices, il y avait une augmentation du risque de mélanome dans la période de 4 ans suivant



l'initiation de statines (HR = 1,38 ; IC = 1,02 - 1,87). Par ailleurs, une diminution du risque de CBC de 20% a été observée avec au moins 900 DDD, 3 ans de prise cumulée, ou 4 ans depuis le début du traitement par statines. Aucune hétérogénéité statistiquement significative dans les risques associés aux différentes molécules de statines ou à leur lipophilicité n'a été trouvée.

**Tableau 14.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et les facteurs d'ajustements du Modèle 2 et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014

	Mélanome HR (IC à 95%)	CBC HR (IC à 95%)	CSC HR (IC à 95%)
<b>Exposition aux statines</b>			
Jamais	ref.	ref.	ref.
Au moins une fois	1,16 (0,94 - 1,44)	<b>0,89 (0,79 - 0,996)</b>	0,89 (0,66 - 1,19)
<b>Couleur de cheveux</b>			
Châtain	ref.	ref.	ref.
Roux	1,07 (0,57 - 2,00)	1,04 (0,73 - 1,47)	1,44 (0,73 - 2,84)
Blond	1,14 (0,86 - 1,51)	0,96 (0,82 - 1,12)	<b>1,51 (1,08 - 2,13)</b>
Brun	<b>0,72 (0,56 - 0,94)</b>	0,94 (0,83 - 1,06)	1,10 (0,80 - 1,52)
Noir	0,84 (0,50 - 1,40)	1,03 (0,80 - 1,31)	0,58 (0,23 - 1,42)
<b>Couleur de peau</b>			
Claire	ref.	ref.	ref.
Brune ou noire	1,32 (0,57 - 3,05)	<b>0,50 (0,28 - 0,90)</b>	0,62 (0,15 - 2,57)
Mate	0,95 (0,75 - 1,20)	<b>0,84 (0,74 - 0,94)</b>	<b>0,71 (0,51 - 0,98)</b>
Albinos ou laiteuse	0,88 (0,39 - 2,01)	1,03 (0,68 - 1,57)	1,48 (0,68 - 3,22)
<b>Nombre de grains de beauté</b>			
Aucun	ref.	ref.	ref.
Peu	1,51 (0,95 - 2,40)	1,10 (0,91 - 1,32)	1,07 (0,69 - 1,66)
Quelques-uns	<b>2,16 (1,38 - 3,40)</b>	<b>1,27 (1,06 - 1,52)</b>	1,13 (0,74 - 1,74)
Beaucoup	<b>5,49 (3,43 - 8,78)</b>	<b>1,68 (1,36 - 2,07)</b>	1,51 (0,90 - 2,54)
<b>Nombre de taches de rousseur</b>			
Aucune	ref.	ref.	ref.
Peu (seulement en été)	<b>1,34 (1,04 - 1,74)</b>	<b>1,28 (1,13 - 1,45)</b>	1,41 (1,00 - 2,00)
Quelques-unes (plus en été)	<b>1,70 (1,34 - 2,14)</b>	<b>1,33 (1,18 - 1,50)</b>	<b>2,06 (1,51 - 2,81)</b>
Beaucoup (toute l'année)	<b>2,14 (1,50 - 3,06)</b>	<b>1,43 (1,16 - 1,77)</b>	<b>2,28 (1,39 - 3,75)</b>
<b>Sensibilité de la peau au soleil</b>			
Faible	ref.	ref.	ref.
Moyenne	<b>1,38 (1,03 - 1,85)</b>	<b>1,16 (1,01 - 1,34)</b>	1,22 (0,82 - 1,80)
Elevée	1,33 (0,96 - 1,85)	<b>1,19 (1,01 - 1,40)</b>	1,45 (0,95 - 2,23)
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance<sup>1</sup></b>	0,74 (0,45 - 1,21)	1,08 (0,85 - 1,39)	1,06 (0,56 - 1,99)
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion<sup>1</sup></b>	0,99 (0,62 - 1,60)	1,23 (0,97 - 1,56)	0,99 (0,54 - 1,82)
<b>Antécédents familiaux de cancers cutanés</b>			
Sans	ref.	ref.	ref.
Avec	0,96 (0,40 - 2,31)	<b>1,60 (1,11 - 2,31)</b>	<b>2,79 (1,38 - 5,65)</b>

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire.

<sup>1</sup>HR pour 1 kJ/m<sup>2</sup> supplémentaire.

**Tableau 15.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, avec ajustements supplémentaires au Modèle 2, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014

Ajustement	Mélanome HR (IC 95%)	CBC HR (IC 95%)	CSC HR (IC 95%)
Modèle 2 (M2)	1,16 (0,94 - 1,44)	<b>0,89 (0,79 - 0,996)</b>	0,89 (0,66 - 1,19)
M2 + niveau d'études	1,17 (0,95 - 1,45)	0,90 (0,80 - 1,01)	0,90 (0,67 - 1,21)
M2 + indice de masse corporelle	1,16 (0,93 - 1,44)	0,93 (0,82 - 1,04)	0,92 (0,68 - 1,24)
M2 + statut tabagique	1,16 (0,94 - 1,44)	<b>0,89 (0,79 - 0,996)</b>	0,89 (0,66 - 1,19)
M2 + nombre de visites chez le médecin	1,14 (0,92 - 1,42)	<b>0,89 (0,79 - 0,999)</b>	0,91 (0,68 - 1,22)
M2 + artérite des membres inférieurs	1,14 (0,92 - 1,42)	<b>0,89 (0,79 - 0,999)</b>	0,92 (0,68 - 1,23)
M2 + angine de poitrine	1,16 (0,93 - 1,44)	<b>0,88 (0,78 - 0,990)</b>	0,91 (0,68 - 1,23)
M2 + accident vasculaire cérébral	1,13 (0,91 - 1,40)	0,89 (0,79 - 1,01)	0,91 (0,68 - 1,23)
M2 + infarctus du myocarde	1,14 (0,92 - 1,42)	0,89 (0,79 - 1,01)	0,92 (0,68 - 1,23)
M2 + hypertension	1,15 (0,93 - 1,44)	0,89 (0,79 - 1,00)	0,92 (0,68 - 1,24)
M2 + diabète	1,15 (0,92 - 1,43)	0,91 (0,81 - 1,02)	0,92 (0,69 - 1,24)
M2 + hypercholestérolémie	1,16 (0,92 - 1,47)	<b>0,87 (0,76 - 0,98)</b>	0,91 (0,66 - 1,25)
M2 + prise de fibrates	1,16 (0,93 - 1,43)	0,89 (0,80 - 1,01)	0,89 (0,66 - 1,19)
M2 + prise d'hypolipémiants autres que fibrates / statines	1,13 (0,90 - 1,40)	<b>0,87 (0,77 - 0,98)</b>	0,87 (0,64 - 1,17)
M2 + prise d'AINS	1,15 (0,93 - 1,42)	<b>0,88 (0,79 - 0,990)</b>	0,89 (0,66 - 1,19)
M2 + prise d'antiagrégants plaquettaires (hors héparine)	1,17 (0,94 - 1,45)	<b>0,88 (0,78 - 0,990)</b>	0,90 (0,67 - 1,22)
M2 + prise d'hypoglycémiants (hors insuline)	1,18 (0,95 - 1,46)	0,91 (0,81 - 1,02)	0,90 (0,67 - 1,21)
M2 + prise d'antihypertenseurs	1,15 (0,92 - 1,43)	0,89 (0,79 - 1,00)	0,90 (0,66 - 1,21)

Abréviations: AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; CBC : carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire.

**Tableau 16.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre différentes caractéristiques de la prise de statines et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)
<b>Nombre de DDD cumulées</b>						
Jamais exposée	333	ref.	1367	ref.	207	ref.
< 300 DDD	35	1,38 (0,97 - 1,96)	96	0,93 (0,76 - 1,15)	17	1,06 (0,65 - 1,75)
≥ 300 - < 900 DDD	24	1,12 (0,74 - 1,70)	76	0,90 (0,71 - 1,13)	7	0,53 (0,25 - 1,12)
≥ 900 DDD	37	1,16 (0,82 - 1,65)	101	<b>0,79 (0,64 - 0,97)</b>	21	0,98 (0,62 - 1,57)
<i>Non connu</i>	26	1,00 (0,67 - 1,49)	101	0,94 (0,77 - 1,15)	16	0,89 (0,54 - 1,49)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,93		0,38		0,94
<b>Durée cumulée d'exposition</b>						
Jamais exposée	333	ref.	1367	ref.	207	ref.
< 1 an	29	1,32 (0,90 - 1,94)	83	0,93 (0,75 - 1,16)	15	1,07 (0,63 - 1,82)
≥ 1 - < 3 ans	27	1,26 (0,85 - 1,88)	78	0,91 (0,73 - 1,15)	9	0,67 (0,34 - 1,32)
≥ 3 ans	42	1,11 (0,79 - 1,55)	120	<b>0,79 (0,65 - 0,96)</b>	22	0,89 (0,56 - 1,41)
<i>Non connue</i>	24	1,02 (0,67 - 1,54)	93	0,95 (0,77 - 1,18)	15	0,91 (0,54 - 1,54)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,77		0,41		0,60
<b>Dose moyenne journalière</b>						
Jamais exposée	333	ref.	1367	ref.	207	ref.
< 1 DDD	97	1,10 (0,88 - 1,39)	314	0,89 (0,78 - 1,01)	54	0,95 (0,70 - 1,29)
≥ 1 DDD	25	1,47 (0,98 - 2,22)	60	0,87 (0,67 - 1,12)	7	0,61 (0,29 - 1,30)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,24		0,85		0,32
<b>Temps depuis la première exposition</b>						
Jamais exposée	333	ref.	1367	ref.	207	ref.
< 4 ans	48	<b>1,38 (1,02 - 1,87)</b>	135	0,97 (0,81 - 1,15)	18	0,83 (0,51 - 1,35)
≥ 4 ans	54	1,04 (0,77 - 1,41)	164	<b>0,80 (0,67 - 0,95)</b>	33	1,01 (0,68 - 1,50)
<i>Non connu</i>	20	1,08 (0,68 - 1,71)	75	0,95 (0,75 - 1,21)	10	0,73 (0,38 - 1,39)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub> <sup>3</sup>		0,87		0,15		0,62
<b>Age à la première exposition</b>						
Jamais exposée	333	ref.	1367	ref.	207	ref.
< 60 ans	29	1,18 (0,80 - 1,76)	95	1,04 (0,84 - 1,29)	10	0,95 (0,49 - 1,86)
≥ 60 ans	56	1,22 (0,90 - 1,63)	166	0,88 (0,75 - 1,04)	23	0,73 (0,47 - 1,13)
<i>Non connu</i>	37	1,08 (0,76 - 1,53)	113	<b>0,78 (0,64 - 0,95)</b>	28	1,06 (0,70 - 1,59)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub> <sup>3</sup>		0,72		0,16		0,89
<b>Molécule<sup>4</sup></b>						
Atorvastatine	40	1,03 (0,74 - 1,43)	120	0,83 (0,69 - 1,00)	25	1,11 (0,73 - 1,68)
Simvastatine	39	1,33 (0,95 - 1,85)	102	0,92 (0,75 - 1,13)	13	0,69 (0,39 - 1,21)
Pravastatine	38	1,05 (0,75 - 1,47)	128	0,95 (0,79 - 1,14)	19	0,84 (0,52 - 1,35)
Fluvastatine	12	1,13 (0,64 - 2,02)	37	0,99 (0,71 - 1,37)	4	0,64 (0,24 - 1,73)
Rosuvastatine	23	0,91 (0,59 - 1,41)	78	0,92 (0,73 - 1,16)	13	1,01 (0,57 - 1,80)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		0,71		0,85		0,65
<b>Caractère lipophile / hydrophile<sup>5</sup></b>						
Jamais exposée	333	ref.	1367	ref.	207	ref.
Exposée à des statines lipophiles uniquement	67	1,27 (0,97 - 1,65)	188	0,89 (0,76 - 1,03)	32	0,92 (0,63 - 1,35)

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)
Exposée à des statines hydrophiles uniquement	40	1,13 (0,81 - 1,58)	133	0,92 (0,77 - 1,11)	20	0,86 (0,54 - 1,37)
Exposée aux deux types de statines	15	0,90 (0,53 - 1,52)	53	0,81 (0,61 - 1,06)	9	0,85 (0,43 - 1,67)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		0,51		0,72		0,97

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire; DDD: defined daily dose.

<sup>1</sup> Modèle avec exposition aux statines décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés.

<sup>2</sup> Les 188 cas de cancers cutanés de type non précisé sont exclus.

<sup>3</sup> Parmi les femmes exposées, avec une information non manquante sur la caractéristique considérée.

<sup>4</sup> Pour chaque molécule, la classe de référence est composée des femmes non exposées à la molécule considérée ; les variables d'exposition à chaque molécule sont entrées simultanément dans le modèle.

<sup>5</sup> Les statines lipophiles incluent l'atorvastatine, la simvastatine et la fluvastatine ; les statines hydrophiles incluent la rosuvastatine et la pravastatine.

### III.3.2.2 Analyses d'interaction

Nous n'avons pas trouvé d'interaction statistiquement significative entre la prise de statines et le profil pigmentaire, l'exposition solaire résidentielle, ou les antécédents familiaux de cancers cutanés, sur le risque de mélanome, de CBC ou de CSC (**Tableau 17**). Cependant, la prise de statines était associée à une augmentation du risque de mélanome parmi les femmes exposées à des doses de rayonnements UV résidentiels à l'inclusion de la cohorte E3N au-dessus de la médiane de notre population d'étude ( $\geq 2,5$  kJ/m<sup>2</sup>) (HR = 1,48 ; IC = 1,09 - 2,00), ou parmi les femmes ayant une peau laiteuse/claire (HR = 1,35 ; IC = 1,04 - 1,73).

**Tableau 17.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les analyses d'interaction avec la prise de statines dans la relation au risque de mélanome, CBC et CSC, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014

	Mélanome			CBC			CSC		
	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>
<b>Couleur de peau</b>									
Laitéuse/claire	89	<b>1,35 (1,04 - 1,73)</b>	0,09	251	0,91 (0,78 - 1,04)	0,55	48	0,99 (0,71 - 1,39)	0,28
Mate/brune/noire	33	0,86 (0,58 - 1,27)		123	0,85 (0,69 - 1,04)		13	0,64 (0,34 - 1,18)	
<b>Couleur de cheveux</b>									
Blond	16	1,22 (0,67 - 2,21)	0,79	40	0,88 (0,61 - 1,26)	0,38	10	0,83 (0,40 - 1,72)	0,25
Roux	4	1,89 (0,49 - 7,33)		3	0,38 (0,11 - 1,25)		3	1,11 (0,23 - 5,32)	
Châtain	78	1,14 (0,88 - 1,49)		245	0,93 (0,80 - 1,07)		40	1,03 (0,71 - 1,49)	
Brun/noir	24	1,16 (0,72 - 1,87)		86	0,82 (0,65 - 1,05)		8	0,52 (0,24 - 1,11)	
<b>Nombre de grains de beauté</b>									
Beaucoup	24	0,90 (0,57 - 1,43)	0,11	42	0,75 (0,53 - 1,06)	0,69	11	1,37 (0,64 - 2,92)	0,37
Quelques-uns	51	1,10 (0,80 - 1,53)		167	0,93 (0,78 - 1,11)		24	0,83 (0,52 - 1,31)	
Peu	37	1,42 (0,95 - 2,12)		132	0,87 (0,71 - 1,06)		22	0,92 (0,56 - 1,50)	
Aucun	10	2,20 (0,92 - 5,27)		33	0,96 (0,64 - 1,43)		4	0,51 (0,17 - 1,52)	
<b>Nombre de taches de rousseur</b>									
Beaucoup	10	0,86 (0,42 - 1,77)	0,80	17	0,64 (0,38 - 1,08)	0,35	4	0,76 (0,26 - 2,29)	0,70
Quelques-unes	44	1,11 (0,78 - 1,58)		125	0,88 (0,72 - 1,08)		24	0,81 (0,51 - 1,28)	
Peu	28	1,22 (0,78 - 1,90)		104	0,96 (0,77 - 1,21)		17	1,20 (0,68 - 2,13)	
Aucune	40	1,32 (0,90 - 1,94)		128	0,87 (0,72 - 1,07)		16	0,84 (0,47 - 1,50)	
<b>Sensibilité de la peau au soleil</b>									
Elevée	38	1,02 (0,70 - 1,49)	0,71	130	0,95 (0,77 - 1,16)	0,47	22	0,81 (0,50 - 1,31)	0,69
Moyenne	63	1,19 (0,88 - 1,60)		183	0,89 (0,75 - 1,05)		31	1,03 (0,68 - 1,56)	
Faible	21	1,53 (0,90 - 2,62)		61	0,77 (0,58 - 1,03)		8	0,70 (0,31 - 1,57)	
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>)</b>									
< 2,5	65	1,05 (0,79 - 1,40)	0,47	182	0,85 (0,72 - 1,01)	0,46	41	1,08 (0,74 - 1,56)	0,050
≥ 2,5	57	1,32 (0,97 - 1,82)		192	0,92 (0,78 - 1,09)		20	0,66 (0,41 - 1,08)	
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>)</b>									
< 2,5	58	0,95 (0,70 - 1,28)	0,05	186	0,87 (0,74 - 1,03)	0,51	41	1,10 (0,76 - 1,60)	0,08
≥ 2,5	64	<b>1,48 (1,09 - 2,00)</b>	2	188	0,90 (0,76 - 1,07)		20	0,64 (0,39 - 1,04)	
<b>Antécédents familiaux de cancers cutanés</b>									
Sans	120	1,15 (0,93 - 1,42)	0,48	369	0,89 (0,79 - 1,00)	0,69	60	0,91 (0,68 - 1,22)	0,53
Avec	2	5,31 (0,57 - 49,39)		5	0,73 (0,27 - 1,96)		1	0,26 (0,02 - 2,87)	

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire.

<sup>1</sup> Nombre de cas parmi les femmes exposées aux statines.

<sup>2</sup> Modèle avec exposition aux statines décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. La catégorie de référence est la non exposition aux statines.

<sup>3</sup> P d'interaction

Pour mieux comprendre l'augmentation du risque de mélanome associée à la prise de statines parmi les femmes exposées à des doses de rayonnements UV résidentiels  $\geq 2,5 \text{ kJ/m}^2$  ou ayant une peau laiteuse/claire, nous avons stratifié nos analyses en catégories combinant l'exposition résidentielle aux UV à l'inclusion et les caractéristiques du profil pigmentaire (**Tableau 18**).

La prise de statines était associée à une augmentation du risque de mélanome parmi les femmes exposées à des doses de rayonnements UV résidentiels  $\geq 2,5 \text{ kJ/m}^2$  ayant une peau laiteuse/claire, des cheveux châtain clair/châtain foncé/noirs, aucun/peu de grains de beauté, ou une peau avec une sensibilité faible au soleil. Cependant, dans cette strate de femmes exposées à des doses de rayonnements UV résidentiels  $\geq 2,5 \text{ kJ/m}^2$ , il n'y avait pas d'hétérogénéité statistiquement significative entre les catégories du profil pigmentaire.

Toujours parmi les femmes exposées à des doses de rayonnements UV résidentiels  $\geq 2,5 \text{ kJ/m}^2$ , la prise de statines était également associée à une augmentation du risque de mélanome si prise à une dose moyenne journalière  $\geq 1 \text{ DDD}$ , mais pas à une dose journalière plus faible ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,04$ ), et cette association était limitée à cette catégorie de rayonnements UV résidentiels la plus élevée ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,01$ ) (**Tableau 18**).

Nous n'avons observé aucune association significative dans la strate des doses de rayonnements UV résidentiels  $< 2,5 \text{ kJ/m}^2$  entre prise de statines et risque de mélanome quelle que soit la strate de profil pigmentaire ou de dose moyenne journalière.

**Tableau 18.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% associés à l'exposition aux statines vs. la non exposition pour le risque de mélanome, dans des strates combinant l'exposition résidentielle aux UV à l'inclusion et les caractéristiques du profil pigmentaire, et selon la dose moyenne journalière, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014

Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m <sup>2</sup> )					
	< 2,5		≥ 2,5		
	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	<i>P</i> <sub>homogénéité</sub> <sup>3</sup>
<b>Couleur de peau</b>					
Laiteuse/claire	45	1,12 (0,79 - 1,58)	44	<b>1,73 (1,19 - 2,52)</b>	<b>0,03</b>
Mate/brune/noire	13	0,63 (0,34 - 1,16)	20	1,16 (0,68 - 1,96)	0,98
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub> <sup>4</sup>		0,13		0,26	
<b>Couleur de cheveux</b>					
Blond/roux	12	1,32 (0,65 - 2,68)	8	1,29 (0,55 - 3,01)	0,91
Châtain/brun/noir	46	0,88 (0,63 - 1,23)	56	<b>1,52 (1,10 - 2,11)</b>	<b>0,04</b>
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub> <sup>4</sup>		0,20		0,51	
<b>Nombre de grains de beauté</b>					
Aucun/peu	19	1,02 (0,59 - 1,74)	28	<b>2,39 (1,43 - 4,00)</b>	<b>0,004</b>
Quelques-uns/beaucoup	39	0,94 (0,65 - 1,35)	36	1,15 (0,78 - 1,70)	0,91
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub> <sup>4</sup>		0,75		0,07	
<b>Nombre de taches de rousseur</b>					
Aucune/peu	32	1,09 (0,72 - 1,65)	36	1,48 (0,99 - 2,22)	0,30
Quelques-unes/beaucoup	26	0,81 (0,52 - 1,26)	28	1,48 (0,93 - 2,35)	0,19
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub> <sup>4</sup>		0,25		0,77	
<b>Sensibilité de la peau au soleil</b>					
Faible	8	1,02 (0,44 - 2,36)	13	<b>2,10 (1,03 - 4,28)</b>	0,21
Moyenne	28	0,96 (0,62 - 1,48)	35	1,46 (0,97 - 2,20)	0,21
Elevée	22	0,94 (0,58 - 1,54)	16	1,21 (0,66 - 2,20)	0,76
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub> <sup>4</sup>		0,99		0,76	
<b>Dose moyenne journalière</b>					
Non exposition		Ref.		Ref.	
< 1 DDD	51	0,99 (0,72 - 1,35)	46	1,28 (0,91 - 1,80)	0,27
≥ 1 DDD	7	0,75 (0,35 - 1,60)	18	<b>2,42 (1,47 - 3,98)</b>	<b>0,01</b>
<i>P</i> <sub>tendance</sub>		0,43		<b>0,02</b>	
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		0,51		<b>0,04</b>	

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire; DDD: defined daily dose.

<sup>1</sup> Nombre de cas parmi les femmes exposées aux statines.

<sup>2</sup> Modèle avec exposition aux statines décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. La catégorie de référence est la non exposition aux statines.

<sup>3</sup> P d'homogénéité des HR entre les strates d'exposition solaire résidentielle à l'inclusion.

<sup>4</sup> P d'homogénéité des HR entre les strates de caractéristiques pigmentaires.

### III.3.2.3 Analyses par site et type de tumeur

Dans les analyses à risques compétitifs, les associations ne variaient pas significativement selon le site anatomique ou le type histologique du mélanome ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,13$  et  $0,75$ , respectivement) (**Tableau 19**). Nous n'avons également trouvé aucune hétérogénéité statistiquement significative entre les différentes localisations du CBC ( $P_{\text{homogénéité}} = 0,22$ ) (**Tableau 20**). Concernant les CSC, le nombre de cas était trop faible pour permettre la réalisation de ces analyses.

**Tableau 19.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014

	Nombre de cas exposés aux statines	HR <sup>1</sup> (IC 95%)
<b>Site anatomique du mélanome (nombre de cas)</b>		
Tronc (n=46)	9	0,93 (0,44 – 1,98)
Tête et cou (n=63)	16	0,98 (0,55 – 1,75)
Membres supérieurs (n=74)	11	0,57 (0,29 – 1,08)
Membres inférieurs (n=143)	40	1,39 (0,95 – 2,02)
<b>p d'homogénéité entre les sites</b>		0,13
<b>Type histologique du mélanome (nombre de cas)</b>		
SSM (n=210)	48	1,04 (0,75 – 1,45)
NM (n=9)	2	0,81 (0,16 – 3,95)
LMM (n=58)	13	0,82 (0,44 – 1,55)
ALM (n=7)	1	0,67 (0,08 – 5,86)
Other (n=53)	16	1,45 (0,79 – 2,66)
<b>p d'homogénéité entre les types</b>		0,75

Abréviations: ALM: mélanome acrolentigineux (*acro-lentiginous melanoma*); LMM: mélanome sur lentigo malin (*lentigo maligna melanoma*); NM: mélanome nodulaire (*nodular melanoma*); SSM: melanoma à extension superficielle (*superficial spreading melanoma*).

<sup>1</sup> Modèle à risques compétitifs, avec exposition aux statines décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. N= 129 cas de mélanome sans information sur le site anatomique ont été exclus des analyses selon le site; et N=118 cas de mélanome sans information sur le type histologique ont été exclus des analyses selon le site. La catégorie de référence est la non exposition aux statines.



**Tableau 20.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et le risque de CBC, selon sa localisation, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014

	Nombre de cas exposés aux statines	HR <sup>1</sup> (IC 95%)
<b>Site anatomique du CBC (nombre de cas)</b>		
Tronc (n=180)	34	0,80 (0,54 – 1,17)
Tête et cou (n=759)	171	1,01 (0,84 – 1,20)
Membres supérieurs (n=79)	10	0,52 (0,26 – 1,02)
Membres inférieurs (n=71)	16	1,05 (0,59 – 1,87)
<b>p d'homogénéité entre les sites</b>		0,22

Abréviations: CBC : carcinome basocellulaire.

<sup>1</sup> Modèle à risques compétitifs, avec exposition aux statines décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. N= 652 cas de CBC sans information sur le site anatomique ont été exclus des analyses.

### III.3.2.4 Analyses de sensibilité

#### Variations du décalage pour l'exposition aux statines

Les résultats ont été très légèrement modifiés lorsque nous avons appliqué un décalage de 2 ans (au lieu de 1 an), à l'exception du risque de mélanome dans la période de 4 ans suivant l'initiation du traitement aux statines, pour lequel l'association n'était plus statistiquement significative (HR = 1,12 ; IC = 0,80 - 1,58 au lieu de HR= 1,38 ; IC = 1,02 - 1,87) (**Tableau 21**).

**Tableau 21.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et les risques de cancers cutanés, avec une exposition décalée de 2 ans, cohorte E3N (n=62 473), 2004-2014

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)
<b>Exposition aux statines</b>						
Jamais	356	ref	1422	ref	217	ref
Au moins une fois	99	1,05 (0,83 - 1,32)	319	<b>0,87 (0,77 - 0,99)</b>	51	0,85 (0,62 - 1,17)
<b>Nombre de DDD cumulées</b>						
Jamais exposée	356	ref	1422	ref	217	ref
< 300 DDD	27	1,16 (0,78 - 1,72)	79	0,86 (0,69 - 1,08)	12	0,83 (0,46 - 1,49)
≥ 300 - < 900 DDD	18	0,97 (0,60 - 1,57)	69	0,98 (0,76 - 1,25)	4	<b>0,36 (0,13 - 0,96)</b>
≥ 900 DDD	31	1,24 (0,85 - 1,82)	75	<b>0,77 (0,60 - 0,97)</b>	17	1,01 (0,61 - 1,70)
Non connu	23	0,85 (0,56 - 1,31)	96	0,90 (0,73 - 1,11)	18	1,02 (0,63 - 1,67)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,36		0,71		0,52
<b>Durée cumulée d'exposition</b>						
Jamais exposée	356	ref	1422	ref	217	ref
< 1 an	24	1,18 (0,78 - 1,79)	71	0,89 (0,70 - 1,13)	10	0,80 (0,42 - 1,51)
≥ 1 - < 3 ans	20	1,05 (0,66 - 1,65)	65	0,89 (0,69 - 1,14)	9	0,79 (0,40 - 1,54)

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)
≥ 3 ans	33	1,10 (0,76 - 1,60)	94	0,81 (0,65 - 1,01)	19	0,99 (0,60 - 1,62)
<i>Non connue</i>	22	0,89 (0,58 - 1,38)	89	0,91 (0,73 - 1,13)	13	0,79 (0,45 - 1,40)
<i>P<sub>tendance</sub></i> <sup>3</sup>		0,55		0,77		0,62
<b>Dose moyenne journalière</b>						
Jamais exposée	356	ref	1422	ref	217	ref
< 1 DDD	80	1,01 (0,79 - 1,30)	270	0,88 (0,77 - 1,01)	43	0,86 (0,62 - 1,21)
≥ 1 DDD	19	1,24 (0,78 - 1,97)	49	0,81 (0,61 - 1,08)	8	0,80 (0,39 - 1,63)
<i>P<sub>tendance</sub></i> <sup>3</sup>		0,45		0,64		0,96
<b>Temps depuis la première exposition</b>						
Jamais exposée	356	ref	1422	ref	217	ref
< 4 ans	37	1,12 (0,80 - 1,58)	118	0,93 (0,77 - 1,12)	12	0,61 (0,34 - 1,10)
≥ 4 ans	40	0,96 (0,68 - 1,36)	131	0,84 (0,69 - 1,01)	29	1,14 (0,75 - 1,74)
<i>Non connu</i>	22	1,09 (0,71 - 1,69)	70	0,85 (0,67 - 1,09)	10	0,72 (0,38 - 1,36)
<i>P<sub>homogénéité</sub></i> <sup>3</sup>		0,60		0,49		0,10
<b>Age à la première exposition</b>						
Jamais exposée	356	ref	1422	ref	217	ref
< 60 ans	28	1,27 (0,85 - 1,90)	85	1,03 (0,82 - 1,29)	10	1,06 (0,54 - 2,07)
≥ 60 ans	39	0,98 (0,69 - 1,38)	135	0,88 (0,73 - 1,05)	15	<b>0,56 (0,33 - 0,96)</b>
<i>Non connu</i>	32	0,97 (0,67 - 1,41)	99	<b>0,76 (0,61 - 0,94)</b>	26	1,07 (0,70 - 1,64)
<i>P<sub>homogénéité</sub></i> <sup>3</sup>		0,26		0,32		0,76
<b>Molécule<sup>4</sup></b>						
Atorvastatine	33	0,99 (0,69 - 1,42)	101	<b>0,81 (0,66 - 0,99)</b>	22	1,12 (0,72 - 1,74)
Simvastatine	33	1,31 (0,92 - 1,88)	88	0,93 (0,75 - 1,16)	10	0,61 (0,32 - 1,16)
Pravastatine	32	1,02 (0,71 - 1,47)	112	0,95 (0,78 - 1,16)	16	0,80 (0,48 - 1,33)
Fluvastatine	10	1,10 (0,58 - 2,07)	32	0,97 (0,68 - 1,38)	4	0,72 (0,26 - 1,94)
Rosuvastatine	15	0,76 (0,45 - 1,29)	61	0,92 (0,70 - 1,19)	12	1,21 (0,66 - 2,21)
<i>P<sub>homogénéité</sub></i>		0,55		0,80		0,46
<b>Caractère lipophile / hydrophile<sup>5</sup></b>						
Jamais exposée	356	ref	1422	ref	217	ref
Exposée à des statines lipophiles uniquement	58	1,19 (0,89 - 1,58)	162	0,86 (0,73 - 1,01)	26	0,84 (0,56 - 1,27)
Exposée à des statines hydrophiles uniquement	29	0,92 (0,63 - 1,35)	112	0,90 (0,74 - 1,09)	16	0,79 (0,47 - 1,33)
Exposée aux deux types de statines	12	0,87 (0,49 - 1,55)	45	0,85 (0,63 - 1,15)	9	1,05 (0,53 - 2,07)
<i>P<sub>homogénéité</sub></i>		0,45		0,93		0,80

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire; DDD: defined daily dose.

<sup>1</sup> Modèle stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés.

<sup>2</sup> Les 188 cas de cancers cutanés de type non précisé sont exclus.

<sup>3</sup> Parmi les femmes exposées, avec une information non manquante sur la caractéristique considérée.

<sup>4</sup> Pour chaque molécule, la classe de référence est composée des femmes non exposées à la molécule considérée ; les variables d'exposition à chaque molécule sont entrées simultanément dans le modèle.

<sup>5</sup> Les statines lipophiles incluent l'atorvastatine, la simvastatine et la fluvastatine ; les statines hydrophiles incluent la rosuvastatine et la pravastatine.

### **Analyse de type « new user design »**

Une analyse avec un début du suivi au 1<sup>er</sup> janvier 2006 et l'exclusion des femmes ayant un remboursement de statines avant cette date aurait conduit aux résultats présentés dans le **Tableau 22**. Si ce schéma d'étude permet d'identifier de façon plus sûre les femmes non exposées aux statines, elle conduit à une perte de puissance importante, notamment dans les catégories d'exposition longues ou de délai long depuis l'initiation du traitement. Dans les autres catégories, les HRs obtenus sont très proches de ceux obtenus dans nos analyses principales.

**Tableau 22.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise de statines et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, approche « *new user design* », cohorte E3N (n=48 933), 2006-2014

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)
<b>Exposition aux statines</b>						
Jamais	288	ref	1121	ref	167	ref
Au moins une fois	35	1,18 (0,83 - 1,69)	102	0,88 (0,72 - 1,08)	14	0,79 (0,46 - 1,39)
<b>Nombre de DDD cumulées</b>						
Jamais exposée	288	ref	1121	ref	167	ref
< 300 DDD	21	1,38 (0,88 - 2,16)	53	0,89 (0,67 - 1,17)	9	1,01 (0,52 - 1,99)
≥ 300 - < 900 DDD	9	0,82 (0,42 - 1,60)	38	0,90 (0,65 - 1,25)	4	0,62 (0,23 - 1,68)
≥ 900 DDD	5	1,45 (0,59 - 3,55)	11	0,80 (0,44 - 1,45)	1	0,43 (0,06 - 3,09)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,78		0,68		0,21
<b>Durée cumulée d'exposition</b>						
Jamais exposée	288	ref	1121	ref	167	ref
< 1 an	17	1,32 (0,81 - 2,16)	44	0,87 (0,64 - 1,17)	8	1,04 (0,51 - 2,12)
≥ 1 - < 3 ans	11	0,95 (0,51 - 1,74)	40	0,89 (0,65 - 1,22)	5	0,73 (0,30 - 1,79)
≥ 3 ans	7	1,38 (0,65 - 2,97)	18	0,92 (0,57 - 1,47)	1	0,31 (0,04 - 2,27)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,38		0,95		0,15
<b>Dose moyenne journalière</b>						
Jamais exposée	288	ref	1121	ref	167	ref
< 1 DDD	29	1,12 (0,76 - 1,65)	91	0,90 (0,73 - 1,12)	13	0,86 (0,48 - 1,53)
≥ 1 DDD	6	1,65 (0,73 - 3,72)	11	0,75 (0,41 - 1,36)	1	0,40 (0,06 - 2,87)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,46		0,53		0,49
<b>Temps depuis la première exposition</b>						
Jamais exposée	288	ref	1121	ref	167	ref
< 4 ans	29	1,28 (0,87 - 1,88)	81	0,92 (0,73 - 1,15)	10	0,76 (0,40 - 1,45)
≥ 4 ans	6	0,86 (0,38 - 1,96)	21	0,76 (0,49 - 1,19)	4	0,90 (0,33 - 2,48)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,96		0,20		0,96
<b>Age à la première exposition</b>						
Jamais exposée	288	ref	1121	ref	167	ref
< 60 ans	7	1,87 (0,87 - 4,03)	11	0,84 (0,46 - 1,53)	2	1,36 (0,33 - 5,65)
≥ 60 ans	28	1,08 (0,72 - 1,61)	91	0,89 (0,71 - 1,11)	12	0,74 (0,41 - 1,35)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,72		0,21		0,82
<b>Molécule<sup>4</sup></b>						
Atorvastatine	9	0,98 (0,50 - 1,91)	28	0,87 (0,59 - 1,26)	4	0,80 (0,29 - 2,17)
Simvastatine	9	1,35 (0,69 - 2,64)	16	0,64 (0,39 - 1,05)	3	0,84 (0,27 - 2,64)
Pravastatine	7	1,08 (0,51 - 2,29)	28	1,20 (0,82 - 1,75)	2	0,55 (0,14 - 2,23)
Fluvastatine	4	2,61 (0,96 - 7,07)	4	0,72 (0,27 - 1,92)	0	–
Rosuvastatine	12	0,97 (0,54 - 1,75)	40	0,93 (0,67 - 1,28)	6	1,00 (0,44 - 2,29)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		0,50		0,37		0,91
<b>Caractère lipophile / hydrophile<sup>5</sup></b>						
Jamais exposée	288	ref	1121	ref	167	ref
Exposée à des statines lipophiles uniquement	18	1,42 (0,88 - 2,30)	39	0,79 (0,57 - 1,08)	7	0,91 (0,42 - 1,95)
Exposée à des statines hydrophiles uniquement	13	0,95 (0,54 - 1,66)	55	1,02 (0,78 - 1,34)	7	0,86 (0,40 - 1,85)
Exposée aux deux types de statines	4	1,30 (0,48 - 3,51)	8	0,68 (0,34 - 1,37)	0	–
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		0,56		0,36		0,93

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire; DDD: defined daily dose.

<sup>1</sup> Modèle avec exposition aux statines décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés.

<sup>2</sup> Les 188 cas de cancers cutanés de type non précisé sont exclus.

<sup>3</sup> Parmi les femmes exposées.

<sup>4</sup> Pour chaque molécule, la classe de référence est composée des femmes non exposées à la molécule considérée ; les variables d'exposition à chaque molécule sont entrées simultanément dans le modèle.

<sup>5</sup> Statines lipophiles : atorvastatine, simvastatine, fluvastatine ; statines hydrophiles : rosuvastatine et pravastatine.

## III.4 Discussion

Dans cette étude de cohorte de grande taille, nous avons trouvé une association inverse entre la prise de statines et le risque de CBC. En revanche, la prise de statines n'était pas globalement associée au risque de mélanome. Cependant, nous avons trouvé une augmentation du risque de mélanome associée à la prise de statines chez les femmes exposées à des doses élevées de rayonnement UV résidentiel à l'inclusion dans la cohorte et parmi les femmes ayant une peau laiteuse/claire. Quant au risque de CSC, il n'était pas associé à la prise de statines.

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

Notre résultat de non association globale entre prise de statines et risque de mélanome est cohérent avec les résultats de la dernière méta-analyse sur le sujet rapportant une absence d'association (risque relatif (RR) = 0,94 ; IC = 0,85 - 1,04), basée sur les données de 17 essais cliniques, 5 études cas-témoins, et 2 études de cohorte (300). La seule étude observationnelle publiée après cela sur l'association entre prise de statines et risque de mélanome n'a également trouvé aucune association chez les femmes de la cohorte prospective américaine « *Nurses' Health Study* » (HR = 1,11 ; IC = 0,79 – 1,56) (299).

### III.4.2 Prise de statines et carcinomes cutanés : nos résultats et la littérature

Nous avons trouvé une association inverse statistiquement significative entre la prise de statines et le risque de CBC, contrairement à des résultats d'études précédentes. La plus récente méta-analyse étudiant la relation entre prise de statines et risque de carcinomes cutanés n'a trouvé aucune association significative en se basant sur les données de 14 essais cliniques randomisés (RR = 1,09 ; IC = 0,85 - 1,39) mais une augmentation du risque de carcinomes cutanés en se basant sur les données de 4 études observationnelles (RR = 1,11 ; IC = 1,02 - 1,22) (306).

La contradiction de nos résultats avec ceux des études épidémiologiques antérieures pourrait être expliquée par le fait que certaines de ces études ont inclus des femmes et des hommes tandis que nous avons seulement inclus des femmes. D'autres sources possibles de divergence incluent le fait que certaines études précédentes ont présenté des résultats combinés pour les CBC et les CSC (302,303), ou n'ont pas pu prendre en compte dans leurs analyses l'effet de l'exposition solaire ou du profil pigmentaire (302). La seule étude observationnelle non incluse dans la méta-analyse précédemment citée n'a rapporté qu'une association très modeste et non significative chez les femmes de la « *Nurses' Health Study* » entre la prise de statines auto-rapportée et le risque de CBC (HR = 1,04 ; IC = 0,99 – 1,09), sachant que les analyses ont été ajustées sur le flux de rayonnements UV cumulés depuis le début du suivi et le profil pigmentaire (299). Notre résultat de non association entre prise de statines et risque de CSC est globalement cohérent avec le résultat de cette même étude (HR = 1,08 ; IC = 0,94 – 1,24) (299). En plus de cette étude, une étude de cohorte aux États-Unis (301) et une étude cas-témoins nichée au Danemark (305) ont évalué la relation

entre prise de statines et risque de CBC et CSC séparément. L'étude de cohorte américaine portait sur des personnes à risque élevé de carcinome cutané puisqu'elle incluait des personnes avec au moins 2 carcinomes cutanés diagnostiqués dans les 5 années précédant le début du suivi ; elle n'a trouvé aucune association significative entre la prise de statines et risque de CBC (HR = 0,91 ; IC = 0,73 – 1,12) ou de CSC (HR = 0,86 ; IC = 0,65 – 1,15). L'étude cas-témoins danoise a quant à elle observé une modeste association positive significative entre la prise de statines et le risque de CBC (OR = 1,09 ; IC = 1,06 -1,13) et aucune association avec le risque de CSC (OR = 1,01 ; IC = 0,91 – 1,11). Les auteurs de cette étude cas-témoins ont attribué, en partie, l'association positive trouvée avec le risque de CBC à un biais de confusion résiduel, en raison notamment du manque de données sur l'exposition solaire et les profils pigmentaires.

### III.4.3 Interprétation et hypothèses mécanistiques

En stratifiant les analyses selon l'exposition résidentielle aux rayonnements UV et les caractéristiques pigmentaires des participantes, nous avons trouvé que la prise de statines était associée à une augmentation du risque de mélanome parmi les femmes exposées à des doses de rayonnements UV résidentiels élevées ou ayant une peau laiteuse/claire, bien que la modification d'effet par ces variables n'ait pas atteint le seuil de significativité statistique ( $p = 0,052$  et  $p = 0,09$ , respectivement). Ces résultats vont dans le sens d'une influence de l'effet photosensibilisant plus ou moins reconnu pour certaines statines (parmi celles utilisées par les femmes de la cohorte E3N : simvastatine, dont l'effet photosensibilisant est d'ailleurs évoqué dans le résumé des caractéristiques du produit ; pravastatine ; rosuvastatine et atorvastatine) (26) sur le risque de cancer cutané, qui pourrait avoir plus d'impact sur une peau claire (311). L'effet photosensibilisant d'autres médicaments, tels que le psoralène, le 8-méthoxy-psoralène (8-MOP), le voriconazole et les quinolones, a bien été montré comme une cause potentielle de lésions cutanées et de mélanome (185,198,312).

Parmi les femmes exposées à des doses de rayonnements UV résidentiels élevées, nous avons observé des augmentations significatives du risque de mélanome associées à la prise de statines chez celles ayant un risque plus faible de développer un mélanome (ayant des cheveux de couleur naturelle foncée, peu de grains de beauté ou sensibilité faible de la peau au soleil) (**Tableau 18**), ce qui pourrait sembler contradictoire. Cela pourrait s'expliquer par des comportements de protection vis-à-vis du soleil potentiellement moins prudents chez ces femmes moins à risque. La tendance significative à l'augmentation du risque de mélanome avec des doses moyennes journalières croissantes (**Tableau 18**) que nous avons observée parmi les femmes exposées à des doses de rayonnements UV résidentiels élevées pourrait être expliquée par une réaction dose-dépendante de phototoxicité due aux statines, ressemblant à ce qui se passe avec d'autres agents photosensibilisants (313). Toutefois, malgré la cohérence de nos résultats, la modification d'effet par l'exposition aux rayonnements UV ou par le profil pigmentaire n'a pas atteint la significativité statistique. Nous ne pouvons également pas exclure la possibilité d'avoir observé ces résultats par « hasard » étant donné le faible nombre de cas dans certaines catégories. La modification d'effet potentielle par ces

facteurs devrait faire l'objet d'une enquête approfondie dans des études futures ayant notamment accès à des données sur l'exposition solaire récréationnelle.

Notre résultat concernant une association inverse statistiquement significative entre prise de statines et risque de CBC est cohérent avec les résultats suggérés dans des études précliniques. En effet, d'après ces études, les statines pourraient avoir un rôle protecteur vis-à-vis des carcinomes cutanés en diminuant les niveaux de cholestérol cellulaire, ce qui conduit à l'apoptose des kératinocytes (314), et pourraient également prévenir les CBC en inhibant la signalisation de la protéine Smoothed (Smo) dans la voie de signalisation hedgehog (« *hedgehog signalling pathway* »). Cette voie de signalisation transmet des informations aux cellules embryonnaires pour une bonne différenciation cellulaire et il a été montré qu'elle jouait un rôle important dans le développement du CBC en particulier (315).

#### III.4.4 Forces et limites

Dans la partie « Forces et limites » du Chapitre VI (cf. **VI.2 Forces et limites**) nous discutons des forces et limites communes aux trois études de ce projet de thèse. Dans cette partie, nous discutons des forces et limites spécifiques à l'exposition étudiée.

En France, les statines sont des médicaments à prescription obligatoire remboursés par l'assurance maladie. Ceci nous laisse espérer une identification quasiment exhaustive des boîtes de statines délivrées aux participantes de la cohorte. Il reste néanmoins probable que certaines femmes n'aient pas consommé tous les médicaments qu'elles ont obtenus.

A notre connaissance, aucune précédente étude n'a évalué la modification d'effet potentielle de la relation entre prise de statines et risque de cancers cutanés par l'exposition solaire et le profil pigmentaire, ce qui peut pourtant éclairer l'impact potentiel de l'effet photosensibilisant des statines.

Nous avons choisi de ne pas adopter l'approche « *new user design* » et d'inclure les utilisatrices prévalentes de statines, car ce schéma aurait conduit à une importante perte de puissance statistique, en particulier pour l'estimation des HR de cancers cutané associés aux durées relativement longues d'utilisation de statines (cf. **Tableau 22**). Afin d'augmenter la puissance statistique et être capables d'estimer les HR associés à l'utilisation des statines à long terme et/ou à un délai long depuis l'initiation du traitement (ce qui est particulièrement pertinent quand l'événement étudié est le cancer), nous avons donc inclus dans nos analyses les femmes exposées aux statines à la fois au début du suivi et en cours de suivi. Par ailleurs, malgré l'absence d'information sur l'exposition aux statines avant 2004, il est raisonnable de penser que peu de femmes ont été classées à tort comme non exposées aux statines alors qu'elles auraient été exposées avant 2004, la prise de statines étant généralement chronique. Nous avons vérifié cela dans notre population d'étude en examinant la proportion de femmes ayant été exposées aux statines entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 1<sup>er</sup> janvier 2006 parmi les femmes n'ayant aucun remboursement de statines dans la période de

janvier à avril 2006 : cette proportion était de seulement 4,6%. Avec une fenêtre rétrospective de 6 ans, la proportion de femmes ayant été exposées aux statines entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 1<sup>er</sup> janvier 2010 parmi les femmes n'ayant aucun remboursement de statines dans la période de janvier à avril 2010 était de seulement 10%.

Nous pourrions craindre un biais d'indication lié aux antécédents d'hypercholestérolémie, des études ayant montré que l'hypercholestérolémie serait associée à un risque élevé de certaines tumeurs malignes, notamment le cancer de la prostate, et que plusieurs mécanismes cellulaires favorisant l'altération de l'homéostasie du cholestérol seraient associés avec le développement du cancer (235–237). Cependant, une analyse des données de la *Nurses' Health Study* et de la *Health Professionals Follow-up Study* n'avait trouvé aucune association significative entre l'hypercholestérolémie auto-déclarée et le risque de cancers cutanés (299). Dans nos propres modèles ajustés sur les antécédents auto-déclarés d'hypercholestérolémie, il n'y avait également pas d'association statistiquement significative entre l'hypercholestérolémie et le risque de mélanome (HR = 0,97 ; IC = 0,79 - 1,19), de CBC (HR = 1,06 ; IC = 0,95 - 1,17), ou de CSC (HR = 0,99 ; IC = 0,76 – 1,29).

### **III.5 Conclusion**

Dans cette étude de cohorte prospective incluant un grand nombre de femmes, nous n'avons trouvé aucune association globale entre la prise de statines et le risque de mélanome ou de CSC. Cependant, la prise de statines était associée à une diminution du risque de CBC, et à une augmentation du risque de mélanome chez les femmes exposées à des doses de rayonnement UV résidentiel élevées ou ayant une peau laiteuse/claire, suggérant un impact potentiel sur le risque de mélanome de réactions de photosensibilisation induites par la prise de statines. Si ces résultats sont confirmés dans de futures études, ils pourraient avoir des implications importantes en termes de santé publique étant donné l'utilisation très répandue des statines et le caractère potentiellement léthal du mélanome ; des mesures supplémentaires de protection solaire chez les femmes consommant des statines pourraient alors être encouragées.



## Chapitre IV : ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS

Ce travail a fait l'objet d'un article scientifique actuellement soumis pour publication à une revue internationale à comité de lecture : **Al Rahmoun M**, Ghiasvand R, Cairat M, Mahamat-Saleh Y, Severi G, Boutron-Ruault MC, Robsahm TE, Kvaskoff M\*, Fournier A\*. Use of Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Skin Cancer Risk (\*co-derniers auteurs).

### IV.1 Contexte

L'inflammation chronique pourrait contribuer à l'apparition d'un certain nombre de maladies, dont le cancer (316). Ce mécanisme est à l'origine de l'hypothèse sous-jacente à la relation inverse entre la prise régulière d'AINS et le risque de plusieurs types de cancer, en particulier le cancer colorectal (317), mais aussi les cancers cutanés (318,319). Néanmoins, la plupart des AINS ont un effet photosensibilisant démontré (cf. Section I.5.3.2), ce qui pourrait a contrario conduire à un impact délétère sur le risque de cancer cutané.

Les résultats des études épidémiologiques ne permettent actuellement pas de conclure quant à l'influence des AINS (dont l'aspirine à forte dose – il est à noter qu'à des doses <500 mg chez l'adulte, l'aspirine n'est pas utilisée comme anti-inflammatoire) sur le risque des trois principaux types de cancer cutané (cf. **Annexe 2** recensant les principales caractéristiques et résultats des études observationnelles ayant évalué la relation entre prise d'AINS et risque de cancers cutanés, carcinomes cutanés, mélanomes, CBC, et/ou CSC).

Concernant le mélanome, deux études cas-témoins (248,249) ont trouvé une association inverse statistiquement significative entre prise d'AINS et risque de mélanome, tandis qu'une autre n'a pas trouvé d'association significative (279). Les études de cohorte ou cas-témoins nichées dans des cohortes rapportent en majorité une absence d'association (320–325). Dans la cohorte prospective de la *Women's Health Initiative* cependant, utilisant des données auto-apportées sur l'exposition et incluant des femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, la prise d'aspirine était associée à une diminution du risque de mélanome, tandis qu'aucune association n'a été trouvée pour la prise d'AINS autres que l'aspirine (277,326). Dans une grande étude cas-témoins nichée dans l'ensemble de la population danoise, Johannesdottir et collègues ont trouvé une diminution du risque de mélanome associée à la prise d'AINS, sans variation marquée selon le type d'AINS considéré (327). Enfin, dans la cohorte prospective de la *Nurses' Health Study*, utilisant des données auto-apportées sur l'exposition et incluant des femmes uniquement, l'utilisation d'aspirine était associée à une augmentation du risque de mélanome, mais pas l'utilisation d'autres AINS (328). En revanche, un essai clinique évaluant la prise d'aspirine à faible dose un jour sur deux n'a observé aucune association significative avec le risque de mélanome (329).

Concernant les carcinomes cutanés, un essai clinique incluant des personnes à haut risque de carcinome cutané a montré une association inverse significative mais avec la prise d'une molécule des Coxibs, une sous-classe des AINS, le celecoxib (330). La majorité des études observationnelles n'ont pas trouvé d'associations entre la prise d'AINS et les risques de carcinomes cutanés (320,325), CBC (276,281,331–335) ou CSC (276,328,331,336,337) (cf. **Annexe 2**). Une étude de cohorte incluant des hommes à haut risque de carcinomes cutanés, utilisant les données d'une base informatisée de remboursements de médicaments, a cependant observé une association inverse significative entre la prise d'aspirine et le risque de CSC lorsque l'exposition était décalée d'un an, mais pas en l'absence de décalage, ni pour les autres types d'AINS (332). Par ailleurs, dans la *Nurses' Health Study*, l'utilisation d'aspirine n'était pas associée globalement au risque de CBC, mais les auteurs observaient une tendance significative à la diminution du risque avec un nombre d'années d'utilisation croissant ; aucune association significative n'était retrouvée pour les autres AINS ou pour le risque de CSC (328). Parmi les femmes de la *Women's Health Initiative*, sans distinction entre CBC et CSC et sans validation des cas de carcinomes auto-rapportés, la prise d'AINS était associée à une diminution du risque de carcinomes cutanés uniquement parmi les femmes avec un antécédent de cancer cutané (278). Dans une étude cas-témoins nichée fondée sur la base de données de la *Clinical Practice Research Datalink*, seule une exposition aux AINS correspondant à plus de 30 remboursements était associée à une diminution du risque de CSC (333). Enfin, une étude de cohorte australienne récente (280), utilisant des données auto-rapportées concernant l'exposition avec une médiane de suivi de 3 ans, a montré qu'une utilisation fréquente (au moins une fois par semaine) d'AINS hors aspirine était associée à une réduction du risque de CBC mais pas de CSC, et uniquement dans le groupe à haut risque de carcinomes cutanés. Dans cette même étude, seulement la prise non fréquente (moins d'une fois par semaine) d'aspirine était associée à une réduction du risque de CSC mais pas de CBC, et uniquement dans le groupe à haut risque de carcinomes cutanés. Les méta-analyses de Muranushi et collègues ont trouvé une réduction du risque de CBC et CSC de 10-12% associée à la prise d'aspirine ou d'AINS autres que l'aspirine, particulièrement chez les personnes à haut risque de développer ces types de cancers cutanés (338,339). Cependant, il y avait une hétérogénéité significative entre les études incluses dans ces méta-analyses.

Une méta-analyse récente a montré une réduction du risque de CBC et CSC associée à la prise d'AINS dans la population américaine, mais pas dans la population européenne (250). Dans cette même population, l'étude n'a montré aucune association significative entre la prise d'AINS et le risque de mélanome. Cependant, ces résultats n'étaient pas robustes aux analyses de sensibilité. Par ailleurs, comme nous venons de le détailler, les résultats des études observationnelles évaluant les associations entre AINS et risque de mélanome, CBC ou CSC sont hétérogènes, ainsi qu'observé également dans la méta-analyse qui rapportait une hétérogénéité significative entre les différentes études incluses (250). Ces études étaient en outre limitées soit par un manque de données sur les facteurs de risque de cancers cutanés, soit par un manque d'informations précises sur les dose et durée cumulées d'utilisation des AINS, et peu ont pu évaluer sépa-

rément les différents types d'AINS et distinguer l'aspirine forte-dose de l'aspirine faible-dose (cette dernière n'ayant pas de propriétés anti-inflammatoires) (cf. **Annexe 2**).

Nous avons donc souhaité évaluer l'influence de la prise d'AINS systémiques sur le risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N, en distinguant les mélanomes cutanés et les carcinomes cutanés, et en caractérisant l'exposition selon les types d'AINS et des paramètres de dose ou de durée d'exposition.

## IV.2 Matériel et méthodes

### IV.2.1 Données utilisées

#### Exposition

Les informations détaillées sur la prise d'AINS ont été collectées à partir de la base de données de remboursement de la MGEN (cf. II.1.2.4). Les AINS ont été identifiés par les codes ATC suivants ; **à noter que dans cette étude, seuls les AINS systémiques étaient pris en compte** :

**Tableau 23.** Caractéristiques des AINS consommés par les participantes de la cohorte E3N considérés dans la présente étude pour définir l'exposition

Codes ATC	Molécules d'AINS	Potentiel photosensibilisant connu <sup>1</sup>	DDD (mg)	Classes d'AINS
M01AB01	Indométacine	Oui	100	Dérivés de l'acide acétique et apparentés
M01AB02	Sulindac	Oui	400	
M01AB05	Diclofénac	Oui	100	
M01AB08	Etodolac	Oui	400	
M01AB16	Acéclofenac	Oui	200	
M01AB55	Diclofénac en association	Oui	100	
M01AC01	Piroxicam	Oui	20	Oxicams
M01AC02	Ténoxiam	Oui	20	
M01AC06	Méloxiam	Oui	15	
M01AE01	Ibuprofène	Oui	1200	Dérivés de l'acide propionique
M01AE02	Naproxène	Oui	500	
M01AE03	Kétoprofène	Oui	150	
M01AE04	Fénoprofène	Oui	1200	
M01AE09	Flurbiprofène	Oui	200	
M01AE11	Acide tiaprofénique	Oui	600	
M01AE16	Alminoprofène	Non	450	
M01AG01	Acide méfenamique	Oui	1000	Fénamates
M01AH01	Célécoxib	Oui	200	Coxibs
M01AH02	Rofécoxib	Oui	25	
M01AH05	Etoricoxib	Non	60	
N02BA01 <sup>2</sup>	Aspirine forte dose	Non	3000 (Oral) 1000 (Parenteral)	Acide salicylique et dérivés
N02BA71 <sup>2</sup>	Aspirine forte dose associée à des psycholéptiques	Non		
M01AX01	Nabumétone	Oui	1000	Autres
M01AX02	Acide niflumique	Non	750	
M01AX17	Nimésulide	Oui	200	
M01AX22	Morniflumate	Non	700	

Abréviations : ATC : Anatomical Therapeutic Chemical; DDD : defined daily dose; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

<sup>1</sup> D'après Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences.

JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2021;19(1):19-29. doi:10.1111/ddg.14314.

<sup>2</sup> A l'exception des médicaments contenant moins de 500 mg d'aspirine par comprimé.

La dose en DDD a été définie comme décrit dans le chapitre Matériel et méthodes (cf.II.1.4).

L'**exposition aux AINS** a été définie comme le fait d'avoir eu au moins un remboursement d'AINS à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2004. L'**exposition récurrente aux AINS** a été définie comme le fait d'avoir eu au moins deux remboursements d'AINS durant une quelconque période de trois mois précédente, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2004.

Nous avons ensuite étudié l'exposition aux AINS selon le nombre cumulé de DDD, la durée cumulée d'utilisation et la dose moyenne quotidienne (égale au nombre de DDD cumulées divisé par la durée cumulée de l'utilisation), le délai depuis la dernière utilisation, et la classe pharmacologique des AINS. Pour chaque boîte remboursée, la durée d'utilisation a été calculée comme étant la durée la plus courte entre la durée standard de la boîte et le nombre de jours jusqu'à la délivrance suivante d'AINS. Nous avons supposé que la durée standard était égale au nombre d'unités dans la boîte divisé par deux, parce que la plupart des boîtes remboursées d'AINS étaient à dosage permettant une prise d'une, deux ou trois fois par jour selon la prescription et que la plupart des AINS sont généralement prescrits pour une prise deux à trois fois par jour. La durée cumulée était calculée comme étant égale à la somme des durées d'utilisation correspondant à chaque délivrance d'AINS depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004. La date de la dernière utilisation était quant à elle définie comme étant la date de la dernière délivrance plus la durée standard du traitement contenu dans la dernière boîte remboursée.

Les AINS étant d'utilisation très courante et souvent non chronique, nous avons considéré que la distinction entre « utilisatrices prévalentes » (i.e. avec un remboursement d'AINS entre janvier et avril 2004) et « utilisatrices incidentes » (i.e. sans un remboursement d'AINS entre janvier et avril 2004 mais au moins un remboursement ensuite) n'avait pas de sens ici. Selon la même logique, nous n'avons pas réalisé d'analyses selon le délai depuis la première utilisation identifiée dans la base de remboursements de la MGEN (i.e. à partir de janvier 2004) ou selon l'âge à la première utilisation identifiée dans la base de remboursements de la MGEN, considérant qu'une utilisation d'AINS avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 était probable même en l'absence de remboursement ultérieur.

## **Variables d'ajustement**

Nous avons ajusté nos analyses statistiques sur les facteurs de risque connus des cancers cutanés, quel que soit leur effet confondant : profil pigmentaire, antécédents familiaux de cancers cutanés et exposition solaire résidentielle (cf. **II.1.5 Covariables**).

Les médicaments considérés comme facteurs de confusion potentiels incluaient le paracétamol (code ATC : N02BE01), les glucocorticoïdes systémiques (code ATC : A02BC), les anti-arthritiques comme la glucosamine (code ATC : M01AX05), la diacéréine (code ATC : M01AX21), l'oxaceprol (code ATC : M01AX24), le sulfate de chondroïtine (code ATC : M01AX25), ou les huiles d'avocat et de soja (code ATC : M01AX26). Les indications de ces médicaments incluent en effet le traitement de maladies inflammatoires / douleurs chroniques, et ils sont donc susceptibles d'être consommés plus souvent par les utilisatrices d'AINS que par les non-utilisatrices. Par ailleurs, l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (code ATC : A02BC) a été également considérée comme facteur de confusion potentiel car les inhibiteurs de la pompe à protons sont largement prescrits lors d'un traitement durable à un AINS afin de prévenir et traiter les lésions gastro-duodénales qui constituent un des effets indésirables des AINS, principalement chez les patients à risque. Nous avons considéré le paracétamol (un analgésique/antipyrétique) dans nos analyses car il partage ses indications avec certaines de celles des AINS, ce qui nous a permis de faire un contrôle pour vérifier que nos résultats concernant les associations entre prise d'AINS et risques de cancers cutanés ne s'expliquaient pas par un biais d'indication. La prise de ces médicaments ainsi que la fréquence des consultations médicales, qui constituait également un facteur de confusion potentiel, ont été identifiées à l'aide de la base de remboursements de la MGEN.

Nous avons également considéré comme facteurs de confusion potentiels les antécédents personnels des maladies suivantes : la migraine, la maladie de Horton, la polyarthrite, le rhumatisme, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrose, et l'arthrite. Les données concernant ces maladies, qui sont des indications pour une utilisation chronique d'AINS, ont été recueillies à l'aide des questionnaires envoyés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et mises à jour grâce aux questionnaires envoyés en 2005, 2008 et 2011 (cf. **II.1.2.1 Données auto-rapportées**). Enfin, l'indice de masse corporelle et le statut tabagique (données recueillies à l'aide des questionnaires envoyés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et mises à jour grâce aux questionnaires envoyés en 2005, 2008 et 2011) ainsi que le niveau d'éducation (donnée recueillie à l'inclusion dans la cohorte) ont également été considérés comme facteurs de confusion potentiels.

## **Cas de cancers cutanés**

Concernant les cas de cancers cutanés, comme précédemment, nous avons choisi d'inclure dans les analyses tous les cas auto-déclarés, même ceux pour lesquels nous n'avons pas pu obtenir d'informations

complémentaires (par compte rendu anatomopathologique, autres documents médicaux ou par contact avec le médecin de la participante à l'étude), étant donné le faible taux d'auto-déclarations infirmées (cf. III.2.1).

#### **IV.2.2 Population d'étude et suivi**

Nous avons exclu de notre population d'étude les participantes n'ayant répondu à aucun questionnaire après le 1<sup>er</sup> janvier 2004 (n = 16 013), celles ayant déclaré un antécédent personnel de cancer (incluant les CBC) avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 (n = 11 391), celles n'étant plus couvertes par la MGEN (n = 3 808), et celles ayant des données manquantes sur l'exposition solaire résidentielle à la naissance (n = 5 297). L'échantillon final pour les analyses comprenait ainsi 62 486 femmes.

Le suivi de ces femmes a commencé au 1<sup>er</sup> janvier 2004, date de début de la base de données de remboursements de la MGEN. Les participantes étaient suivies jusqu'à la date la plus précoce entre le diagnostic d'un cancer cutané ou de tout autre cancer, la date du dernier questionnaire complété ou la date point (17 novembre 2014).

A noter, que nous remarquons une très légère différence dans le nombre final de la population d'étude par rapport à la première étude (étude statines-cancers cutanés) due à l'utilisation d'une base de données mise à jour au cours du projet de thèse.

#### **IV.2.3 Analyses statistiques**

La stratégie d'analyse suivie dans cette étude est la même que pour l'étude précédente et est décrite dans le chapitre Matériel et méthodes (II.2.2) : les modèles étaient ajustés sur l'âge (échelle de temps) et stratifiés sur l'année de naissance (Modèle 1), puis ajustés sur les facteurs de risque principaux du cancer cutané (UV résidentiels à l'inclusion et à la naissance, phénotype pigmentaire et antécédents familiaux de cancer cutané) (Modèle 2). Les résultats présentés dans le texte sont ceux du Modèle 2.

Dans des modèles séparés, nous avons testé l'influence d'ajustements supplémentaires : prise d'autres traitements médicamenteux (mentionnés dans le paragraphe IV.2.1 ci-dessus), antécédents personnels de migraine, de maladie de Horton, de polyarthrite, de rhumatisme, de spondylarthrite ankylosante, d'arthrose, et d'arthrite, plus fréquents chez les utilisatrices d'AINS comparées aux non utilisatrices, indice de masse corporelle (< 18,5 ; 18,5-22,4 ; 22,5-24,9 ; 25,0-29,9 ;  $\geq$  30,0 kg/m<sup>2</sup>), niveau d'études (< 12, 12-14,  $\geq$  15 ans), nombre de consultations chez le médecin généraliste ou spécialiste durant les six mois précédents (0, 1-3, et > 3) et statut tabagique (non fumeuses, fumeuses et ex-fumeuses).

L'exposition aux AINS a été introduite dans les modèles à l'aide de variables dépendantes du temps : les participantes classées à la fin du suivi comme ayant été exposées aux AINS contribuaient au suivi comme non exposées aux AINS jusqu'à la date de leur premier remboursement d'AINS. Les autres paramètres

d'exposition étudiés comme paramètres variant dans le temps sont : le nombre cumulé de DDD, la durée d'utilisation, la dose moyenne journalière, les différents types d'AINS utilisés, et le délai depuis la dernière utilisation.

Les covariables telles que les autres traitements pris, le nombre de consultations chez le médecin, les comorbidités, l'IMC et le statut tabagique ont été également traitées comme des covariables dépendantes du temps.

L'exposition aux AINS ainsi que l'exposition aux autres traitements et le nombre de consultations médicales ont été décalées d'un an afin de minimiser tout biais protopathique et d'imposer une période raisonnable pour un effet de l'exposition sur l'incidence de cancer cutané.

Afin d'explorer l'hypothèse d'un effet du caractère photosensibilisant des AINS, nous avons exploré un éventuel modificateur de l'effet des AINS sur le risque de cancers cutanés par les facteurs liés à l'exposition solaire et au phénotype pigmentaire.

Les tests de tendance pour les paramètres d'exposition aux AINS (durée et dose cumulées, délai depuis la dernière utilisation, dose moyenne journalière) ont été calculés parmi les femmes exposées en introduisant des variables continues correspondant aux valeurs exactes de ces paramètres.

## IV.3 Résultats

### IV.3.1 Analyses descriptives

#### Suivi

Parmi les 62 486 femmes incluses dans l'étude, 455 mélanomes, 1743 CBC, 268 CSC et 186 cancers cutanés de type indéterminé ont été diagnostiqués sur un suivi médian de 10,9 ans (moyenne de la durée de suivi :  $9,3 \pm 2,8$  ans), soit 584 078 personnes-années. L'âge moyen au début de l'étude était de  $62,1 (\pm 6,3)$  ans.

#### Caractéristiques de la population d'étude selon l'utilisation d'AINS par voie systémique

Le niveau d'éducation, les niveaux d'exposition solaire résidentielle et le profil pigmentaire étaient similaires entre les femmes exposées (au moins un remboursement depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004) et non exposées aux AINS au cours du suivi (**Tableau 24**). Par rapport aux femmes non exposées, les femmes exposées étaient plus jeunes, avaient plus souvent un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , déclaraient plus fréquemment être ou avoir été fumeuses, et avaient plus fréquemment consulté un médecin récemment. Elles rapportaient plus fréquemment un antécédent de migraine, d'arthrite, d'arthrose et on identifiait plus fréquemment dans la base de remboursements de la MGEN une utilisation de paracétamol, de glucocorticoïdes systémiques, d'inhibiteurs de la pompe à protons et d'antiarthritiques durant le suivi.

**Tableau 24.** Caractéristiques<sup>1</sup> des participantes de l'étude selon l'exposition aux AINS à la fin du suivi, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

Caractéristiques	Non exposées aux AINS au cours du suivi n=7816	Exposées aux AINS au cours du suivi n=54 670
<b>Age au début du suivi (années) (moyenne, ET)</b>	63,7 ± 6,9	62,0 ± 6,3
<b>Année de naissance</b>		
< 1930	813 (10,4)	2788 (5,1)
1930-1934	1204 (15,4)	5631 (10,3)
1935-1939	1524 (19,5)	10 005 (18,3)
1940-1944	1813 (23,2)	13 722 (25,1)
≥ 1945	2462 (31,5)	22 524 (41,2)
<b>Niveau d'éducation</b>		
< 12 ans	836 (10,7)	5795 (10,6)
[12-14[ ans	4252 (54,4)	29 576 (54,1)
≥ 15 ans	2728 (34,9)	19 299 (35,3)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>) (moyenne, ET)</b>	23,6 ± 3,9	23,8 ± 3,8
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
< 18,5	438 (5,6)	2132 (3,9)
[18,5-22,5[	3087 (39,5)	18 916 (34,6)
[22,5-25[	1946 (24,9)	14 488 (26,5)
[25-30[	1782 (22,8)	14 378 (26,3)
≥ 30	563 (7,2)	4756 (8,7)
<b>Statut tabagique</b>		
Fumeuse actuelle	4432 (56,7)	29 084 (53,2)
Ex-fumeuse	539 (6,9)	4319 (7,9)
Jamais fumé	2845 (36,4)	21 267 (38,9)
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>) (moyenne, ET)</b>	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>) (quartiles)</b>		
< 2,4	1844 (23,6)	12 574 (23,0)
[2,4-2,5[	2048 (26,2)	14 542 (26,6)
[2,5-2,7[	1931 (24,7)	12 684 (23,2)
≥ 2,7	1993 (25,5)	14 870 (27,2)
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>) (moyenne, ET)</b>	2,6 ± 0,2	2,5 ± 0,3
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>) (quartiles)</b>		
< 2,4	1712 (21,9)	12 137 (22,2)
[2,4-2,5[	2212 (28,3)	14 816 (27,1)
[2,5-2,7[	1821 (23,3)	12 191 (22,3)
≥ 2,7	2071 (26,5)	15 526 (28,4)
<b>Couleur de peau</b>		
Albinos/laitéuse	94 (1,2)	601 (1,1)
Claire	4682 (59,9)	32 091 (58,7)
Mate	2931 (37,5)	21 267 (38,9)
Brune ou noire	109 (1,4)	711 (1,3)
<b>Couleur de cheveux</b>		



Caractéristiques	Non exposées aux AINS au cours du suivi n=7816	Exposées aux AINS au cours du suivi n=54 670
Roux	133 (1,7)	875 (1,6)
Blond	719 (9,2)	5522 (10,1)
Châtain	4760 (60,9)	33 294 (60,9)
Brun	1837 (23,5)	12 574 (23,0)
Noir	367 (4,7)	2405 (4,4)
<b>Nombre de grains de beauté</b>		
Beaucoup	774 (9,9)	5686 (10,4)
Quelques-uns	3361 (43,0)	23 891 (43,7)
Peu	2876 (36,8)	19 900 (36,4)
Aucun	805 (10,3)	5193 (9,5)
<b>Nombre de taches de rousseur</b>		
Beaucoup (toute l'année)	414 (5,3)	2679 (4,9)
Quelques-unes (plus en été)	2243 (28,7)	15 964 (29,2)
Peu (seulement en été)	1884 (24,1)	13 394 (24,5)
Aucune	3275 (41,9)	22 633 (41,4)
<b>Sensibilité de la peau au soleil</b>		
Elevée	2204 (28,2)	15 417 (28,2)
Moyenne	3846 (49,2)	27 171 (49,7)
Faible	1766 (22,6)	12 082 (22,1)
<b>Antécédents familiaux de cancer cutané (oui)</b>		
	(1,0)	(1,0)
<b>Nombre de consultations chez le médecin au cours des 6 derniers mois<sup>2</sup></b>		
0	836 (10,7)	2897 (5,3)
[1-4[	3955 (50,6)	24 602 (45,0)
≥ 4	3025 (38,7)	27 171 (49,7)
Inconnu (n)	1047	109
<b>Antécédents médicaux vie entière<sup>2</sup></b>		
Migraine (oui)	2204 (28,2)	19 080 (34,9)
Maladie de Horton (oui)	55 (0,7)	711 (1,3)
Arthrite (oui)	164 (2,1)	1859 (3,4)
Arthrose (oui)	1649 (21,1)	18 533 (33,9)
Rhumatisme (oui)	938 (12,0)	5194 (9,5)
<b>Expositions médicamenteuses au cours du suivi<sup>3</sup></b>		
Paracétamol (oui)	4244 (54,3)	39 308 (71,9)
Glucocorticoïdes par voie systémique (oui)	1923 (24,6)	19 736 (36,1)
Inhibiteurs de la pompe à protons (oui)	3048 (39,0)	30 779 (56,3)
Anti-arthritiques (oui)	1985 (25,4)	24 930 (45,6)

Abréviations: AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens; ET, écart-type.

<sup>1</sup> Caractéristiques en début de suivi, n (%), sauf mention contraire.

<sup>2</sup> A la fin du suivi.

<sup>3</sup> Au moins 2 remboursements séparés de moins de trois mois identifiés au cours du suivi.

### **Exposition aux AINS**

Parmi les femmes de l'étude, 87,5% avaient eu au moins un remboursement d'AINS durant le suivi ; 31,5% n'avaient reçu que des remboursements ponctuels, c'est-à-dire qu'elles n'avaient jamais eu deux remboursements séparés de moins de trois mois. Plus des deux tiers des participantes avaient utilisé des dérivés de l'acide propionique et près de la moitié avaient utilisé des dérivés de l'acide acétique et substances appa-

rentées ; les autres AINS les plus fréquemment utilisés étaient les coxibs, les oxicams et l'acide salicylique ou ses dérivés (Tableau 25).

**Tableau 25.** Fréquence d'exposition aux différents AINS systémiques dans la population d'étude au cours du suivi, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

Codes ATC	Molécules d'AINS : % de femmes exposées au cours du suivi	Classes d'AINS : % de femmes exposées au cours du suivi
M01AB01	Indométacine : 0,9%	
M01AB02	Sulindac : 0,4%	
M01AB05	Diclofénac : 32,7%	Dérivés de l'acide acétique et apparentés : 45,1%
M01AB08	Etodolac : 2,9%	
M01AB16	Acéclofenac : 11,8%	
M01AB55	Diclofénac en association : 9,6%	
M01AC01	Piroxicam : 31,9%	Oxicams : 37,3%
M01AC02	Ténoxycam : 4,9%	
M01AC06	Méloxicam : 5,7%	
M01AE01	Ibuprofène : 50,3%	Dérivés de l'acide propionique : 72,9%
M01AE02	Naproxène : 18,9%	
M01AE03	Kétoprofène : 37,4%	
M01AE04	Fénoprofène : 0,3%	
M01AE09	Flurbiprofène : 4,4%	
M01AE11	Acide tiaprofénique : 20,1%	
M01AE16	Alminoprofène : 0,3%	
M01AG01	Acide méfenamique : 1,3%	Fénamates : 1,3%
M01AH01	Célécoxib : 15,1%	Coxibs : 19,7%
M01AH02	Rofécoxib : 5,2%	
M01AH05	Etoricoxib : 2,6%	
N02BA01 <sup>1</sup>	Aspirine forte dose : 16,6%	Acide salicylique et dérivés : 17,3%
N02BA71 <sup>1</sup>	Aspirine forte dose associée à des psycholéptiques : 1,0%	
M01AX01	Nabumétone : 8,0%	Autres : 27,7%
M01AX02	Acide niflumique : 7,4%	
M01AX17	Nimésulide : 16,2%	
M01AX22	Morniflumate : 0,9%	

Abréviations : ATC : Anatomical Therapeutic Chemical; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

<sup>1</sup> A l'exception des médicaments contenant moins de 500 mg d'aspirine par comprimé.

### IV.3.2 AINS et risque de cancers cutanés

#### IV.3.2.1 Analyses en fonction des caractéristiques d'utilisation des AINS

L'exposition aux AINS (i.e., au moins un remboursement depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004) n'était pas associée au risque de CBC (HR = 1,09; IC = 0,97 - 1,23), ni au risque de CSC (HR = 1,03 ; IC = 0,76 - 1,39) dans les modèles ajustés uniquement sur l'âge. En revanche, cette utilisation était associée à une augmentation du risque de mélanome (HR = 1,45 ; IC = 1,13 - 1,87). Après ajustements supplémentaires sur les facteurs de risque établis de cancers cutanés (Modèle 2), les associations restaient assez similaires à celles obtenues avec les

modèles ajustés sur l'âge, avec une prise d'AINS non associée au risque de CBC (HR = 1,08 ; IC = 0,96 - 1,22) ou de CSC (HR = 1,01 ; IC = 0,75 - 1,37), mais associée au risque de mélanome (HR = 1,43; IC = 1,11 - 1,84) (**Tableau 26**). L'utilisation récurrente (i.e., au moins deux remboursements d'AINS durant une quelconque période de trois mois précédente) comme l'utilisation occasionnelle (i.e., au moins un remboursement d'AINS, et tous les remboursements séparés d'au moins trois mois) étaient associées à une même augmentation du risque de mélanome (HR = 1,44; IC = 1,10 - 1,89 et HR = 1,42; IC = 1,08 - 1,87, respectivement) (**Tableau 27**).

Il y avait peu de changements dans les estimations de la relation entre prise d'AINS et risque de mélanome, de CBC ou de CSC pour chaque ajustement supplémentaire (éducation, IMC, statut tabagique, comorbidités, nombre de consultations médicales et prise d'autres médicaments) au modèle déjà ajusté sur les facteurs de risque établis de cancers cutanés (Modèle 2) (**Tableau 26**). Les estimations de la relation entre prise d'AINS et risque de cancers cutanés ne variaient quasiment pas, par rapport à celles issues du Modèle 2, après ajustement simultané sur l'ensemble de ces facteurs (HR = 1,44 ; IC = 1,09 - 1,89 pour le mélanome ; HR = 1,10 ; IC = 0,96 – 1,25 pour le CBC et HR = 0,96 ; IC = 0,69 – 1,34 pour le CSC).

**Tableau 26.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise d'AINS et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, avec ajustements supplémentaires au Modèle 2, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

Ajustement	Mélanome HR (IC 95%)	CBC HR (IC 95%)	CSC HR (IC 95%)
Modèle 2 (M2)	1,43 (1,11 - 1,84)	1,08 (0,96 - 1,22)	1,01 (0,75 - 1,37)
M2 + indice de masse corporelle	1,42 (1,11 - 1,83)	1,11 (0,98 - 1,25)	1,03 (0,76 - 1,39)
M2 + niveau d'études	1,43 (1,12 - 1,84)	1,09 (0,96 - 1,22)	1,02 (0,75 - 1,38)
M2 + statut tabagique	1,44 (1,12 - 1,85)	1,08 (0,96 - 1,22)	1,02 (0,75 - 1,38)
M2 + nombre de visites chez le médecin	1,40 (1,07 - 1,82)	1,08 (0,95 - 1,23)	1,04 (0,75 - 1,44)
M2 + migraine	1,49 (1,15 - 1,93)	1,08 (0,95 - 1,22)	1,01 (0,75 - 1,37)
M2 + rhumatisme	1,47 (1,14 - 1,90)	1,08 (0,96 - 1,22)	1,01 (0,75 - 1,37)
M2 + arthrose	1,48 (1,15 - 1,92)	1,07 (0,94 - 1,21)	0,98 (0,72 - 1,33)
M2 + polyarthrite rhumatoïde	1,47 (1,14 - 1,90)	1,09 (0,96 - 1,23)	1,01 (0,74 - 1,36)
M2 + maladie de Horton	1,47 (1,14 - 1,90)	1,08 (0,96 - 1,22)	1,01 (0,75 - 1,37)
M2 + arthrite	1,47 (1,14 - 1,90)	1,09 (0,96 - 1,23)	1,01 (0,74 - 1,36)
M2 + spondylarthrite	1,48 (1,14 - 1,91)	1,08 (0,96 - 1,23)	1,01 (0,75 - 1,37)
M2 + tout type d'arthrite	1,47 (1,14 - 1,90)	1,09 (0,96 - 1,23)	1,00 (0,74 - 1,36)
M2 + prise d'antiarthritiques	1,42 (1,10 - 1,84)	1,08 (0,95 - 1,22)	0,93 (0,68 - 1,27)
M2 + prise de paracétamol	1,39 (1,06 - 1,80)	1,06 (0,93 - 1,20)	1,04 (0,75 - 1,42)
M2 + prise d'inhibiteurs de la pompe à protons	1,44 (1,12 - 1,86)	1,09 (0,96 - 1,23)	0,97 (0,71 - 1,32)
M2 + Prise de glucocorticoïdes	1,43 (1,11 - 1,84)	1,05 (0,93 - 1,19)	0,99 (0,73 - 1,34)

Abréviations: CBC : carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire.

A noter que les HRs pour le risque de mélanome, de CBC et de CSC associés à la prise de paracétamol (au moins un remboursement depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004) dans un modèle incluant les facteurs de risque établis de cancers cutanés ainsi que l'exposition aux AINS étaient, respectivement, de 1,05 (IC = 0,86 - 1,29), 1,01 (IC = 0,90 - 1,12), et 0,89 (IC = 0,68 - 1,17).

Parmi les utilisatrices d'AINS, aucune tendance à l'augmentation ou à la diminution des risques n'a été trouvée avec le nombre de DDDs cumulées, la durée d'utilisation, la dose moyenne journalière, ou le délai depuis la dernière utilisation (**Tableau 27**). Par ailleurs, pour le risque de mélanome, les associations différaient significativement ( $p_{\text{homogénéité}} = 0,03$ ) entre l'aspirine à forte dose (HR = 0,94 ; IC = 0,71 - 1,25, pour exposées vs. non exposées) et les autres AINS (HR = 1,43 ; IC = 1,12 - 1,83) (**Tableau 27**). Nous avons également observé une hétérogénéité statistiquement significative entre les effets estimés des différentes classes pharmacologique d'AINS concernant leur association avec le risque de CSC ( $p_{\text{homogénéité}} = 0,001$ ), avec une diminution du risque associée à la prise de dérivés de l'acide propionique comparée à la non prise (HR = 0,63; IC = 0,48 - 0,83). Le **Tableau 28** présente les associations entre les molécules d'AINS les plus utilisées dans la cohorte et les risques de cancers cutanés. Aucune molécule n'était associée significativement aux risques de cancers cutanés, à l'exception de l'ibuprofène, qui était associé à une augmentation de risque significative pour le CBC et à une diminution de risque significative pour le CSC.

**Tableau 27.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise d'AINS et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)
<b>Exposition aux AINS - 1</b>						
Jamais exposée	99	ref	478	ref	79	ref
Au moins une fois	356	<b>1,43 (1,11 - 1,84)</b>	1265	1,08 (0,96 - 1,22)	189	1,01 (0,75 - 1,37)
<b>Exposition aux AINS - 2</b>						
Jamais exposée	99	ref	478	ref	79	ref
Exposition occasionnelle <sup>3</sup>	147	<b>1,42 (1,08 - 1,87)</b>	522	1,07 (0,94 - 1,23)	93	1,19 (0,86 - 1,66)
Exposition récurrente <sup>4</sup>	209	<b>1,44 (1,10 - 1,89)</b>	743	1,09 (0,96 - 1,25)	96	0,87 (0,62 - 1,21)
<b>Nombre de DDD cumulées</b>						
Jamais exposée	99	ref	478	ref	79	ref
< 30	111	<b>1,36 (1,02 - 1,81)</b>	430	1,11 (0,97 - 1,28)	63	1,04 (0,73 - 1,48)
[30 – 75[	104	<b>1,44 (1,07 - 1,94)</b>	373	1,08 (0,93 - 1,25)	49	0,91 (0,62 - 1,34)
[75 – 150[	81	<b>1,70 (1,23 - 2,34)</b>	227	0,99 (0,84 - 1,18)	34	0,96 (0,62 - 1,48)
≥ 150	60	1,34 (0,94 - 1,91)	234	1,10 (0,92 - 1,30)	43	1,23 (0,81 - 1,87)
$P_{\text{tendance}}^5$		0,53		0,96		0,95
<b>Durée cumulée d'exposition</b>						
Jamais exposée	99	ref	478	ref	79	ref
< 2 mois	221	<b>1,42 (1,10 - 1,84)</b>	784	1,07 (0,95 - 1,22)	110	0,96 (0,70 - 1,32)
[2 - 4[ mois	77	<b>1,53 (1,10 - 2,12)</b>	273	1,15 (0,97 - 1,35)	37	1,01 (0,66 - 1,56)

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)
[4 - 8[ mois	41	1,43 (0,97 - 2,12)	131	0,97 (0,79 - 1,20)	31	1,47 (0,93 - 2,32)
≥ 8 mois	17	1,23 (0,72 - 2,11)	76	1,17 (0,91 - 1,51)	11	1,02 (0,52 - 1,98)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>5</sup>		0,75		0,98		0,91
<b>Dose moyenne journalière</b>						
Jamais exposée	99	ref	478	ref	79	ref
< 0,5 DDD	99	1,34 (0,99 - 1,81)	395	1,13 (0,98 - 1,31)	44	0,83 (0,55 - 1,23)
[0,5 - 1[ DDD	195	<b>1,50 (1,14 - 1,98)</b>	657	1,07 (0,94 - 1,23)	110	1,13 (0,81 - 1,58)
≥ 1 DDD	62	<b>1,41 (1,01 - 1,96)</b>	213	1,04 (0,88 - 1,23)	35	1,01 (0,67 - 1,54)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>5</sup>		0,67		0,20		0,50
<b>Temps depuis la dernière exposition</b>						
Jamais exposée	99	ref	478	ref	79	ref
< 1 mois	53	<b>1,61 (1,14 - 2,28)</b>	185	<b>1,20 (1,01 - 1,43)</b>	28	1,13 (0,72 - 1,76)
[1 - 12[ mois	145	1,35 (1,03 - 1,78)	530	1,05 (0,92 - 1,21)	85	1,07 (0,77 - 1,50)
[12 - 24[ mois	81	<b>1,65 (1,20 - 2,27)</b>	253	1,10 (0,93 - 1,30)	32	0,87 (0,56 - 1,35)
≥ 24 mois	77	1,26 (0,90 - 1,75)	296	1,03 (0,87 - 1,21)	44	0,92 (0,61 - 1,40)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>5</sup>		0,14		0,47		0,55
<b>Types d'AINS (exposition vs. non-exposition)<sup>6</sup></b>						
Dérivés de l'acide acétique et apparentés	141	0,99 (0,80 - 1,23)	508	0,97 (0,87 - 1,08)	86	1,20 (0,91 - 1,60)
Oxicams	138	1,04 (0,84 - 1,29)	491	1,01 (0,91 - 1,13)	78	1,13 (0,85 - 1,49)
Dérivés de l'acide propionique	260	1,12 (0,91 - 1,38)	935	1,04 (0,93 - 1,16)	115	<b>0,63 (0,48 - 0,83)</b>
Coxibs	73	1,09 (0,84 - 1,41)	259	1,05 (0,92 - 1,21)	49	1,32 (0,95 - 1,82)
Acide salicylique et dérivés (aspirine)	56	0,95 (0,71 - 1,26)	235	1,10 (0,95 - 1,26)	37	1,24 (0,87 - 1,77)
Autres AINS	105	1,23 (0,98 - 1,55)	332	1,00 (0,88 - 1,13)	45	0,89 (0,63 - 1,24)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		0,58		0,68		<b>0,001</b>
<b>Aspirine (exposition vs. non-exposition)<sup>6</sup></b>						
Aspirine forte dose	56	0,94 (0,71 - 1,25)	235	1,09 (0,95 - 1,26)	37	1,22 (0,85 - 1,73)
AINS autres qu'aspirine forte dose	350	<b>1,43 (1,12 - 1,83)</b>	1240	1,08 (0,96 - 1,22)	183	0,96 (0,71 - 1,28)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		<b>0,03</b>		0,91		0,31

Abréviations : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CBC : carcinome basocellulaire ; CSC : carcinome spinocellulaire ; DDD : defined daily dose.

<sup>1</sup> Modèle avec exposition aux AINS décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés.

<sup>2</sup> Les 188 cas de cancers cutanés de type non précisé sont exclus.

<sup>3</sup> Exposition occasionnelle = au moins un remboursement d'AINS, et remboursements d'AINS toujours séparés d'au moins 3 mois.

<sup>4</sup> Exposition récurrente = au moins deux remboursements d'AINS séparés de moins de 3 mois.

<sup>5</sup> Parmi les femmes exposées ; valeurs brutes introduites comme variables continues dans le modèle.

<sup>6</sup> Pour chaque type d'AINS, la classe de référence est composée des femmes non exposées au type d'AINS considéré ; les variables d'exposition à chaque type d'AINS sont entrées simultanément dans le modèle.

**Tableau 28.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre l'exposition (vs. la non-exposition) aux molécules d'AINS les plus utilisées et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, Modèle 2, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

Molécule	Mélanome		CBC		CSC	
	Nb de cas exposés	HR (95% CI)	Nb de cas exposés	HR (95% CI)	Nb de cas exposés	HR (95% CI)
Ibuprofène	166	1,14 (0,93 - 1,40)	620	<b>1,16 (1,04 - 1,29)</b>	66	<b>0,68 (0,50 - 0,92)</b>
Diclofénac	120	1,10 (0,88 - 1,38)	417	1,01 (0,90 - 1,13)	67	1,09 (0,81 - 1,46)
Piroxicam	121	1,12 (0,90 - 1,40)	406	0,98 (0,87 - 1,10)	62	0,99 (0,73 - 1,34)
Kétoprofène	107	0,93 (0,74 - 1,18)	380	0,89 (0,79 - 1,01)	57	0,92 (0,67 - 1,26)
AINS inhibant préférentiellement la COX-2 <sup>1</sup>	77	1,08 (0,83 - 1,39)	252	0,92 (0,80 - 1,06)	47	1,23 (0,89 - 1,72)
Coxibs	73	1,12 (0,86 - 1,45)	259	1,07 (0,93 - 1,23)	49	1,29 (0,93 - 1,79)
Aspirine	56	0,95 (0,72 - 1,27)	235	1,10 (0,95 - 1,26)	37	1,24 (0,87 - 1,77)
Autres AINS	163	0,91 (0,74 - 1,12)	626	1,00 (0,90 - 1,12)	90	0,94 (0,71 - 1,24)

Abréviations : CBC : carcinome basocellulaire; CSC : carcinome spinocellulaire

<sup>1</sup> Meloxicam, étodolac, nimésulide

#### IV.3.2.2 Analyses d'interaction

Non n'avons pas mis en évidence de facteur modificateur d'effet de la relation AINS-cancer cutané parmi les composantes du profil pigmentaire et les antécédents familiaux de cancer cutané pour le mélanome, le CBC et le CSC (**Tableau 29**). Cependant, la prise d'AINS était associée à une augmentation du risque de mélanome parmi les femmes exposées à des rayonnements UV résidentiels dans le lieu de naissance à des doses inférieures à la médiane observée dans notre population d'étude (< 2,5 kJ/m<sup>2</sup> : HR = 1,80 ; IC = 1,26 - 2,57 pour l'exposition aux AINS vs. la non exposition), mais pas parmi celles exposées à des doses UV plus élevées dans le lieu de naissance (HR = 1,12 ; IC = 0,78 - 1,60) (P interaction = 0,02). Nous avons également trouvé une interaction entre la prise d'AINS et l'exposition résidentielle aux rayonnements UV à l'inclusion pour le risque de CSC, bien que la prise d'AINS n'était significativement associée au risque de CSC dans aucune catégorie (< 2,5 kJ/m<sup>2</sup>: HR = 0,85 ; IC = 0,57 - 1,24; ≥ 2,5 kJ/m<sup>2</sup>: HR = 1,37 ; IC = 0,84 - 2,24; P<sub>interaction</sub>=0,04).

**Tableau 29.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les analyses d'interaction avec la prise d'AINS dans la relation au mélanome, au CBC et au CSC, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

	Mélanome			CBC			CSC		
	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>
<b>Couleur de peau</b>									
Laitéuse/claire	236	1,30 (0,96 - 1,75)	0,20	844	1,06 (0,91 - 1,23)	0,85	136	0,94 (0,66 - 1,32)	0,20
Mate/brune/noire	120	<b>1,81 (1,13 - 2,91)</b>		421	1,13 (0,91 - 1,40)		53	1,33 (0,71 - 2,52)	
<b>Couleur de cheveux</b>									
Blond	46	1,51 (0,74 - 3,11)	0,93	140	1,06 (0,73 - 1,54)	0,28	31	0,96 (0,47 - 1,97)	0,47
Roux	8	0,81 (0,16 - 4,12)		27	1,49 (0,64 - 3,46)		8	2,53 (0,29 - 22,4)	
Châtain	232	<b>1,40 (1,03 - 1,92)</b>		807	1,15 (0,98 - 1,34)		113	1,12 (0,74 - 1,69)	
Brun/noir	70	1,51 (0,86 - 2,63)		291	0,94 (0,75 - 1,20)		37	0,79 (0,42 - 1,48)	
<b>Nombre de grains de beauté</b>									
Beaucoup	92	1,39 (0,84 - 2,32)	0,91	168	0,98 (0,71 - 1,36)	0,35	21	0,50 (0,23 - 1,07)	0,43
Quelques-uns	160	<b>1,57 (1,07 - 2,29)</b>		567	1,07 (0,89 - 1,28)		80	0,85 (0,54 - 1,32)	
Peu	87	1,26 (0,78 - 2,05)		423	1,08 (0,87 - 1,33)		69	1,60 (0,92 - 2,80)	
Aucun	17	1,32 (0,43 - 4,09)		107	1,47 (0,96 - 2,27)		19	1,54 (0,56 - 4,24)	
<b>Nombre de taches de rousseur</b>									
Beaucoup	33	0,78 (0,37 - 1,65)	0,69	85	<b>1,70 (1,02 - 2,82)</b>	0,52	15	1,02 (0,40 - 2,61)	0,81
Quelques-unes	132	1,28 (0,85 - 1,92)		437	1,17 (0,94 - 1,44)		80	0,95 (0,60 - 1,51)	
Peu	85	<b>1,75 (1,02 - 2,99)</b>		327	1,03 (0,82 - 1,30)		45	1,27 (0,66 - 2,44)	
Aucune	106	<b>1,68 (1,05 - 2,68)</b>		416	0,97 (0,79 - 1,20)		49	0,93 (0,51 - 1,67)	
<b>Sensibilité de la peau au soleil</b>									
Elevée	121	<b>1,59 (1,01 - 2,50)</b>	0,67	406	1,01 (0,81 - 1,24)	0,25	72	0,85 (0,53 - 1,38)	0,80
Moyenne	183	1,28 (0,91 - 1,79)		653	<b>1,21 (1,02 - 1,44)</b>		91	1,23 (0,79 - 1,91)	
Faible	52	1,71 (0,86 - 3,40)		206	0,92 (0,70 - 1,22)		26	0,88 (0,40 - 1,96)	
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>)</b>									
< 2,5	208	<b>1,80 (1,26 - 2,57)</b>	0,02	619	1,04 (0,88 - 1,24)	0,19	104	0,96 (0,64 - 1,43)	0,82
≥ 2,5	148	1,12 (0,78 - 1,60)		646	1,13 (0,95 - 1,34)		85	1,12 (0,70 - 1,78)	
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>)</b>									
< 2,5	199	<b>1,57 (1,11 - 2,22)</b>	0,23	622	1,02 (0,86 - 1,20)	0,06	100	0,85 (0,57 - 1,24)	0,04
≥ 2,5	157	1,29 (0,90 - 1,86)		643	1,16 (0,97 - 1,39)		89	1,37 (0,84 - 2,24)	
<b>Antécédents familiaux de cancers cutanés</b>									
Sans	352	<b>1,42 (1,10 - 1,82)</b>	0,89	1241	1,08 (0,95 - 1,22)	0,20	182	0,98 (0,72 - 1,33)	0,30
Avec	4	-		24	2,03 (0,67 - 6,16)		7	4,79 (0,45 - 51,28)	

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire.

<sup>1</sup> Nombre de cas parmi les femmes exposées aux AINS.

<sup>2</sup> Modèle avec exposition aux AINS décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. La catégorie de référence est la non exposition aux AINS.

<sup>3</sup> P d'interaction

#### IV.3.2.3 Analyses par site et type de tumeur

Les associations ne différaient pas significativement entre les sites anatomiques du mélanome ou du CBC, bien que la prise d'AINS, comparée à la non prise, était seulement associée à un sur-risque significatif de

mélanome situé sur les membres inférieurs (HR = 1,77 ; IC = 1,13 - 2,78) (**Tableau 30**). Bien qu'il y ait une hétérogénéité pour l'association AINS-CSC (p = 0,05) entre les différents sites anatomiques du CSC, nous n'avons trouvé aucune association statistiquement significative par site. Les associations ne variaient pas significativement entre les différents sous-types histologiques du mélanome.

**Tableau 30.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre l'exposition aux AINS et les risques de cancers cutanés, selon la localisation et/ou le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

	Nombre de cas exposés aux AINS	HR <sup>1</sup> (IC 95%)
<b>Site anatomique du mélanome (nombre de cas)</b>		
Tronc (n=47)	34	1,40 (0,63 – 3,12)
Tête et cou (n=63)	46	0,98 (0,53 – 1,82)
Membres supérieurs (n=74)	57	1,25 (0,69 – 2,27)
Membres inférieurs (n=143)	112	<b>1,77 (1,13 – 2,78)</b>
<b>p d'homogénéité entre les sites de mélanome</b>		0,49
<b>Type histologique du mélanome (nombre de cas)</b>		
SSM (n=212)	163	<b>1,48 (1,02 – 2,13)</b>
NM (n=9)	8	3,63 (0,37 – 35,6)
LMM (n=58)	43	1,02 (0,54 – 1,93)
ALM (n=7)	5	1,53 (0,27 – 8,67)
Autre (n=52)	39	1,60 (0,77 – 3,34)
<b>p d'homogénéité entre les types de mélanome</b>		0,76
<b>Site anatomique du CBC (nombre de cas)</b>		
Tronc (n=180)	121	0,93 (0,64 – 1,35)
Tête et cou (n=764)	551	0,96 (0,81 – 1,14)
Membres supérieurs (n=80)	55	0,98 (0,57 – 1,68)
Membres inférieurs (n=71)	44	0,75 (0,43 – 1,29)
<b>p d'homogénéité entre les sites de CBC</b>		0,86
<b>Site anatomique du CSC (nombre de cas)</b>		
Tronc (n=12)	11	6,06 (0,75 – 48,9)
Tête et cou (n=115)	82	0,81 (0,53 – 1,25)
Membres supérieurs (n=27)	15	0,53 (0,22 – 1,25)
Membres inférieurs (n=47)	36	1,80 (0,82 – 3,92)
<b>p d'homogénéité entre les sites de CSC</b>		<b>0,049</b>

Abréviations : ALM : mélanome acrolentigineux (*acro-lentiginous melanoma*); CBC : carcinome basocellulaire ; CSC : carcinome spinocellulaire ; LMM : mélanome sur lentigo malin (*lentigo maligna melanoma*); NM : mélanome nodulaire (*nodular melanoma*); SSM : mélanome à extension superficielle (*superficial spreading melanoma*).

<sup>1</sup> Modèle à risques compétitifs, avec exposition aux AINS décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. N= 128 cas de mélanome sans information sur le site anatomique ont été exclus des analyses selon le site du mélanome; N=117 cas de mélanome sans information sur le type histologique ont été exclus des analyses selon le type de mélanome ; N= 648 cas de CBC sans information sur le site anatomique ont été exclus des analyses selon le site de CBC ; N= 67 cas de CSC sans information sur le site anatomique ont été exclus des analyses selon le site de CSC. La catégorie de référence est la non exposition aux AINS.



#### IV.3.2.4 Analyses de sensibilité

##### Variations du décalage pour l'exposition aux AINS

Lorsque nous avons appliqué un décalage de 2 ans pour l'exposition aux AINS (au lieu de 1 an), les résultats ont été légèrement modifiés. Les HRs pour le risque de mélanome, de CBC et de CSC associés à la prise d'AINS étaient, respectivement, de 1,27 (IC = 1,00 - 1,62), 1,01 (IC = 0,89 - 1,13) et 0,95 (IC = 0,70 - 1,28).

##### Exclusion des cas de cancers cutanés non confirmés par comptes rendus anatomopathologiques

Il n'y a pas eu de changements majeurs dans les résultats après exclusion des cas de cancers cutanés pour lesquels nous n'avons pas pu obtenir de documents médicaux complétant l'auto-déclaration par la participante (Tableau 31).

**Tableau 31.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre l'exposition aux AINS et les risques de cancers cutanés, en excluant les cas de cancers cutanés non confirmés, cohorte E3N (n=61 680), 2004-2014

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1</sup> (IC 95%)
<b>Exposition aux AINS - 1</b>						
Jamais exposée	80	ref	393	ref	72	ref
Au moins une fois	259	<b>1,43 (1,07 - 1,90)</b>	880	0,99 (0,86 - 1,14)	156	0,99 (0,72 - 1,36)
<b>Exposition aux AINS - 2</b>						
Jamais exposée	80	ref	393	ref	79	ref
Exposition occasionnelle <sup>2</sup>	115	<b>1,47 (1,07 - 2,00)</b>	402	1,04 (0,90 - 1,22)	82	1,20 (0,85 - 1,70)
Exposition récurrente <sup>3</sup>	144	<b>1,39 (1,02 - 1,90)</b>	478	0,94 (0,81 - 1,09)	74	0,80 (0,56 - 1,16)
<b>Nombre de DDD cumulées</b>						
Jamais exposée	80	ref	393	ref	72	ref
< 30	85	<b>1,39 (1,00 - 1,92)</b>	330	1,09 (0,93 - 1,28)	57	1,08 (0,75 - 1,56)
[30 – 75[	80	<b>1,50 (1,06 - 2,10)</b>	257	0,96 (0,81 - 1,15)	40	0,87 (0,57 - 1,32)
[75 – 150[	54	<b>1,55 (1,06 - 2,26)</b>	150	0,86 (0,70 - 1,06)	25	0,83 (0,51 - 1,36)
≥ 150	40	1,26 (0,83 - 1,91)	143	0,89 (0,72 - 1,10)	34	1,17 (0,74 - 1,85)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>4</sup>		0,30		0,18		0,83
<b>Durée cumulée d'exposition</b>						
Jamais exposée	80	ref	393	ref	72	ref
< 2 mois	167	<b>1,44 (1,08 - 1,94)</b>	566	1,00 (0,87 - 1,15)	96	0,97 (0,69 - 1,35)
[2 - 4[ mois	49	1,34 (0,91 - 1,98)	192	1,07 (0,88 - 1,30)	26	0,85 (0,52 - 1,38)
[4 - 8[ mois	31	1,52 (0,97 - 2,39)	76	0,75 (0,58 - 0,98)	26	1,49 (0,91 - 2,43)
≥ 8 mois	12	1,25 (0,66 - 2,36)	46	0,95 (0,69 - 1,31)	8	0,90 (0,42 - 1,93)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>4</sup>		0,26		0,14		0,99
<b>Dose moyenne journalière</b>						
Jamais exposée	80	ref	393	ref	72	ref
< 0,5 DDD	8	0,81 (0,39 - 1,69)	58	1,21 (0,92 - 1,61)	7	0,83 (0,38 - 1,83)
[0,5 - 1[ DDD	69	<b>1,48 (1,04 - 2,10)</b>	254	1,10 (0,93 - 1,31)	33	0,85 (0,54 - 1,32)

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1</sup> (IC 95%)
≥ 1 DDD	182	<b>1,47 (1,09 - 1,97)</b>	568	0,93 (0,80 - 1,07)	116	1,05 (0,75 - 1,47)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>4</sup>		0,69		<b>0,03</b>		0,55
<b>Temps depuis la dernière exposition</b>						
Jamais exposée	80	ref	393	ref	72	ref
< 1 mois	32	1,31 (0,86 - 2,01)	132	1,11 (0,90 - 1,36)	24	1,11 (0,69 - 1,79)
[1 – 12[ mois	112	<b>1,42 (1,04 - 1,94)</b>	371	0,96 (0,82 - 1,12)	74	1,08 (0,76 - 1,54)
[12 – 24[ mois	57	<b>1,61 (1,11 - 2,33)</b>	168	0,96 (0,79 - 1,17)	23	0,73 (0,45 - 1,21)
≥ 24 mois	58	1,37 (0,93 - 2,01)	209	0,99 (0,82 - 1,20)	35	0,89 (0,57 - 1,41)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>4</sup>		0,47		0,98		0,62
<b>Types d'AINS (exposition vs. non-exposition)<sup>5</sup></b>						
Dérivés de l'acide acétique et apparentés						
	102	1,01 (0,78 - 1,29)	324	<b>0,86 (0,75 - 0,98)</b>	66	1,11 (0,81 - 1,52)
Oxicams	101	1,06 (0,83 - 1,36)	332	0,98 (0,85 - 1,12)	62	1,10 (0,81 - 1,50)
Dérivés de l'acide propionique						
	190	1,15 (0,90 - 1,48)	644	1,01 (0,89 - 1,15)	91	<b>0,60 (0,44 - 0,81)</b>
Coxibs	49	1,01 (0,74 - 1,38)	180	1,07 (0,91 - 1,26)	39	1,28 (0,89 - 1,83)
Acide salicylique et dérivés (aspirine)						
	43	1,01 (0,73 - 1,40)	150	1,00 (0,84 - 1,19)	30	1,24 (0,84 - 1,84)
Autres AINS	74	1,19 (0,91 - 1,56)	228	1,01 (0,87 - 1,17)	36	0,89 (0,61 - 1,30)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		0,96		0,53		<b>0,02</b>
<b>Aspirine<sup>5</sup></b>						
Aspirine forte dose	43	1,01 (0,73 - 1,39)	150	0,99 (0,83 - 1,18)	30	1,20 (0,81 - 1,78)
AINS autres qu'aspirine forte dose						
	255	<b>1,44 (1,09 - 1,91)</b>	862	1,00 (0,87 - 1,14)	151	0,94 (0,69 - 1,29)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		0,11		0,94		0,33

Abréviations : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CBC : carcinome basocellulaire ; CSC : carcinome spinocellulaire ; DDD : defined daily dose.

<sup>1</sup> Modèle avec exposition aux AINS décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés.

<sup>2</sup> Exposition occasionnelle = au moins un remboursement d'AINS, et remboursements d'AINS toujours séparés d'au moins 3 mois.

<sup>3</sup> Exposition récurrente = au moins deux remboursements d'AINS séparés de moins de 3 mois.

<sup>4</sup> Parmi les femmes exposées ; valeurs brutes introduites comme variables continues dans le modèle.

<sup>5</sup> Pour chaque type d'AINS, la classe de référence est composée des femmes non exposées au type d'AINS considéré ; les variables d'exposition à chaque type d'AINS sont entrées simultanément dans le modèle.

## IV.4 Discussion

Dans cette étude de cohorte, nous avons trouvé une association positive statistiquement significative entre la prise d'AINS (hors aspirine) par voie systémique et le risque de mélanome. Bien que la prise d'AINS par voie systémique n'était pas associée globalement aux risques de CBC et de CSC, nous avons observé une variation significative entre les différentes classes pharmacologiques des AINS pour les CSC, avec une diminution du risque chez les participantes ayant été exposées aux dérivés de l'acide propionique. L'association entre la prise d'AINS par voie systémique et le risque de mélanome différait selon l'exposition résidentielle

aux rayonnements UV du lieu de naissance, avec une association plus forte chez les participantes exposées à des doses de rayonnements UV plus faibles.

#### **IV.4.1 Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et mélanome : nos résultats et la littérature**

Notre résultat d'une association positive entre prise d'AINS et risque de mélanome contraste avec les études précédentes, les méta-analyses concluant à une absence d'association ((248–250) ; cf partie « Contexte » du présent chapitre). Cependant dans la majorité de ces études, la prise d'AINS était auto-rapportée et reflétait souvent une utilisation chronique (cf. **Annexe 2**), tandis que dans notre étude, la prise d'AINS a été identifiée à l'aide d'une base de remboursements et incluait l'exposition chronique mais aussi occasionnelle. Si, comme nous l'avons observé avec nos données, il y a une association entre la prise occasionnelle d'AINS et le risque de mélanome, cela pourrait expliquer, au moins en partie, le fait que des études précédentes n'ont pas observé d'association entre prise d'AINS et risque de mélanome. En effet, inclure la prise occasionnelle dans le groupe de référence va alors sous-estimer les HRs associés à la prise d'AINS. En outre, de nombreuses études ont inclut dans la classe d'exposition aux AINS à la fois l'aspirine à dose standard et l'aspirine à faible dose dans l'étude de la relation entre AINS et risque de mélanome, ce qui pourrait expliquer l'absence d'associations entre prise d'AINS et risque de mélanome dans ces études (248,249,277,326,327). Des études utilisant des données de bases de remboursement pour caractériser l'exposition n'ont observé aucune association significative entre prise d'AINS autres que l'aspirine et le risque de mélanome ; cependant, les analyses de ces études n'étaient pas ajustées sur les facteurs de risque établis des cancers cutanés (certaines n'étudiant pas spécifiquement les cancers cutanés)(324,325). Une de ces études a également évalué s'il existait une différence d'associations entre le risque de mélanome et la prise d'aspirine à faible dose, à dose standard ou toutes doses confondues (324) ; aucune association significative n'a été observée à l'exception d'une l'association inverse entre la prise d'aspirine à faible dose pendant 3 ans et le risque de mélanome (OR ajusté = 0,54 ; IC = 0,30 – 0,99). Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que l'aspirine à faible dose inhibe l'agrégation des thrombocytes, ce qui a été lié à la cancérogenèse (263).

#### **IV.4.2 Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et carcinomes cutanés : nos résultats et la littérature**

Nos résultats d'une absence d'association entre la prise d'AINS et le risque de CBC ou de CSC contrastent avec ceux d'études précédentes ayant montré des associations inverses (250,338,339). Cependant, ils sont cohérents avec ceux d'autres études (340) ainsi qu'avec la méta-analyse la plus récente, qui a rapporté une diminution des risques de CBC et CSC associée à la prise d'AINS dans une population américaine - mais aucune association parmi les populations européennes (250). Cela pourrait être dû à des différences de caractéristiques individuelles, de climat, ou de modalités d'utilisation des AINS selon les populations étudiées. Il faut souligner que l'association inverse entre la prise d'AINS et le risque de CBC ou CSC décrite dans de précédentes études était majoritairement observée dans des populations à haut risque de cancer cutané,

comme chez les individus ayant un antécédent de kératose actinique (338,339). Bien que nous n'ayons pas trouvé d'association globale entre prise d'AINS et risque de CSC, nous avons observé un risque plus faible de CSC chez les individus ayant pris au moins une fois des dérivés d'acide propionique, tandis que d'autres études observationnelles (cas-témoins) n'ont rapporté aucune association significative entre la prise auto-déclarée de dérivés d'acide propionique et le risque de CSC (276,337).

#### **IV.4.3 Discussion et hypothèses**

L'absence de relation dose-réponse ou durée-réponse quel que soit le sous-type de cancer cutané étudié, et l'existence d'associations avec la prise occasionnelle d'AINS n'est a priori pas en faveur d'associations de nature causale. Cependant, il est peu probable que le hasard ou les biais expliquent complètement nos résultats, pour au moins trois raisons.

La première est que l'effet photosensibilisant de la plupart des AINS à l'exception de l'aspirine (26) pourrait expliquer que même des prises occasionnelles soient associées à une augmentation du risque de mélanome, puisque le risque de mélanome est connu pour être particulièrement impacté par une exposition solaire intermittente et les coups de soleil (119). Nous avons trouvé une augmentation du risque de mélanome chez les individus exposés aux AINS hors aspirine comparés aux individus n'ayant jamais pris une de ces molécules, mais pas d'augmentation du risque de mélanome avec l'aspirine, qui n'a pas de potentiel photosensibilisant (26) comme la plupart des autres AINS. Par ailleurs, nous avons observé des interactions entre la prise d'AINS et l'exposition résidentielle aux rayonnements UV pour les risques de mélanome et de CSC. Les résultats concernant le risque de mélanome n'étaient cependant pas dans le sens attendu, puisque nous avons observé un risque élevé de mélanome lié à la prise d'AINS chez les femmes ayant été exposées à un niveau de rayonnements UV dans l'enfance plus faible ; cela pourrait être expliqué par des comportements de protection vis-à-vis de l'exposition solaire plus faibles parmi ces femmes. Malheureusement, l'absence de données sur l'exposition solaire récréationnelle et sur les comportements de protection solaire nous a empêchés d'aller plus loin dans l'exploration de l'interaction entre exposition solaire et prise d'AINS, et donc du rôle du caractère photosensibilisant des AINS dans leur relation avec le risque de mélanome.

Deuxièmement, l'absence de relation dose-effet ou de durée-effet pourrait s'expliquer par l'existence de deux effets antagonistes : d'une part par les conséquences délétères des propriétés photosensibilisantes des AINS, et d'autre part par les effets « protecteurs » liés à leurs propriétés anti-inflammatoires (ou d'autres propriétés préventives vis-à-vis du cancer). Nous pouvons imaginer que les effets protecteurs ont tendance à apparaître plus progressivement, avec une prise chronique des AINS, que les conséquences délétères des propriétés photosensibilisantes des AINS, qui peuvent apparaître de façon plus aiguë.

Enfin, si nous avons pris en compte avec attention les biais potentiels lors des analyses, nous ne pouvons pas exclure l'existence de biais de confusion résiduels, bien que nous ayons pu ajuster nos analyses sur de nombreux facteurs.

#### **IV.4.4 Forces et limites**

Dans la partie « Forces et limites » du Chapitre VI (cf. **VI.2 Forces et limites**) nous discutons des forces et limites communes aux trois études de ce projet de thèse. Dans cette partie, nous discutons des forces et limites spécifiques à l'exposition étudiée.

Les individus prenant des AINS pourraient avoir une opportunité plus élevée de recevoir un diagnostic de cancer cutané dû à un nombre de consultations médicales plus important, via un biais de surveillance ; nous avons cependant vérifié que l'ajustement sur le nombre de visites chez le médecin dans les 6 derniers mois n'avait pas d'impact sur nos résultats. L'absence d'association entre le risque de mélanome et la prise de paracétamol, qui partage de nombreuses indications avec les AINS, est un argument supplémentaire appuyant le fait qu'il est peu probable l'association que nous avons observée entre exposition aux AINS et risque de mélanome soit expliquée par un biais d'indication.

La principale limite de notre étude est le fait que nous n'étions pas capables d'identifier l'automédication avec les AINS, possible pour certaines molécules telles que l'ibuprofène, l'aspirine, et le diclofenac à des doses faibles, qui peuvent être achetées sans ordonnance. Les autres AINS sont des médicaments délivrés sur prescription uniquement. Cependant, il a été estimé qu'entre 2005 et 2007, 70% des ventes d'ibuprofène étaient des ventes avec prescription et étaient remboursées, et de ce fait pouvaient être identifiées dans les bases de remboursement de soins médicaux (341).

Par ailleurs, nous n'avons pas pu identifier la prise d'AINS avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004. Ainsi, des erreurs de classification de l'exposition sont très probables, par lesquelles certaines utilisatrices d'AINS ont été classées comme n'ayant jamais pris d'AINS de façon erronée, conduisant à une dilution de l'association (si elle existe) entre prise d'AINS et risque de cancer cutané. Cette troncature à gauche enlève également de la valeur aux analyses selon la dose ou la durée cumulées car ces dernières sont très probablement souvent sous-estimées. La prise d'AINS n'étant bien souvent pas chronique, réaliser une analyse de type « *incident user design* » n'aurait pas été pertinente pour lever ce problème de troncature à gauche des données d'exposition (ainsi que détaillé dans le paragraphe **IV.2.1 Données utilisées**).

## **IV.5 Conclusion**

Dans cette étude de cohorte prospective de grande taille incluant des femmes âgées de plus de 50 ans, nous n'avons pas trouvé d'association globale entre la prise d'AINS par voie systémique et le risque de CBC ou de CSC. Cependant, nous avons observé que la prise de dérivés d'acide propionique était associée à une

diminution du risque de CSC. Nous avons également trouvé une augmentation du risque de mélanome chez les utilisatrices d'AINS.

Par ailleurs nos résultats suggèrent que l'effet net de la prise d'AINS sur le risque de cancer cutané pourrait dépendre de plusieurs facteurs, incluant le type de cancer cutané considéré, les propriétés de photosensibilisation et les propriétés préventives vis-à-vis du risque de cancer des AINS considérés, et le niveau d'exposition solaire. Tous ces facteurs pourraient expliquer la complexité des résultats observés dans cette étude et dans les études précédentes.

D'autres études prospectives de grande taille et avec une caractérisation adéquate de l'exposition aux AINS sont nécessaires afin de clarifier ces relations. Dans le cas où nos résultats d'une augmentation du risque de mélanome associée à la prise d'AINS hors aspirine étaient confirmés, une recommandation à la prudence vis-à-vis de l'exposition au soleil pourrait être formulée auprès des utilisateurs d'AINS par voie systémique, plus particulièrement les AINS autres que l'aspirine.

# Chapitre V : ANTIHYPERTENSEURS

L'article scientifique correspondant à ce travail est actuellement en cours de rédaction et sera soumis à une revue internationale à comité de lecture au cours des prochains mois.

## V.1 Contexte

Comme évoqué dans la section I.5.4, le potentiel carcinogène de certains antihypertenseurs a été mis en lumière par plusieurs études épidémiologiques. Ces médicaments pourraient notamment être associés à une augmentation du risque de cancer du rein et de cancer cutané (pour les diurétiques), et de cancer du poumon (pour les IEC et les ARAlI) (258).

Pour les cancers cutanés spécifiquement, l'hypothèse d'un effet délétère de certains antihypertenseurs est notamment appuyée par leurs propriétés photosensibilisantes (26) qui pourraient causer une altération de l'ADN et une inflammation chronique infraclinique de la peau.

La majorité des études épidémiologiques sur le sujet se sont intéressées aux relations entre certaines classes d'antihypertenseurs ou des molécules de ces classes et le risque de cancers cutanés, comme détaillé dans le tableau en **Annexe 3**, recensant les principales caractéristiques et résultats des études observationnelles ayant évalué la relation entre prise d'antihypertenseurs et risque de cancers cutanés, mélanomes, CBC et/ou CSC. En particulier, l'hydrochlorothiazide a récemment fait l'objet d'études épidémiologiques (308,342) qui ont conduit l'Agence européenne du médicament (AEM) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à émettre de nouvelles recommandations d'utilisation : les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent désormais vérifier régulièrement l'état de leur peau afin de détecter toute nouvelle lésion ou modification de lésion existante, faire examiner les lésions cutanées suspectes par leur médecin, limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV et avoir une protection adéquate en cas d'exposition solaire pour réduire les risques de cancers de la peau (343). C'est une étude danoise réalisée sur une large population qui est à l'origine de ces évaluations. Elle montrait un sur-risque de carcinomes cutanés, en particulier de CSC, avec l'utilisation d'hydrochlorothiazide ; cette étude était cependant limitée par un manque de données sur le profil pigmentaire et l'exposition aux rayonnements UV, des facteurs de risque établis pour les cancers cutanés (308).

### Meta-analyses

Une méta-analyse de Tang et collègues publiée en 2018 a étudié le lien entre prise d'antihypertenseurs et risque de mélanome pour les classes suivantes d'antihypertenseurs : diurétiques, IECs, ARAlI, ICa, et bêtabloquants (268). Elle incluait 8 études publiées entre 1996 et 2017, dont 2 études de cohorte et 6

études cas-témoins. Dans cette méta-analyse, les auteurs ont observé un risque légèrement plus élevé de mélanome chez les utilisateurs de diurétiques (OR 1,10 ; IC à 95% 1,03 - 1,17) et de bêtabloquants (OR 1,19 ; IC à 95% 1,04 - 1,37), comparés aux non-utilisateurs. En revanche, aucune association significative n'a été observée entre le risque de mélanome et la prise d'ICa (OR 1,12 ; IC à 95% 0,72 - 1,74), d'IEC (OR 1,08 ; IC à 95% 0,95 - 1,23) ou d'ARAI (OR 1,12 ; IC à 95% 0,95 - 1,31).

Une autre méta-analyse de Tang et collègues, publiée la même année, a quant à elle, exploré le lien entre la prise d'antihypertenseurs et le risque de carcinomes cutanés (269). Elle incluait 10 études, 6 études de cohorte et 4 études cas-témoins. Dans cette méta-analyse, la prise de diurétiques était significativement associée à un risque plus élevé de CBC (OR 1,10 ; IC à 95% 1,01 - 1,20) et de CSC (OR 1,40 ; IC à 95% 1,19 - 1,66), tandis que la prise de bêtabloquants ou d'ICa était associée à un risque légèrement plus élevé de CBC (OR 1,09 ; IC à 95% 1,04 - 1,15 et OR 1,15 ; IC à 95% 1,09 - 1,21, respectivement) mais non associée au risque de CSC. La prise d'IEC ou d'ARAI était associée à un risque plus faible de CBC (OR 0,53 ; IC à 95% 0,39 - 0,71) et de CSC (OR 0,58 ; IC à 95% 0,42 - 0,80) chez les personnes à haut risque de développer un carcinome cutané et les personnes ayant reçu une greffe du rein, mais pas en population générale.

Les auteurs ont mentionné que leurs deux méta-analyses souffraient d'un manque de données sur des facteurs de risque établis de cancers cutanés tels que l'ethnicité et l'exposition solaire, ou sur les doses et durées cumulées, empêchant d'effectuer une analyse dose-effet (seule une étude explorant le risque de mélanome, celle de Koomen et collègues en 2009 (344), disposait de ces données). Elles souffraient également d'un manque de données sur de potentiels facteurs de confusion tels que les comportements liés au suivi médical, notamment le nombre de visites médicales, alors que les personnes souffrant d'hypertension ont tendance à consulter d'avantage que celles ne souffrant pas de cette maladie, ce qui augmente la probabilité de diagnostic de maladie. Les auteurs ont également observé une importante hétérogénéité des résultats entre les études incluses pour l'analyse concernant les carcinomes cutanés.

Une méta-analyse de Gandini et collègues, publiée en 2018, a également permis d'agrèger les résultats de précédentes études sur le lien entre antihypertenseurs et risque de différents types de cancers cutanés pour les classes suivantes d'antihypertenseurs : diurétiques thiazidiques, IECs, ARAI, ICa, et bêtabloquants (270). Elle incluait 19 études publiées entre 1993 et 2016, dont 12 études de cohorte, 5 études cas-témoins, et 2 essais cliniques randomisés. Dans cette méta-analyse, les utilisateurs d'ICa avaient un risque légèrement plus élevé de cancers cutanés (RR 1,14, IC à 95% = 1,07 - 1,21, avec une faible hétérogénéité des résultats entre les 9 études considérées et des associations similaires entre le mélanome ou les carcinomes cutanés). Les utilisateurs de BB avaient un risque augmenté de mélanome cutané (RR 1,21, IC à 95% = 1,05-1,40) mais pas de carcinome cutané (RR 1,06, IC à 95% 0,99 - 1,13), avec un faible niveau d'hétérogénéité entre les études ( $I^2 < 50\%$ ). Il n'y avait pas d'association significative entre la prise de diurétiques thiazidiques, d'IEC ou d'ARAI et le risque de cancers cutanés, mais les résultats des études



considérées étaient hétérogènes. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas mis en évidence de biais de publication. Dans les études incluses dans la méta-analyse, un ajustement sur le profil pigmentaire et l'exposition solaire était effectué dans seulement 3 et 2 études, respectivement. La définition de l'exposition variait largement entre ces études (au moins une prescription, utilisation régulière, utilisation pendant au moins 6 mois, plus de 2 prescriptions, utilisation en début de suivi, etc. – cf. **Annexe 3**). La qualité des méthodes utilisées dans ces études était jugée bonne en général.

En conclusion, les méta-analyses récentes indiquent de façon concordante une augmentation significative du risque de mélanome associée aux diurétiques et aux bêtabloquants, et une absence d'association significative pour les IEC, les ARAll, et les ICa. Concernant le risque de carcinome cutané, aucune association significative n'est mise en évidence, sauf pour les diurétiques (Tang mais pas Gandini), les bêtabloquants (Tang mais pas Gandini) et les ICa (Tang et Gandini). Ces méta-analyses soulignent également l'hétérogénéité forte des résultats des études individuelles incluses dans chaque analyse selon les classes d'antihypertenseurs, à l'exception peut-être des analyses portant sur les BB et les ICa.

### **Etudes individuelles**

L'examen des résultats des études individuelles permet de mieux apprécier les hétérogénéités relevées par les auteurs des méta-analyses. Le lecteur peut se reporter au tableau de **l'Annexe 3** pour les détails (design et résultats) sur ces études.

Concernant le mélanome, des études observationnelles ont montré une association positive avec la prise d'antihypertenseurs (tous antihypertenseurs confondus ou avec certaines classes ou molécules d'antihypertenseurs) (205,345–349), tandis que d'autres n'ont montré aucune association statistiquement significative (203,344,350–353). La plupart de ces études s'intéressaient en particulier aux relations entre certaines sous-classes d'antihypertenseurs ou certaines molécules de ces sous-classes ayant de potentiels effets photosensibilisants. Ainsi, pour l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique, trois études dont une étude danoise en 2008 (205), une autre étude danoise en 2018 (347) et une étude espagnole en 2021 (349) ont montré une association positive statistiquement significative, mais sans tendance significative selon la dose cumulée (347), tandis qu'une autre étude n'a trouvé aucune association dans une population asiatique (353). Deux études de cohorte ont également montré des associations positives significatives entre la prise de diurétiques thiazidiques et le risque de mélanome, une américaine en 2017 et une canadienne en 2021 (346,348), tandis qu'une étude cas-témoins n'a pas retrouvé d'association significative (350). Des études ont montré de modestes associations positives ou aucune association avec le risque de mélanome pour d'autres diurétiques tels que le bendroflumethiazide, le furosémide, ou l'amiloride (203,205,347,352). Les BB étaient généralement associés à des augmentations modestes du risque de mélanome qui n'atteignaient cependant pas la significativité statistique (203,350,351), sauf dans une étude (345). Quant aux IEC, aucune des études observationnelles ayant évalué leur association avec le risque de

mélanome ne retrouvait d'association significative (203,344–347,351). Il en était de même pour les ICa (203,345,347,351). Enfin, pour les ARAII, seule une étude (347) sur quatre (344–346) rapportait une augmentation du risque de mélanome avec leur utilisation (à long-terme).

Concernant les carcinomes cutanés, parmi les études ayant étudié l'influence de la prise d'antihypertenseurs sur ces cancers sans distinguer les CBC des CSC, une étude de cohorte danoise en 2001 n'a trouvé aucune association pour les IECs (354), tandis qu'une étude Canadienne en 2021 a montré une association positive modérée pour les diurétiques thiazidiques (348) et deux études, l'une taiwanaise en 2019 (353) et l'autre espagnole en 2021 (349), ont montré des associations positives pour l'hydrochlorothiazide. Parmi les études ayant évalué séparément les risques de CBC et de CSC, certaines ont observé des associations positives avec la prise de certaines molécules ou certaines sous-classes d'antihypertenseurs: pour le CBC, il s'agissait des BB en général (345) ou du BB sotalol (203), des ICa en général (308,345) ou de l'ICa vérapamil (203), des diurétiques en général (275) ou des diurétiques de l'anse (274), des diurétiques thiazidiques (346) ou des diurétiques thiazidiques comme l'hydrochlorothiazide (308,349) ou le bendrofluméthiazide (308), des ARAII (308,345,346), et des IECs (346). Pour le CSC, il s'agissait de l'amiloride (205), du furosémide (203,308), des diurétiques en général (345) ou des diurétiques thiazidiques (346) comme le bendrofluméthiazide (352) ou l'hydrochlorothiazide (205,308,349), des IEC (346), et des ARAII (346). Seules deux de ces études avaient exploré la possibilité d'une modification d'effet par des facteurs liés au phototype ou à l'exposition solaire (274,275) : l'une d'elles a montré une modification d'effet avec la sensibilité de la peau au soleil, l'association entre prise de diurétiques de l'anse et risque de CBC étant plus marquée parmi les personnes attrapant facilement des coups de soleil (274) ; l'autre ne trouvait pas de modification d'effet par le niveau d'exposition au soleil vie entière, mais une modification d'effet liée à l'IMC, avec une absence d'association entre prise de diurétiques et risque de CBC parmi les individus de corpulence normale et une association positive parmi les individus en surpoids ou obèses (275). Par ailleurs, une étude de cohorte a observé une diminution du risque de CBC et de CSC associée à la prise d'IEC ou ARAII (355) ; cependant, il est possible que ces résultats soient biaisés car l'analyse utilisait l'information recueillie au cours du suivi pour définir le groupe d'exposition en début de suivi.

### **Objectifs**

Face aux limites des études précédentes telles que le manque de données sur les facteurs de risque établis des cancers cutanés notamment l'exposition solaire (données importantes pour l'étude de l'hypothèse de l'effet photosensibilisant de ces médicaments), le manque de données sur les durées et doses cumulées, le manque de données sur les facteurs de confusion potentiels et l'hétérogénéité importante entre les études, et étant donné la variété des antihypertenseurs à évaluer, notre travail visait à estimer l'influence de la prise d'antihypertenseurs sur le risque de cancers cutanés chez les femmes, en distinguant les mélanomes cutanés et les carcinomes cutanés. Nous avons exploré cette question dans la population de la co-

horte E3N. Nous avons également exploré l'hypothèse d'un impact du caractère potentiellement photosensibilisant des antihypertenseurs en étudiant les interactions avec l'exposition solaire et le profil pigmentaire.

## V.2 Matériel et méthodes

### V.2.1 Données utilisées

#### Exposition

Les informations détaillées sur la prise d'antihypertenseurs ont été collectées à partir de la base de données de remboursements de la MGEN (cf.II.1.2.4). Les antihypertenseurs ont été identifiés par les codes ATC comme indiqué dans le **Tableau 32**.

**Tableau 32.** Codes ATC des molécules d'antihypertenseurs considérées dans l'étude

Codes ATC	Molécules d'antihypertenseurs	Classes d'antihypertenseurs
<b>Diurétiques</b>		
C03AA03	Hydrochlorothiazide	Diurétiques thiazidiques
C03BA10	Xipamide	Apparentés aux diurétiques thiazidiques agissent au niveau du tube contourné distal
C03BA11	Indapamide	
C03BX03	Ciclétanine	Autres apparentés aux diurétiques thiazidiques agissent au niveau du tube contourné distal
C03CA01	Furosémide	Diurétiques de l'anse
C03CA02	Bumétanide	
C03CA03	Pirétanide	
C03DA01	Spironolactone	Diurétiques épargneurs de potassium
C03DA02	Potassium canrenoate	
C03DA04	Eplerenone	
C03DB01	Amiloride	Autres diurétiques épargneurs de potassium
C03EA01	Hydrochlorothiazide et diurétiques épargneurs de potassium	Associations
C03EA04	Altizide et diurétiques épargneurs de potassium	
C03EB01	Furosémide et diurétiques épargneurs de potassium	
<b>Bêtabloquants</b>		
C07AA02	Oxprénolol	Bêtabloquants non sélectifs
C07AA03	Pindolol	
C07AA05	Propranolol	
C07AA06	Timolol	
C07AA07	Sotalol	
C07AA12	Nadolol	
C07AA15	Cartéolol	

<b>Codes ATC</b>	<b>Molécules d'antihypertenseurs</b>	<b>Classes d'antihypertenseurs</b>
C07AA16	Tertatolol	
C07AB02	Métoprolol	Bêtabloquants sélectifs
C07AB03	Aténolol	
C07AB04	Acébutolol	
C07AB05	Bétaxolol	
C07AB07	Bisoprolol	
C07AB08	Céliprolol	
C07AB12	Nébivolol	
C07AG01	Labétalol	
C07AG02	Carvédilol	
C07BA02	Oxprenolol et diurétiques thiazidiques	Bêtabloquants non sélectifs avec un diurétique thiazidique
C07BB02	Métoprolol et diurétiques thiazidiques	Bêtabloquants sélectifs avec un diurétique thiazidique
C07BB03	Aténolol et diurétiques thiazidiques	
C07BB07	Bisoprolol et diurétiques thiazidiques	
C07BB12	Nébivolol et diurétiques thiazidiques	
C07CA03	Pindolol et autres diurétiques	Bêtabloquants non sélectifs et autres diurétiques
C07DA06	Timolol, diurétiques thiazidiques et autres diurétiques	Bêtabloquants non sélectifs, diurétiques thiazidiques et autres diurétiques
C07FB02	Métoprolol et félodipine	Bêtabloquants et inhibiteurs calciques
C07FB03	Aténolol et nifédipine	
<b>Inhibiteurs calciques</b>		
C08CA01	Amlodipine	Inhibiteurs calciques dérivés du dihydropyridines
C08CA02	Félodipine	
C08CA03	Isradipine	
C08CA04	Nicardipine	
C08CA05	Nifédipine	
C08CA06	Nimodipine	
C08CA08	Nitrendipine	
C08CA09	Lacidipine	
C08CA11	Manidipine	
C08CA13	Lercanidipine	
C08DA01	Vérapamil	
C08DB01	Diltiazem	Inhibiteurs calciques dérivés de la benzothiazépine
C08EA02	Bépridil	Inhibiteurs calciques non sélectifs dérivés de la phénylalkylamine
C08GA02	Amlodipine et diurétiques	Inhibiteurs calciques et diurétiques
<b>Agents agissant sur le système rénine-angiotensine</b>		

<b>Codes ATC</b>	<b>Molécules d'antihypertenseurs</b>	<b>Classes d'antihypertenseurs</b>
C09AA01	Captopril	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
C09AA02	Enalapril	
C09AA03	Lisinopril	
C09AA04	Périndopril	
C09AA05	Ramipril	
C09AA06	Quinapril	
C09AA07	Bénazépril	
C09AA08	Cilazapril	
C09AA09	Fosinopril	
C09AA10	Trandolapril	
C09AA13	Moexipril	
C09AA15	Zofénopril	
C09AA16	Imidapril	
C09BA01	Captopril et diurétiques	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétiques
C09BA02	Enalapril et diurétiques	
C09BA03	Lisinopril et diurétiques	
C09BA04	Périndopril et diurétiques	
C09BA05	Ramipril et diurétiques	
C09BA06	Quinapril et diurétiques	
C09BA07	Bénazépril et diurétiques	
C09BA09	Fosinopril et diurétiques	
C09BA15	Zofénopril diurétiques	
C09BB02	Enalapril et lercanidipine	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteurs calciques
C09BB04	Périndopril et amlodipine	
C09BB10	Trandolapril et vérapamil	
C09CA01	Losartan	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
C09CA02	Eprosartan	
C09CA03	Valsartan	
C09CA04	Irbésartan	
C09CA06	Candésartan	
C09CA07	Telmisartan	
C09CA08	Olmésartan médoxomil	
C09DA01	Losartan et diurétiques	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et diurétiques
C09DA02	Eprosartan et diurétiques	
C09DA03	Valsartan et diurétiques	
C09DA04	Irbésartan et diurétiques	
C09DA06	Candésartan et diurétiques	
C09DA07	Telmisartan et diurétiques	
C09DA08	Olmésartan médoxomil et diurétiques	
C09DB01	Valsartan et amlodipine	
C09DB02	Olmésartan médoxomil et amlodipine	
C09DB04	Telmisartan et amlodipine	
C09XA02	Aliskirène	Inhibiteurs spécifiques de la rénine
C09XA52	Aliskirène et hydrochlorothiazide	

<b>Codes ATC</b>	<b>Molécules d'antihypertenseurs</b>	<b>Classes d'antihypertenseurs</b>
C02AB02	Méthyl dopa	Sympatholytique d'action centrale
C02AC01	Clonidine	Adrénolytiques à action centrale, agonistes des récepteurs à l'imidazoline
C02AC02	Guanfacine	
C02AC05	Moxonidine	
C02AC06	Rilmendine	
C02CA01	Prazosine	
C02CA02	Indoramine	Alpha-1 bloquant vasodilatateur
C02CA06	Urapidil	
C02DC01	Minoxidil	
C02LA01	Reserpine et diurétiques	Alcaloïde et diurétiques

L'exposition aux antihypertenseurs a été définie comme le fait d'avoir eu, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2004, au moins deux remboursements d'antihypertenseurs séparés de moins de trois mois ou au moins un remboursement d'une boîte d'antihypertenseurs couvrant une utilisation pour 3 mois (c'est-à-dire une boîte contenant au moins 70 comprimés) ; lorsque le traitement du patient est stabilisé, la prescription trimestrielle du traitement est en effet routinière (307). Nous avons ensuite étudié l'exposition aux antihypertenseurs selon la durée cumulée d'utilisation, l'âge à la première utilisation, le délai depuis la première utilisation et les classes d'antihypertenseurs. La durée cumulée a été calculée en additionnant les durées d'utilisation correspondant à chaque délivrance depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004. Pour chaque boîte délivrée, la durée d'utilisation a été calculée comme la durée la plus courte entre la durée standard d'une boîte et le temps jusqu'à la délivrance suivante d'antihypertenseurs, sachant que la durée standard d'une boîte d'antihypertenseurs (en jours) a été estimée égale au nombre de comprimés qu'elle contient, car la posologie généralement recommandée est d'un comprimé par jour.

Etant donné que les femmes E3N ayant un remboursement d'antihypertenseurs entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 1<sup>er</sup> avril 2004 ont probablement commencé la prise d'antihypertenseurs avant la disponibilité des données de remboursements de la MGEN, les paramètres d'exposition de ces femmes ont été attribués à une catégorie « inconnu(e) » des variables durée, âge à la première utilisation et délai depuis la première utilisation, à moins qu'ils aient pu être assignés à la catégorie extrême supérieure (c'est-à-dire, « > x ») de la durée ou du délai depuis la première utilisation, ou à la catégorie extrême inférieure (c'est-à-dire, « < x ») pour l'âge à la première utilisation.

## **Variables d'ajustement**

Nous avons ajusté nos analyses statistiques sur les facteurs de risque connus des cancers cutanés, quel que soit leur effet confondant potentiel (profil pigmentaire, antécédents familiaux de cancers cutanés et exposition solaire résidentielle).

Les médicaments considérés comme facteurs de confusion potentiels incluaient les statines (codes ATC : C10AA), les fibrates (codes ATC : C10AB), les autres médicaments hypolipémiants (codes ATC : C10AC, C10AD, C10AX et C10BA), les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine (codes ATC : B01AC et C10BX02), les médicaments hypoglycémiant à l'exclusion des insulines (codes ATC : A10B), et les AINS (codes ATC : M01A, N02BA, et N02BG04). Les indications de ces médicaments correspondent en effet à des maladies souvent associées à l'hypertension, et ils sont donc susceptibles d'être consommés plus souvent par les utilisatrices d'antihypertenseurs que par les non-utilisatrices. Ces médicaments pourraient être associés au risque de cancers cutanés, ce qui nous a amenés à vérifier leur potentiel effet confondant dans la relation antihypertenseurs-cancer de la peau. La prise de ces médicaments ainsi que la fréquence des consultations médicales, qui constituait également un facteur de confusion potentiel, ont été identifiées à l'aide de la base de remboursements de la MGEN.

De manière similaire aux analyses précédentes (Chapitres III et IV), nous avons également considéré comme facteurs de confusion potentiels les antécédents personnels de maladies suivantes : les maladies cardiovasculaires (incluant l'artérite des membres inférieurs, l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, l'accident vasculaire cérébral et l'hypertension), le diabète et l'hypercholestérolémie. Les données concernant ces maladies ont été recueillies à l'aide des questionnaires envoyés avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et mises à jour grâce aux questionnaires envoyés en 2005, 2008 et 2011 (cf. II.1.2.1 *Données auto-rapportées*). Il est à noter que bien que l'hypertension soit une indication principale des antihypertenseurs, toutes les personnes ayant une hypertension ne prennent pas de traitement antihypertenseur : certaines personnes ont de l'hypertension l'ignorent (une étude française, en 2018, a estimé que seule 1 personne sur 2 avait connaissance de son hypertension) (356). Par ailleurs, certains patients commencent la thérapie par un régime alimentaire sans traitement médicamenteux, et d'autres ne sont pas observants, surtout quand il s'agit de traitement antihypertenseur pris en prévention primaire (357). Par ailleurs, toutes les personnes qui prennent des antihypertenseurs ne sont pas hypertendues, puisqu'il existe d'autres indications pour ces molécules. Par exemple, les bêtabloquants peuvent être prescrits pour le traitement de l'insuffisance cardiaque stable, la thyrotoxicose, les varices œsophagiennes, l'anxiété et le glaucome (358).

Enfin, l'indice de masse corporelle et le statut tabagique, le niveau d'éducation ainsi que l'activité physique (collectée en terme de nombre moyen d'heures par semaine (en été ou en hiver) consacrées à la marche,

au jardinage, au vélo et au sport ; données recueillies dans le questionnaire envoyé en 2002) ont également été considérés comme facteurs de confusion potentiels.

### **Cas de cancers cutanés**

Concernant les cas de cancers cutanés, comme précédemment, nous avons choisi d'inclure dans les analyses tous les cas auto-déclarés, même ceux pour lesquels nous n'avons pas pu obtenir d'informations complémentaires (par compte rendu anatomopathologique, autres documents médicaux ou par contact avec le médecin de la participante à l'étude), étant donné le faible taux d'auto-déclarations infirmées (cf. III.2.1).

#### **V.2.2 Population d'étude et suivi**

Nous avons exclu de notre population d'étude les participantes de la cohorte E3N n'ayant répondu à aucun questionnaire après le 1<sup>er</sup> janvier 2004 (n = 16 013), celles ayant déclaré un antécédent personnel de cancer (incluant les CBC) avant le 1<sup>er</sup> janvier 2004 (n = 11 391), celles n'étant plus couvertes par la MGEN (n = 3 808), et celles ayant des données manquantes sur l'exposition solaire résidentielle à la naissance (n = 5 297). L'échantillon final pour les analyses comprenait ainsi 62 486 femmes.

Le suivi de ces femmes a commencé au 1<sup>er</sup> janvier 2004, date de début de la base de données de remboursements de la MGEN. Les participantes étaient suivies jusqu'à la date la plus précoce entre le diagnostic d'un cancer cutané ou de tout autre cancer, la date du dernier questionnaire complété ou la date de point (le 17 novembre 2014, qui correspond à la date d'envoi du 11<sup>ème</sup> questionnaire de suivi E3N).

A noter, que nous remarquons une très légère différence dans le nombre final de la population d'étude par rapport à la première étude (étude statines-cancers cutanés) due à l'utilisation d'une base de données mise à jour au cours du projet de thèse.

#### **V.2.3 Analyses statistiques**

La stratégie d'analyse suivie dans cette étude est la même que dans les chapitres précédents : les modèles étaient ajustés sur l'âge (échelle de temps) et stratifiés sur l'année de naissance (Modèle 1), puis ajustés sur les facteurs de risque principaux des cancers cutanés (UV résidentiels à l'inclusion et à la naissance, phénotype pigmentaire et antécédents familiaux de cancer cutané) (Modèle 2). Les résultats présentés dans le texte sont ceux du Modèle 2.

Dans des modèles séparés, nous avons testé l'influence d'ajustements supplémentaires : prise d'autres traitements médicamenteux (mentionnés dans le paragraphe V.2.1 ci-dessus), antécédents personnels d'hypertension, de maladies cardiovasculaires, de diabète, et d'hypercholestérolémie, plus fréquents chez les utilisatrices d'antihypertenseurs comparées aux non utilisatrices, indice de masse corporelle (< 18,5 ;



18,5-22,4 ; 22,5-24,9 ; 25,0-29,9 ;  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>), niveau d'études (< 12, 12-14,  $\geq 15$  ans), nombre de consultations chez le médecin généraliste ou spécialiste durant les six mois précédents (0, 1-3, et > 3), statut tabagique (non fumeuses, fumeuses et ex-fumeuses), et, pour approcher l'exposition solaire récréationnelle : nombre moyen d'heures par semaine consacré à la marche en été (< 2, 2-4, 5-7,  $\geq 8$  heures) et en hiver (< 2, 2-3, 4-5,  $\geq 6$  heures), nombre moyen d'heures par semaine consacré au jardinage en été (< 2, 2-4,  $\geq 5$  heures) et en hiver (< 1,  $\geq 1$  heure), nombre moyen d'heures par semaine consacré au vélo en été (< 0,75 ;  $\geq 0,75$  heure) et en hiver (< 0,25 ;  $\geq 0,25$  heure), et nombre moyen d'heures par semaine consacré au sport en été (< 1,  $\geq 1$  heure) et en hiver (< 1,  $\geq 1$  heure).

L'exposition aux antihypertenseurs a été introduite dans les modèles à l'aide de variables dépendantes du temps : les participantes classées à la fin du suivi comme ayant été exposées aux antihypertenseurs contribuaient au suivi comme non exposées jusqu'à ce qu'elles atteignent deux remboursements d'antihypertenseurs séparés de moins de trois mois, ou un remboursement d'une boîte d'antihypertenseurs couvrant une utilisation pour 3 mois. Les autres variables étudiées comme paramètres variant dans le temps étaient : la durée d'utilisation, le délai depuis la première utilisation, et les classes d'antihypertenseurs utilisées. Les covariables telles que les autres traitements pris, le nombre de consultations chez le médecin, les comorbidités, l'IMC, le statut tabagique et le nombre moyen d'heures par semaine (en été ou en hiver) consacré à la marche, au jardinage, au vélo et au sport ont également été traitées comme des covariables variant dans le temps.

L'exposition aux antihypertenseurs ainsi que l'exposition aux autres traitements et le nombre de consultations médicales ont été artificiellement décalées d'un an afin de minimiser tout biais protopathique et d'imposer une période d'induction plausible pour un effet sur l'incidence du cancer cutané.

Afin d'explorer l'hypothèse d'une influence des propriétés photosensibilisantes de certains antihypertenseurs sur le risque de cancers cutanés, nous avons exploré une éventuelle modification d'effet des antihypertenseurs sur le risque de cancers cutanés par les facteurs liés à l'exposition solaire et au phénotype pigmentaire.

Les tests de tendance pour les paramètres d'exposition aux antihypertenseurs (durée cumulée, délai depuis la première utilisation, âge à la première utilisation) ont été réalisés parmi les femmes exposées, en utilisant une variable ordinale correspondant aux différentes catégories formées et non une variable continue correspondant aux valeurs exactes d'exposition, comme décrit précédemment (cf. **III.2.3 Analyses statistiques**).

## V.3 Résultats

### V.3.1 Analyses descriptives

#### Suivi

Parmi les 62 486 femmes incluses dans l'étude, 455 mélanomes, 1743 CBC, 268 CSC et 186 cancers cutanés de type non précisé ont été diagnostiqués sur un suivi médian de 10,9 ans, soit 584 078 personnes-années. L'âge moyen au début de l'étude était de 62,1 ( $\pm$  6,3) ans.

#### Caractéristiques de la population d'étude selon l'utilisation des antihypertenseurs

La couleur de la peau, la couleur des cheveux ainsi que le nombre de taches de rousseur étaient similaires entre les femmes exposées (au moins deux remboursements ou un remboursement d'une boîte d'antihypertenseurs couvrant une utilisation pour 3 mois depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004) et celles non exposées aux antihypertenseurs au cours du suivi (**Tableau 33**). Par rapport aux femmes non exposées, les femmes exposées étaient en revanche plus âgées, avaient un niveau d'éducation moins élevé, des niveaux d'exposition solaire résidentielle légèrement moins élevés, légèrement moins de grains de beauté, plus souvent un IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>, déclaraient légèrement moins fréquemment être ou avoir été fumeuses, et avaient plus fréquemment consulté un médecin récemment. Elles rapportaient plus fréquemment un antécédent d'hypertension, de diabète ou de maladies cardiovasculaires et on identifiait plus fréquemment dans la base de remboursements de la MGEN une utilisation d'hypolipémiants, d'hypoglycémiants et d'antiagrégants plaquettaires durant le suivi. Enfin, elles effectuaient un peu moins d'activité physique susceptible d'être réalisée en extérieur.

**Tableau 33.** Caractéristiques<sup>1</sup> des participantes de l'étude selon l'exposition aux antihypertenseurs à la fin du suivi, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

Caractéristiques	Non exposées aux antihypertenseurs au cours du suivi n=34 242	Exposées aux antihypertenseurs au cours du suivi n=28 244
<b>Age au début du suivi (années) (moyenne, ET)</b>	60,7 $\pm$ 5,7	63,7 $\pm$ 6,6
<b>Année de naissance</b>		
< 1930	1130 (3,3)	2485 (8,8)
1930-1934	2568 (7,5)	4265 (15,1)
1935-1939	5308 (15,5)	6214 (22,0)
1940-1944	8732 (25,5)	6807 (24,1)
$\geq$ 1945	16 504 (48,2)	8473 (30,0)
<b>Niveau d'éducation</b>		
< 12 ans	2979 (8,7)	3672 (13,0)
[12-14[ ans	17 669 (51,6)	16 155 (57,2)
$\geq$ 15 ans	13 594 (39,7)	8417 (29,8)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>) (moyenne, ET)</b>	23,2 $\pm$ 3,5	25,1 $\pm$ 4,5
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
< 18,5	1678 (4,9)	847 (3,0)
[18,5-22,5[	14 347 (41,9)	7513 (26,6)
[22,5-25[	9280 (27,1)	7146 (25,3)

Caractéristiques	Non exposées aux antihypertenseurs au cours du suivi n=34 242	Exposées aux antihypertenseurs au cours du suivi n=28 244
[25-30[	7430 (21,7)	8953 (31,7)
≥ 30	1507 (4,4)	3785 (13,4)
<b>Statut tabagique</b>		
Fumeuse actuelle	2979 (8,7)	1921 (6,8)
Ex-fumeuse	13 560 (39,6)	10 535 (37,3)
Jamais fumé	17 703 (51,7)	15 788 (55,9)
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>) (moyenne, ET)</b>		
	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,2
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>) (quartiles)</b>		
< 2,4	7568 (22,1)	6807 (24,1)
[2,4-2,5[	9108 (26,6)	7513 (26,6)
[2,5-2,7[	7944 (23,2)	6665 (23,6)
≥ 2,7	9622 (28,1)	7259 (25,7)
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>) (moyenne, ET)</b>		
	2,6 ± 0,3	2,5 ± 0,3
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>) (quartiles)</b>		
< 2,4	7225 (21,1)	6581 (23,3)
[2,4-2,5[	9451 (27,6)	7598 (26,9)
[2,5-2,7[	7602 (22,2)	6439 (22,8)
≥ 2,7	9964 (29,1)	7626 (27,0)
<b>Couleur de peau</b>		
Albinos/laitéuse	342 (1,0)	311 (1,1)
Claire	19 998 (58,4)	16 777 (59,4)
Mate	13 457 (39,3)	10 733 (38,0)
Brune ou noire	445 (1,3)	425 (1,5)
<b>Couleur de cheveux</b>		
Roux	548 (1,6)	452 (1,6)
Blond	3390 (9,9)	2824 (10,0)
Châtain	20 716 (60,5)	17 370 (61,5)
Brun	8047 (23,5)	6355 (22,5)
Noir	1541(4,5)	1243 (4,4)
<b>Nombre de grains de beauté</b>		
Beaucoup	3630 (10,6)	2824 (10,0)
Quelques-uns	15 135 (44,2)	12 117 (42,9)
Peu	12 464 (36,4)	10 366 (36,7)
Aucun	3013 (8,8)	2937 (10,4)
<b>Nombre de taches de rousseur</b>		
Beaucoup (toute l'année)	1712 (5,0)	1356 (4,8)
Quelques-unes (plus en été)	9999 (29,2)	8219 (29,1)
Peu (seulement en été)	8458 (24,7)	6835 (24,2)
Aucune	14 073 (41,1)	11 834 (41,9)
<b>Sensibilité de la peau au soleil</b>		
Elevée	9382 (27,4)	8247 (29,2)
Moyenne	17 361 (50,7)	13 642 (48,3)
Faible	7499 (21,9)	6355 (22,5)
<b>Antécédents familiaux de cancer cutané (oui)</b>		
	377 (1,1)	254 (0,9)
<b>Nombre de consultations chez le médecin au cours des 6 derniers mois<sup>2</sup></b>		
0	3013 (8,8)	621 (2,2)
[1-4[	16 710 (48,8)	11 241 (39,8)
≥ 4	13 457 (39,3)	16 297 (57,7)
Inconnu (n)	1062 (3,1)	85 (0,3)

Caractéristiques	Non exposées aux antihypertenseurs au cours du suivi n=34 242	Exposées aux antihypertenseurs au cours du suivi n=28 244
<b>Antécédents médicaux vie entière<sup>2</sup></b>		
Artérite des membres inférieurs (oui)	205 (0,6)	508 (1,8)
Angine de poitrine (oui)	205 (0,6)	1158 (4,1)
Accident vasculaire cérébral (oui)	616 (1,8)	1525 (5,4)
Infarctus du myocarde (oui)	34 (0,1)	565 (2,0)
Hypertension (oui)	2774 (8,1)	18 698 (66,2)
Diabète (oui)	1027 (3,0)	2768 (9,8)
Hypercholestérolémie (oui)	14 930 (43,6)	14 828 (52,5)
<b>Expositions médicamenteuses au cours du suivi<sup>3</sup></b>		
Statines (oui)	8732 (25,5)	13 472 (47,7)
Fibrates (oui)	3150 (9,2)	4547 (16,1)
Hypolipémiants autres que fibrates / statines (oui)	1370 (4,0)	2344 (8,3)
Hypoglycémiant (hors insuline) (oui)	1096 (3,2)	3333 (11,8)
Antiagrégants plaquettaires (hors héparine) (oui)	3424 (10,0)	8925 (31,6)
AINS (oui)	24 962 (72,9)	21 974 (77,8)
<b>Nombre d'heures d'activité physique par semaine (moyenne, ET)</b>		
Marche (en été)	6,2 ± 6,1	6,0 ± 5,9
Marche (en hiver)	4,4 ± 4,4	4,4 ± 4,5
Jardinage (en été)	3,4 ± 5,0	3,6 ± 5,3
Jardinage (en hiver)	1,0 ± 2,2	1,0 ± 2,3
Vélo (en été)	0,8 ± 2,3	0,7 ± 2,2
Vélo (en hiver)	0,3 ± 1,0	0,2 ± 1,0
Sport (en été)	1,7 ± 3,2	1,3 ± 2,8
Sport (en hiver)	1,4 ± 2,5	1,0 ± 2,3

Abréviations: AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; ET : écart-type.

<sup>1</sup> Caractéristiques en début de suivi, n (%), sauf mention contraire.

<sup>2</sup> A la fin du suivi.

<sup>3</sup> Au moins 2 remboursements séparés de moins de trois mois identifiés au cours du suivi.

## **Exposition aux antihypertenseurs**

Parmi les femmes de l'étude, 45,2% avaient été exposées aux antihypertenseurs durant le suivi. Environ un quart des participantes (24,2%) avaient été exposées aux diurétiques seuls ou en association, 21,5% aux bêtabloquants seuls ou en association, 13,9% aux inhibiteurs calciques seuls ou en association, 12,5% aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion seuls ou en association, 20,2% aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II seuls ou en association et 4,0% à d'autres antihypertenseurs.

### **V.3.2 Antihypertenseurs et risque de cancers cutanés**

#### ***V.3.2.1. Analyses en fonction des caractéristiques d'utilisation des antihypertenseurs***

L'exposition aux antihypertenseurs n'était pas associée significativement avec le risque de mélanome (HR = 1,14; IC = 0,93 - 1,39), de CBC (HR = 0,96; IC = 0,87 - 1,07), ou de CSC (HR = 0,98; IC = 0,76 - 1,27) dans les modèles ajustés uniquement sur l'âge, comparée à la non exposition. Après ajustement supplémentaire sur les facteurs de risque établis des cancers cutanés, les associations étaient assez similaires, l'exposition aux antihypertenseurs restant non associée au risque de mélanome (HR = 1,09; IC = 0,90 - 1,33), de CBC (HR = 0,95; IC = 0,86 - 1,06), ou de CSC (HR = 0,96; IC = 0,74 - 1,24) (**Tableau 34**). Cependant, nous avons observé une hétérogénéité statistiquement significative entre les effets estimés des différentes classes pharmacologiques d'antihypertenseurs pour le risque de CBC ( $p_{\text{homogénéité}} = 0,003$ ), avec une diminution du risque associée à la prise de diurétiques (seuls ou en association) comparée à la non prise (HR = 0,81; IC = 0,69 - 0,94) et une augmentation du risque associée à la prise de bêtabloquants (seuls ou en association) comparée à la non prise (HR = 1,25; IC = 1,10 - 1,43). Nous n'avons observé aucune association entre la prise d'hydrochlorothiazide (seul ou en association) et le risque de mélanome (HR = 0,93; IC = 0,69 - 1,26), de CBC (HR = 0,90; IC = 0,77 - 1,06), ou de CSC (HR = 0,78; IC = 0,52 - 1,17).

Parmi les utilisatrices d'antihypertenseurs, aucune tendance d'augmentation ou de diminution de risque n'a été trouvée avec la durée d'utilisation, le délai depuis la première utilisation ou l'âge à la première utilisation (**Tableau 34**). Néanmoins, par rapport aux non utilisatrices, il y avait une augmentation du risque de mélanome dans la période de moins de 4 ans suivant l'initiation d'un traitement par antihypertenseurs (HR = 1,41; IC = 1,04 - 1,91) et une augmentation du risque de mélanome chez les femmes ayant débuté l'utilisation d'antihypertenseurs à un âge supérieur ou égal à 70 ans (HR = 2,05; IC = 1,31 - 3,22).

**Tableau 34.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise d'antihypertenseurs et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

	Mélanome		CBC		CSC	
	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)	Cas	HR <sup>1,2</sup> (IC 95%)
<b>Exposition aux antihypertenseurs</b>						
Jamais exposée	278	ref	1140	ref	166	ref
Au moins une fois	177	1,09 (0,90 - 1,33)	603	0,95 (0,86 - 1,06)	102	0,96 (0,74 - 1,24)
<b>Durée cumulée d'exposition</b>						
Jamais exposée	278	ref	1140	ref	166	ref
< 3 ans	34	1,41 (0,99 - 2,02)	102	1,08 (0,88 - 1,32)	19	1,25 (0,77 - 2,02)
≥ 3 - < 5 ans	15	1,14 (0,67 - 1,92)	39	0,76 (0,55 - 1,05)	8	1,00 (0,49 - 2,06)
≥ 5 - < 8 ans	16	1,25 (0,74 - 2,09)	49	1,00 (0,75 - 1,34)	8	1,06 (0,51 - 2,20)
≥ 8 ans	19	1,05 (0,64 - 1,74)	73	0,99 (0,77 - 1,29)	19	1,46 (0,83 - 2,55)
Non connue	93	0,99 (0,78 - 1,26)	340	0,93 (0,82 - 1,06)	48	0,79 (0,57 - 1,10)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,70		0,87		0,66
<b>Temps depuis la première exposition</b>						
Jamais exposée	278	ref	1140	ref	166	ref
< 4 ans	50	<b>1,41 (1,04 - 1,91)</b>	145	1,04 (0,87 - 1,24)	28	1,27 (0,84 - 1,91)
≥ 4 - < 8 ans	22	1,06 (0,68 - 1,66)	70	0,89 (0,69 - 1,14)	14	1,18 (0,67 - 2,08)
≥ 8 ans	19	0,88 (0,52 - 1,49)	76	0,99 (0,77 - 1,27)	19	1,44 (0,82 - 2,52)
Non connu	86	1,01 (0,79 - 1,29)	312	0,93 (0,81 - 1,05)	41	0,72 (0,50 - 1,02)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,39		0,50		0,71
<b>Age à la première exposition</b>						
Jamais exposée	278	ref	1140	ref	166	ref
< 60 ans	44	1,01 (0,72 - 1,42)	149	0,97 (0,81 - 1,16)	17	0,97 (0,57 - 1,67)
≥ 60 - < 65 ans	13	0,85 (0,48 - 1,50)	63	1,03 (0,80 - 1,34)	8	1,14 (0,55 - 2,36)
≥ 65 - < 70 ans	18	1,24 (0,75 - 2,05)	69	1,17 (0,91 - 1,51)	12	1,24 (0,67 - 2,29)
≥ 70 ans	29	<b>2,05 (1,31 - 3,22)</b>	50	0,78 (0,57 - 1,06)	17	1,13 (0,65 - 1,99)
Non connu	73	1,04 (0,78 - 1,38)	272	0,91 (0,79 - 1,05)	48	0,84 (0,59 - 1,19)
<i>P</i> <sub>tendance</sub> <sup>3</sup>		0,24		0,89		0,99
<b>Classes d'antihypertenseurs (seuls ou en associations) (exposition vs. non-exposition)<sup>4</sup></b>						
Diurétiques	95	1,16 (0,88 - 1,54)	279	<b>0,81 (0,69 - 0,94)</b>	46	0,78 (0,53 - 1,15)
Bêtabloquants	86	1,12 (0,87 - 1,44)	322	<b>1,25 (1,10 - 1,43)</b>	44	0,97 (0,69 - 1,37)
Inhibiteurs calciques	45	0,99 (0,70 - 1,38)	158	1,05 (0,88 - 1,26)	27	1,01 (0,65 - 1,55)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	38	0,88 (0,62 - 1,26)	130	0,93 (0,76 - 1,12)	28	1,28 (0,83 - 1,96)
Antagonistes de l'angiotensine II	68	0,90 (0,67 - 1,21)	237	1,00 (0,85 - 1,17)	39	1,01 (0,69 - 1,48)
Autres	16	1,13 (0,67 - 1,90)	43	0,90 (0,66 - 1,24)	4	0,46 (0,17 - 1,25)
<i>P</i> <sub>homogénéité</sub>		0,83		<b>0,003</b>		0,54

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire.

<sup>1</sup> Modèle avec exposition aux antihypertenseurs décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés.

<sup>2</sup> Les 188 cas de cancers cutanés de type non précisé sont exclus.

<sup>3</sup> Parmi les femmes exposées, avec une information non manquante sur la caractéristique considérée.

<sup>4</sup> Pour chaque classe d'antihypertenseurs, la classe de référence est composée des femmes non exposées à la classe d'antihypertenseurs considérée ; les variables d'exposition à chaque classes d'antihypertenseurs sont entrées simultanément dans le modèle.

Il y avait peu de changements dans les estimations de la relation entre prise d'antihypertenseurs et risque de mélanome, de CBC ou de CSC pour chaque ajustement supplémentaire au modèle déjà ajusté sur les facteurs de risque établis de cancers cutanés (Modèle 2) (**Tableau 35**). Il y avait un risque légèrement plus élevé de mélanome associé à la prise d'antihypertenseurs après ajustement sur l'hypertension, bien que toujours non statistiquement significatif.

**Tableau 35.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre la prise d'antihypertenseurs et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, avec ajustements supplémentaires au Modèle 2, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

Ajustement	Mélanome HR (IC 95%)	CBC HR (IC 95%)	CSC HR (IC 95%)
<b>Modèle 2 (M2)</b>	<b>1,09 (0,90 – 1,33)</b>	<b>0,95 (0,86 - 1,06)</b>	<b>0,96 (0,74 - 1,24)</b>
M2 + indice de masse corporelle	1,09 (0,89 - 1,34)	1,04 (0,93 - 1,15)	1,00 (0,77 - 1,31)
M2 + niveau d'études	1,10 (0,90 - 1,34)	0,97 (0,87 - 1,07)	0,97 (0,75 - 1,26)
M2 + statut tabagique	1,09 (0,89 - 1,33)	0,95 (0,86 - 1,06)	0,96 (0,74 - 1,24)
M2 + nombre de visites chez le médecin	1,09 (0,89 - 1,33)	0,95 (0,86 - 1,06)	0,96 (0,74 - 1,25)
M2 + artérite des membres inférieurs	1,10 (0,90 - 1,34)	0,97 (0,87 - 1,07)	0,97 (0,75 - 1,26)
M2 + angine de poitrine	1,11 (0,91 - 1,35)	0,96 (0,86 - 1,06)	0,97 (0,75 - 1,26)
M2 + accident vasculaire cérébral	1,08 (0,89 - 1,32)	0,97 (0,87 - 1,08)	0,97 (0,75 - 1,26)
M2 + infarctus du myocarde	1,10 (0,90 - 1,34)	0,98 (0,86 - 1,12)	0,97 (0,75 - 1,25)
M2 + hypertension	1,23 (0,95 - 1,59)	0,98 (0,86 - 1,12)	1,05 (0,75 - 1,47)
M2 + diabète	1,10 (0,90 - 1,35)	0,99 (0,89 - 1,09)	0,98 (0,75 - 1,27)
M2 + hypercholestérolémie	1,09 (0,89 - 1,33)	0,95 (0,86 - 1,06)	0,96 (0,74 - 1,25)
M2 + prises de statines	1,11 (0,91 - 1,35)	0,98 (0,88 - 1,09)	0,97 (0,74 - 1,26)
M2 + prise de fibrates	1,08 (0,89 - 1,32)	0,96 (0,87 - 1,07)	0,96 (0,74 - 1,24)
M2 + prise d'hypolipémiants autres que fibrates / statines	1,08 (0,89 - 1,32)	0,95 (0,86 - 1,05)	0,95 (0,73 - 1,24)
M2 + prise d'hypoglycémiant (hors insuline)	1,11 (0,91 - 1,35)	0,98 (0,88 - 1,09)	0,97 (0,74 - 1,26)
M2 + prise d'antiagrégants plaquet-taires (hors héparine)	1,09 (0,89 - 1,34)	0,95 (0,86 - 1,06)	0,97 (0,75 - 1,27)
M2 + prise d'AINS	1,09 (0,90 - 1,33)	0,95 (0,86 - 1,06)	0,96 (0,74 - 1,24)
M2 + activité physique	1,09 (0,90 - 1,32)	0,96 (0,86 - 1,06)	0,96 (0,74 - 1,25)

Abréviations: AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; CBC : carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire.

### V.3.2.2 Analyses d'interaction

Nous n'avons pas trouvé d'interaction statistiquement significative entre la prise d'antihypertenseurs et le profil pigmentaire, l'exposition solaire résidentielle, ou les antécédents familiaux de cancers cutanés, pour le risque de CBC ou de CSC (**Tableau 36**). Cependant, nous avons observé des interactions significatives entre la prise d'antihypertenseurs et la couleur des cheveux ( $p_{\text{interaction}} = 0,02$ ) et le nombre de grains de beauté ( $p_{\text{interaction}} < 0,01$ ) pour le risque de mélanome : la prise d'antihypertenseurs était positivement associée au risque de mélanome parmi les femmes ayant les cheveux châtain (HR = 1,27; IC = 1,00 - 1,62) ou chez celles n'ayant pas de grains de beauté (HR = 4,27; IC = 1,51 - 12,05), mais inversement associée au risque chez les femmes ayant les cheveux blonds (HR = 0,40; IC = 0,20 - 0,78).



**Tableau 36.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les analyses d'interaction avec la prise d'antihypertenseurs dans la relation au mélanome, au CBC et au CSC, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

	Mélanome			CBC			CSC		
	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>
<b>Couleur de peau</b>									
Laitéuse/claire	117	1,05 (0,82 - 1,33)	0,41	412	0,97 (0,86 - 1,10)	0,51	75	0,94 (0,70 - 1,28)	0,74
Mate/brune/noire	60	1,19 (0,85 - 1,69)		191	0,91 (0,76 - 1,10)		27	1,03 (0,62 - 1,72)	
<b>Couleur de cheveux</b>									
Blond	12	<b>0,40 (0,20 - 0,78)</b>	0,02	59	0,77 (0,56 - 1,06)	0,52	17	0,88 (0,46 - 1,67)	0,18
Roux	4	0,72 (0,19 - 2,72)		10	0,78 (0,36 - 1,67)		4	0,62 (0,14 - 2,72)	
Châtain	125	<b>1,27 (1,00 - 1,62)</b>		392	1,01 (0,89 - 1,15)		66	1,15 (0,82 - 1,61)	
Brun/noir	36	1,18 (0,76 - 1,83)		142	0,91 (0,74 - 1,13)		15	0,62 (0,34 - 1,13)	
<b>Nombre de grains de beauté</b>									
Beaucoup	35	0,77 (0,51 - 1,16)	<0,01	66	<b>0,72 (0,53 - 0,96)</b>	0,06	12	0,77 (0,36 - 1,62)	0,24
Quelques-uns	76	1,04 (0,77 - 1,40)		268	0,94 (0,80 - 1,10)		41	0,89 (0,60 - 1,33)	
Peu	50	1,33 (0,90 - 1,97)		210	1,01 (0,84 - 1,21)		42	1,34 (0,87 - 2,07)	
Aucun	16	<b>4,27 (1,51 - 12,05)</b>		59	1,26 (0,89 - 1,79)		7	0,48 (0,19 - 1,20)	
<b>Nombre de taches de rousseur</b>									
Beaucoup	13	0,59 (0,30 - 1,17)	0,25	39	1,09 (0,73 - 1,64)	0,85	5	0,51 (0,18 - 1,39)	0,25
Quelques-unes	65	1,05 (0,76 - 1,45)		204	0,95 (0,79 - 1,13)		41	0,84 (0,56 - 1,26)	
Peu	47	<b>1,49 (1,00 - 2,24)</b>		161	0,99 (0,81 - 1,22)		26	1,24 (0,73 - 2,12)	
Aucune	52	1,09 (0,75 - 1,57)		199	0,90 (0,76 - 1,08)		30	1,10 (0,66 - 1,83)	
<b>Sensibilité de la peau au soleil</b>									
Elevée	62	1,09 (0,78 - 1,53)	0,66	194	0,89 (0,74 - 1,07)	0,60	40	0,95 (0,63 - 1,45)	0,98
Moyenne	86	1,03 (0,78 - 1,36)		307	1,02 (0,88 - 1,18)		47	0,95 (0,65 - 1,39)	
Faible	29	1,41 (0,84 - 2,36)		102	0,90 (0,70 - 1,15)		15	0,99 (0,50 - 1,98)	
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>)</b>									
< 2,5	104	1,13 (0,87 - 1,47)	0,44	313	0,98 (0,84 - 1,13)	0,60	64	1,08 (0,77 - 1,52)	0,11
≥ 2,5	73	1,04 (0,77 - 1,41)		290	0,93 (0,80 - 1,08)		38	0,82 (0,55 - 1,24)	
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>)</b>									
< 2,5	99	1,12 (0,86 - 1,46)	0,75	320	1,02 (0,88 - 1,18)	0,35	56	0,86 (0,61 - 1,21)	0,47
≥ 2,5	78	1,05 (0,78 - 1,41)		283	0,89 (0,76 - 1,03)		46	1,11 (0,75 - 1,64)	
<b>Antécédents familiaux de cancers cutanés</b>									
Sans	175	1,08 (0,89 - 1,32)	0,84	593	0,95 (0,86 - 1,05)	0,73	101	0,99 (0,76 - 1,29)	0,22
Avec	2	6,94 (0,53 - 91,25)		10	1,16 (0,52 - 2,59)		1	0,07 (0,01 - 1,11)	

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire.

<sup>1</sup> Nombre de cas parmi les femmes exposées aux antihypertenseurs.

<sup>2</sup> Modèle avec exposition aux antihypertenseurs décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. La catégorie de référence est la non exposition aux antihypertenseurs.

<sup>3</sup> P d'interaction

### V.3.2.3 Analyses par site et type de tumeur

Les associations ne différaient pas significativement entre les sites anatomiques de mélanome ou de CBC, bien que la prise d'antihypertenseurs, comparée à la non prise, était associée à un sur-risque significatif de

mélanome situé sur le tronc (HR = 1,88; IC = 1,02 - 3,46) (**Tableau 37**). Nous avons détecté une hétérogénéité statistiquement significative pour l'association antihypertenseurs-CSC entre les différents sites anatomiques du CSC ( $p_{\text{homogénéité}} = 0,01$ ), avec une association positive et significative pour les CSC situés sur le tronc (HR = 4,39; IC = 1,23 - 15,67) et une association inverse significative pour les CSC situés sur les membres supérieurs (HR = 0,20; IC = 0,06 - 0,68). Cependant, l'intervalle de confiance à 95% pour chacune de ces associations était large, ce qui reflète une imprécision due au faible nombre de cas situés sur ces 2 sites. Par ailleurs, les associations ne variaient pas significativement entre les différents sous-types histologiques du mélanome.

**Tableau 37.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour les associations entre l'exposition aux antihypertenseurs et les risques de cancers cutanés, selon la localisation et/ou le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

	Nombre de cas exposés aux antihypertenseurs	HR <sup>1</sup> (IC 95%)
<b>Site anatomique du mélanome (nombre de cas)</b>		
Tronc (n=47)	21	<b>1,88 (1,02 - 3,46)</b>
Tête et cou (n=63)	32	1,62 (0,97 - 2,72)
Membres supérieurs (n=74)	25	0,92 (0,56 - 1,51)
Membres inférieurs (n=143)	44	0,84 (0,58 - 1,21)
<b>p d'homogénéité entre les sites de mélanome</b>		<b>0,052</b>
<b>Type histologique du mélanome (nombre de cas)</b>		
SSM (n=212)	73	1,01 (0,75 - 1,36)
NM (n=9)	3	0,78 (0,19 - 3,19)
LMM (n=58)	27	1,36 (0,79 - 2,33)
ALM (n=7)	2	0,91 (0,17 - 5,02)
Autre (n=52)	21	1,20 (0,68 - 2,15)
<b>p d'homogénéité entre les types de mélanome</b>		<b>0,87</b>
<b>Site anatomique du CBC (nombre de cas)</b>		
Tronc (n=184)	61	1,00 (0,72 - 1,38)
Tête et cou (n=775)	267	1,01 (0,87 - 1,19)
Membres supérieurs (n=83)	22	0,72 (0,43 - 1,20)
Membres inférieurs (n=72)	24	1,03 (0,61 - 1,72)
<b>p d'homogénéité entre les sites de CBC</b>		<b>0,66</b>
<b>Site anatomique du CSC (nombre de cas)</b>		
Tronc (n=13)	8	<b>4,39 (1,23 - 15,67)</b>
Tête et cou (n=128)	48	1,14 (0,77 - 1,69)
Membres supérieurs (n=31)	3	<b>0,20 (0,06 - 0,68)</b>
Membres inférieurs (n=53)	15	0,80 (0,42 - 1,52)
<b>p d'homogénéité entre les sites de CSC</b>		<b>0,01</b>

Abréviations : ALM : mélanome acrolentigineux (*acro-lentiginous melanoma*); CBC : carcinome basocellulaire ; CSC : carcinome spinocellulaire ; LMM : mélanome sur lentigo malin (*lentigo maligna melanoma*); NM : mélanome nodulaire (*nodular melanoma*); SSM : mélanome à extension superficielle (*superficial spreading melanoma*).

<sup>1</sup> Modèle à risques compétitifs, avec exposition aux antihypertenseurs décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. N= 128 cas de mélanome sans information sur le site anatomique ont été

exclus des analyses selon le site du mélanome; N=117 cas de mélanome sans information sur le type histologique ont été exclus des analyses selon le type de mélanome ; N= 629 cas de CBC sans information sur le site anatomique ont été exclus des analyses selon le site de CBC ; N= 43 cas de CSC sans information sur le site anatomique ont été exclus des analyses selon le site de CSC. La catégorie de référence est la non exposition aux antihypertenseurs.

#### **V.3.2.4 Analyses complémentaires**

Pour mieux comprendre le risque plus élevé de mélanome associé à la prise d'antihypertenseurs parmi les femmes ayant les cheveux châtain ainsi que le risque plus faible parmi les femmes ayant les cheveux blonds, nous avons estimé les associations entre les risques de cancers de la peau et les différentes classes d'antihypertenseurs dans deux strates de couleur de cheveux (**Tableau 38**).

Aucune association statistiquement significative n'a été observée concernant le risque de mélanome, bien qu'une différence significative d'association entre l'utilisation de diurétiques et le risque de mélanome ait été observée entre les femmes ayant des cheveux blonds ou roux et les femmes ayant des cheveux châtain ( $p_{\text{homogénéité}} = 0,03$ ).

En ce qui concerne le CBC, il y avait une variation significative des risques associés aux différentes classes d'antihypertenseurs parmi les femmes ayant les cheveux châtain, bruns ou noirs ( $p_{\text{homogénéité}} = 0,03$ ), avec une augmentation du risque de CBC chez les utilisatrices de bêtabloquants comparées aux non utilisatrices (HR = 1,24; IC = 1,08 - 1,42) mais une diminution du risque à la limite de la significativité statistique chez les utilisatrices de diurétiques (HR = 0,85 ; IC = 0,72 – 1,00) (**Tableau 38**).

Concernant les CSC, la prise de diurétiques était associée à une augmentation du risque chez les femmes ayant les cheveux blonds ou roux (HR = 2,30; IC = 1,10 - 4,83), tandis qu'elle était associée à une diminution du risque chez les femmes ayant les cheveux châtain, bruns ou noirs (HR = 0,56; IC = 0,36 - 0,89) avec une variation significative entre les 2 strates de couleur de cheveux ( $p_{\text{homogénéité}} = 0,001$ ) (**Tableau 38**).

**Tableau 38.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% associés à l'exposition aux différentes classes d'antihypertenseurs (seuls ou en associations) vs. la non exposition pour le risque de mélanome, de CBC et de CSC dans les différentes strates de couleur de cheveux, cohorte E3N (n=62 486), 2004-2014

Couleur de cheveux	Blonds/Roux		Châtain/Brun/Noir		$P_{\text{homogénéité}}^3$
	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	
<b>Mélanome</b>					
Diurétiques	7	0,46 (0,18 - 1,15)	88	1,31 (0,97 - 1,77)	<b>0,03</b>
Bêtabloquants	8	0,74 (0,34 - 1,62)	78	1,18 (0,90 - 1,55)	0,27
Inhibiteurs calciques	8	1,47 (0,64 - 3,38)	37	0,92 (0,63 - 1,33)	0,31
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	5	1,05 (0,39 - 2,83)	33	0,87 (0,59 - 1,28)	0,73
Antagonistes de l'angiotensine II	9	0,98 (0,44 - 2,20)	59	0,88 (0,64 - 1,21)	0,82
Autres	1	0,53 (0,07 - 4,02)	15	1,23 (0,72 - 2,11)	0,43
$P_{\text{homogénéité}}^4$		0,68		0,45	
<b>CBC</b>					
Diurétiques	25	<b>0,53 (0,33 - 0,87)</b>	254	0,85 (0,72 - 1,00)	0,08
Bêtabloquants	40	1,40 (0,97 - 2,01)	282	<b>1,24 (1,08 - 1,42)</b>	0,54
Inhibiteurs calciques	18	0,95 (0,56 - 1,60)	140	1,06 (0,88 - 1,29)	0,68
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	15	0,97 (0,55 - 1,70)	115	0,92 (0,75 - 1,13)	0,88
Antagonistes de l'angiotensine II	23	0,79 (0,49 - 1,27)	214	1,03 (0,87 - 1,21)	0,30
Autres	7	1,37 (0,62 - 3,00)	36	0,85 (0,60 - 1,19)	0,27
$P_{\text{homogénéité}}^4$		0,08		<b>0,03</b>	
<b>CSC</b>					
Diurétiques	15	<b>2,30 (1,10 - 4,83)</b>	31	<b>0,56 (0,36 - 0,89)</b>	<b>0,001</b>
Bêtabloquants	9	0,80 (0,37 - 1,73)	35	1,01 (0,69 - 1,48)	0,60
Inhibiteurs calciques	3	0,39 (0,12 - 1,32)	24	1,22 (0,76 - 1,95)	0,09
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	5	0,79 (0,29 - 2,13)	23	1,42 (0,88 - 2,27)	0,29
Antagonistes de l'angiotensine II	7	0,59 (0,25 - 1,44)	32	1,16 (0,76 - 1,77)	0,19
Autres	0	—	4	0,61 (0,22 - 1,68)	0,99
$P_{\text{homogénéité}}^4$		0,06		0,11	

Abréviations : CBC: carcinome basocellulaire; CSC: carcinome spinocellulaire.

<sup>1</sup> Nombre de cas parmi les femmes exposées aux antihypertenseurs.

<sup>2</sup> Modèle avec exposition aux antihypertenseurs décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. La catégorie de référence est la non exposition aux antihypertenseurs. A noter que pour chaque classe d'antihypertenseurs, la classe de référence est composée des femmes non exposées à la classe d'antihypertenseurs considérée ; les variables d'exposition à chaque classes d'antihypertenseurs sont entrées simultanément dans le modèle.

<sup>3</sup> P d'homogénéité des HR entre les strates de la couleur de cheveux.

<sup>4</sup> P d'homogénéité des HR associés aux différentes classes d'antihypertenseurs.

## V.4 Discussion

Dans cette étude de cohorte, nous n'avons pas trouvé d'association statistiquement significative entre la prise d'antihypertenseurs (tous types confondus) et le risque global de mélanome, de CBC ou de CSC. Cependant, nous avons observé une association inverse statistiquement significative entre prise de diurétiques et risque de CBC et une association positive entre prise de bêtabloquants et risque de CBC, avec une variation statistiquement significative entre les différentes sous-classes d'antihypertenseurs. Nous avons également observé une interaction significative avec la couleur des cheveux et le nombre de grains de beauté pour le risque de mélanome, avec une association positive entre prise d'antihypertenseurs et risque de mélanome chez les femmes ayant des cheveux châtain ou aucun grain de beauté, des femmes ayant donc un profil moins à risque de développer un mélanome, et une association inverse chez les femmes ayant des cheveux blonds.

### V.4.1 Prise d'antihypertenseurs et mélanome : nos résultats et la littérature

L'absence d'association que nous avons observée globalement entre prise d'antihypertenseurs (tous types confondus) et risque de mélanome est cohérente avec les résultats d'une étude cas-témoins, en 1996, rapportant une absence d'association chez les femmes (350). Il est à noter qu'une grande partie des études ont évalué des classes d'antihypertenseurs spécifiques, et non pas la prise globale d'antihypertenseurs.

L'absence d'association pour les différentes classes d'antihypertenseurs est également cohérente avec les résultats observés dans des études cas-témoins en ce qui concerne les IEC (351), les ICa (351), les bêtabloquants (351), ou le bendrofluméthiazide (352), mais également dans 4 études cas-témoins nichées rapportant une absence d'association significative avec les IEC (344,345,347), les ARaII (344,345), les ICa (345,347), les diurétiques (345), le diurétique furosémide ou le bendrofluméthiazide (205), et dans deux enquêtes de cohorte rapportant une absence d'association significative pour les diurétiques (203), les bêtabloquants (203), les IEC (203,346), les ICa (203), et les ARaII (346). Dans une étude seulement, une association positive significative a été observée entre la prise de bêtabloquants et le risque de mélanome (OR = 1,15; IC = 1,01 - 1,30) (345), et dans une autre entre l'utilisation à long-terme d'ARaII et le risque de mélanome (OR = 1,18 [1,07-1,29]) (347). Pour les diurétiques en revanche, les études montrant une augmentation du risque de mélanome associée à leur utilisation sont plus nombreuses : pour l'hydrochlorothiazide spécifiquement (205,347,349), les sulfonamides (345), les diurétiques thiazidiques (346,348), ou le bendrofluméthiazide (347). Cependant, dans une étude Taïwanaise, l'exposition à l'hydrochlorothiazide était associée à une diminution significative du risque de mélanome (OR = 0,90 ; IC= 0,82-0,99) (353). Nous n'avons pas pu étudier le risque de développer un mélanome selon les différentes molécules d'antihypertenseurs, notamment les molécules de diurétiques, par manque de puissance statistique. Cependant, nous prévoyons de le faire pour les molécules les plus utilisées.

Nous avons observé une interaction significative entre la prise d'antihypertenseurs et la couleur des cheveux et le nombre de grains de beauté pour le risque de mélanome. Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué le rôle potentiel de modificateur d'effet des caractéristiques pigmentaires dans les liens entre antihypertenseurs et risque de mélanome.

#### **V.4.2 Prise d'antihypertenseurs et carcinomes cutanés : nos résultats et la littérature**

Nos résultats d'une absence d'association entre prise d'antihypertenseurs (tous types confondus) et risque de CBC ou de CSC sont cohérents avec ceux d'une étude de cohorte de 2001 n'ayant pas trouvé d'association entre prise d'antihypertenseurs et risque de carcinomes cutanés (ratio d'incidence standardisé : RSI = 1,0; IC = 0,9 - 1,2) (354). Comme pour le mélanome, il faut cependant noter qu'une grande partie des études ont évalué des classes d'antihypertenseurs spécifiques, et non la prise globale d'antihypertenseurs.

Notre résultat d'une augmentation de risque de CBC associée à la prise de bêtabloquants n'est pas en accord avec les résultats de la méta-analyse de Gandini et collègues, qui suggère que les bêtabloquants ne sont pas associés au risque de carcinome cutané (RR = 1,06, IC à 95% = 0,99 – 1,13) (270). En revanche, notre résultat est cohérent avec les résultats de la méta-analyse de Tang et collègues, qui observe un risque plus élevé de CBC associé à la prise de bêtabloquants (OR = 1,09 ; IC à 95% = 1,04 – 1,15) (269) et les résultats de 2 études individuelles, une étude de cohorte étudiant deux molécules de bêtabloquants (pour l'aténolol : RR = 1,0; IC = 1,0 - 1,1, pour le sotalol : RR = 1,2 ; IC = 1,2 – 1,3) (203) et une étude cas-témoins nichée ayant trouvé une association positive et significative entre la prise de bêtabloquants et le risque de CBC (OR = 1,09 ; IC = 1,04 - 1,15) (345).

Concernant notre résultat montrant une diminution du risque de CBC associée à la prise de diurétiques, il est en contradiction avec les résultats d'études montrant une association positive et significative avec la prise de diurétiques (275), de diurétiques de l'anse (274) et de diurétiques thiazidiques, notamment l'hydrochlorothiazide (308,346,349). D'autres études n'ont cependant pas mis en évidence d'associations significatives entre la prise de diurétiques et le risque de CBC (203,205,345,352,355). Enfin, une étude cas-témoins récente a montré une association inverse entre la prise d'une molécule faisant partie des diurétiques de l'anse, le furosémide, et le risque de CBC (OR = 0,94 ; IC = 0,92 – 0,97) (308). La méta-analyse de Gandini et collègues soulignait d'ailleurs l'hétérogénéité des résultats des études quant à l'association entre diurétiques thiazidiques et risque de carcinomes cutanés (270).

Nous n'avons pas observé d'associations significatives entre les différentes classes d'antihypertenseurs et le risque de CSC, ce qui est en accord avec les résultats d'une seule étude (202), les autres rapportant généralement des associations positives avec au moins une des classes d'antihypertenseurs évaluées, le plus souvent des diurétiques (203,205,308,345,349,352), et, dans une étude seulement, les IEC et les ARAII

(346). Une étude a trouvé une association inverse entre la prise d'IEC ou d'ARAII et le risque de CSC (RR = 0,61 ; IC = 0,48 - 0,78) (355), mais ce résultat est certainement biaisé car les auteurs ont utilisé l'information recueillie en cours de suivi afin de définir le groupe d'exposés en début de suivi. Enfin, de manière intéressante, une étude de cohorte en 2018 a observé une augmentation du risque de CSC associée à la prise d'antihypertenseurs photosensibilisants (HR = 1,17 ; IC = 1,07 - 1,28) et aucune association avec les antihypertenseurs non photosensibilisants (HR = 0,99 ; IC = 0,91 - 1,07), bien que l'hétérogénéité potentielle de ces associations n'ait pas été formellement testée (359).

Dans notre analyse complémentaire, nous avons trouvé une interaction marquée entre la prise de diurétiques et la couleur des cheveux vis-à-vis du risque de CSC, avec une augmentation du risque associée à la prise de diurétiques parmi les femmes aux cheveux blonds/roux (HR = 2,30 ; IC 1,10-4,83) et une diminution parmi les femmes aux cheveux châtain/brun/noir (HR = 0,65 ; IC 0,36-0,89). Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué le rôle de modificateur d'effet des caractéristiques pigmentaires dans les associations entre diurétiques et risque de CSC.

#### **V.4.3 Interprétation et hypothèses mécanistiques**

L'hypothèse d'un effet délétère de certains antihypertenseurs sur le risque de cancers cutanés est principalement appuyée par le fait que plusieurs des molécules d'antihypertenseurs ont des propriétés photosensibilisantes (26), pouvant causer une altération de l'ADN et une inflammation chronique infraclinique de la peau (258), plus probablement chez les personnes utilisant ces molécules sur le long terme. Les différences d'associations entre la prise de différentes classes d'antihypertenseurs et le risque de cancers cutanés pourraient potentiellement s'expliquer par des différences en termes de longueur d'onde d'absorbance maximale (360), des différences de doses recommandées, des différences de métabolisme (par exemple une demi-vie différente selon la molécule), et la possibilité que les effets photosensibilisants de certains antihypertenseurs pourraient être contrebalancés par différents mécanismes exerçant des activités anticancéreuses, comme l'inhibition de l'angiogenèse et de l'invasion tumorale par les IEC et les ARAII (361).

Récemment, des études ont suggéré que le spironolactone, un diurétique épargneur de potassium, pourrait exercer des effets anticancéreux en supprimant la réparation des dommages à l'ADN (362,363). Ceci pourrait également expliquer notre résultat de risque plus faible de CBC associé à la prise de diurétiques. Notre étude montre un risque plus élevé de CBC avec la prise de bêtabloquants. Une méta-analyse récente (Tang et collègue, 2018) suggère également un risque plus élevé de CBC associé à cette exposition médicamenteuse, qui pourrait s'expliquer par le caractère photosensibilisant de certaines molécules de cette classe d'antihypertenseurs (269).

Nos résultats suggèrent une différence d'association entre la prise de diurétiques et les risques de

mélanome et de CSC selon la couleur des cheveux. Cela pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats entre les études évaluant les relations diurétiques-cancer de la peau incluses dans les méta-analyses de Tang (268,269) et de Gandini (270).

#### **V.4.4 Forces et limites**

Dans la partie « Forces et limites » du Chapitre VI (cf. **VI.2 Forces et limites**) nous discutons des forces et limites communes aux trois études de ce projet de thèse. Dans cette partie, nous discutons des forces et limites spécifiques à l'exposition étudiée.

En France, comme les statines, les antihypertenseurs sont des médicaments à prescription obligatoire remboursés par l'assurance maladie, ce qui laisse espérer une identification quasiment exhaustive des boîtes d'antihypertenseurs délivrées aux participantes de la cohorte. Il reste néanmoins possible que certaines femmes n'aient pas consommé tous les médicaments qui leur ont été délivrés.

Par ailleurs, malgré l'absence d'information sur l'exposition aux antihypertenseurs avant 2004, il est raisonnable de penser que peu de femmes ont été classées à tort comme non exposées aux antihypertenseurs alors qu'elles auraient été exposées avant 2004, la prise d'antihypertenseurs étant généralement chronique.

Enfin, nous prévoyons de réitérer nos analyses (notamment selon la durée cumulée, l'âge à la première exposition, le délai depuis la 1<sup>ère</sup> utilisation, et dans les différentes strates de facteurs de risques de cancers cutanés) spécifiquement pour les molécules les plus utilisées, et pour les principales combinaisons (association de 2 ou 3 classes thérapeutiques) possibles dans le traitement de l'hypertension.

## **V.5 Conclusion**

Dans cette étude de cohorte prospective de grande taille incluant des femmes âgées de plus de 50 ans, nous n'avons pas trouvé d'association globale entre la prise d'antihypertenseurs et le risque de différents types de cancers cutanés. Cependant, nous avons observé que la prise de diurétiques était associée à une diminution du risque de CBC, tandis que la prise de bêtabloquants était associée à une augmentation du risque de CBC. Nous avons également trouvé une modification d'effet de la prise d'antihypertenseurs sur le risque de mélanome liée à la couleur des cheveux et au nombre de grains de beauté, suggérant un surrisque de mélanome associé à la prise d'antihypertenseurs chez les personnes ayant un profil à risque plus faible de cancers cutanés, qui pourrait potentiellement s'expliquer par des comportements plus à risque vis-à-vis de l'exposition aux rayonnements UV chez ces personnes.

D'autres études prospectives de grande taille étudiant, pour différentes classes ou molécules d'antihypertenseurs, l'effet de la durée et de la dose cumulée sur le risque des différents cancers cutanés,



et les interactions possibles avec l'exposition solaire (résidentielle et récréationnelle) ainsi que le profil pigmentaire sont nécessaires afin de clarifier ces relations. Dans le cas où nos résultats d'une augmentation du risque de CBC associée à la prise de bêtabloquants étaient confirmés, une recommandation à la prudence vis-à-vis de l'exposition au soleil pourrait être formulée auprès des utilisateurs de cette classe d'antihypertenseurs.

# Chapitre VI : SYNTHÈSE ET CONCLUSION

## VI.1 Synthèse des résultats et discussion

Ce travail de thèse avait pour objectif d'étudier les relations entre l'exposition à certains médicaments fréquemment utilisés dans la population – statines, AINS et antihypertenseurs – et le risque de cancers cutanés chez les femmes à partir des données de la cohorte prospective E3N. Cette section résume les principaux résultats obtenus et en propose une discussion générale.

### VI.1.1 Statines et cancers cutanés

Dans la cohorte E3N, la prise de statines n'était pas globalement associée à un sur-risque de mélanome, ce qui est cohérent avec les résultats d'une grande partie des études observationnelles retrouvées dans la littérature et de la méta-analyse la plus récente sur le sujet. Cependant, nous avons observé des résultats suggérant un sur-risque de mélanome associé à la prise de statines chez les femmes exposées à des doses plus élevées de rayonnement UV résidentiel à l'inclusion dans la cohorte, et parmi les femmes ayant une peau laiteuse/claire. Par ailleurs, nous avons observé une association inverse entre la prise de statines et le risque de CBC ; cependant nous n'avons pas trouvé de relation dose-effet statistiquement significative. En revanche, la prise de statines n'était pas globalement associée au risque de CSC. Quel que soit l'événement étudié, il n'y avait pas d'hétérogénéité d'effet estimé entre les différentes molécules de statines, ni entre les statines lipophiles et hydrophiles.

### VI.1.2 AINS systémiques et cancers cutanés

Nous avons observé un sur-risque de mélanome associé à la prise d'AINS systémiques, toutefois sans relation dose-effet. Seuls les AINS hors aspirine étaient associés à un risque plus élevé, avec une hétérogénéité statistiquement significative entre les effets estimés de l'aspirine et ceux des autres AINS. Toujours concernant le risque de mélanome, nous avons trouvé une interaction significative entre l'exposition aux rayonnements UV résidentiels du département de naissance et la prise d'AINS, avec une augmentation du risque associée à la prise d'AINS plus marquée chez les femmes ayant été exposées à des doses de rayonnements UV plus faibles que la médiane. La prise d'AINS systémiques n'était pas globalement associée au risque de CBC ou de CSC. Cependant, la prise d'AINS dérivés de l'acide propionique était inversement associée au risque de CSC.

### VI.1.3 Antihypertenseurs et cancers cutanés

Nous n'avons observé aucune association globale entre prise d'antihypertenseurs et risque de cancer cutané, quel que soit le type de tumeur. En revanche, il y avait une hétérogénéité statistiquement significative entre les différentes classes d'antihypertenseurs et le risque de CBC, avec un risque plus élevé

associé à la prise de bêtabloquants et un risque plus faible associé à la prise de diurétiques. Concernant le risque de mélanome, nous avons trouvé une interaction entre la couleur des cheveux ou le nombre de grains de beauté et la prise d'antihypertenseurs, avec un risque plus élevé de mélanome associé à la prise d'antihypertenseurs chez les femmes ayant des cheveux châtain et chez les femmes n'ayant aucun grain de beauté. En revanche, nous n'avons trouvé aucune interaction entre l'exposition solaire ou le profil pigmentaire et la prise d'antihypertenseurs pour les risques de CBC ou de CSC.

Les associations statistiquement significatives mises en évidence dans ce travail de thèse sont synthétisées dans le **Tableau 39**.

**Tableau 39.** Associations statistiquement significatives mises en évidence dans les 3 études explorant l'association entre la prise de statines, d'AINS ou d'antihypertenseurs et le risque de différents types de cancers cutanés chez les femmes de la cohorte E3N

Classe médicamenteuse	Type de cancer cutané		
	Mélanome	CBC	CSC
<b>Statines</b>			
Global	-	↓	-
Selon les types de statines			
Dans les différentes strates de caractéristiques pigmentaires / exposition solaire résidentielle <sup>1</sup>	↑ exposition solaire résidentielle à l'inclusion > médiane (particulièrement si dose moyenne journalière ≥ 1 DDD)	-	-
<b>AINS</b>			
Global	↑	-	-
Selon les types d'AINS			
Dans les différentes strates de caractéristiques pigmentaires / exposition solaire résidentielle <sup>1</sup>	↑ AINS hors aspirine	-	↓ dérivés de l'acide propionique
Dans les différentes strates de caractéristiques pigmentaires / exposition solaire résidentielle <sup>1</sup>	↑ exposition solaire résidentielle à la naissance < médiane	-	-
<b>Antihypertenseurs</b>			
Global	-	-	-
Selon les types d'antihypertenseurs			
Dans les différentes strates de caractéristiques pigmentaires / exposition solaire résidentielle <sup>1</sup>	↑ cheveux foncés ↓ cheveux clairs ↑ aucun grain de beauté	↑ bêtabloquants ↓ diurétiques	-

<sup>1</sup> Uniquement les caractéristiques pigmentaires ou les paramètres d'exposition solaire modificateurs d'effets significatifs de la relation médicament considéré-cancer de la peau considéré.

↑ = Association positive significative entre le médicament considéré et le cancer de la peau considéré.

↓ = Association inverse significative entre le médicament considéré et le cancer de la peau considéré.

#### VI.1.4 Discussion générale

Certains de nos résultats étaient cohérents avec les résultats d'autres études dans la littérature. C'est le cas pour la relation entre statines et risque de mélanome ou de CSC, et la relation entre les antihypertenseurs et le risque global de mélanome, de CBC ou de CSC. En revanche, nos résultats concernant les liens entre la prise de statines et le risque de CBC, ou entre la prise d'AINS et le risque de mélanome contrastaient avec les résultats d'autres études sur le sujet. A noter qu'une partie de nos résultats, notamment concernant le lien entre prise d'AINS et risque de CBC ou de CSC, étaient cohérents avec les résultats de certaines études et contrastaient avec d'autres.

Les différences remarquées entre nos résultats et les résultats d'autres études dans la littérature pourraient être expliquées par des différences de populations d'étude, dans le recueil des données d'exposition (questionnaires ou bases médico-administratives, les deux sources ayant été utilisées dans nos analyses) ou la définition d'exposition, dans la définition des carcinomes cutanés (groupés ou séparés en CBC et CSC), ou dans les facteurs de confusion potentiels pris en compte dans les analyses. Dans la mesure où l'ajustement sur les facteurs de risque établis de cancers cutanés ou d'autres facteurs de confusion potentiels ne changeait généralement pas de façon marquée les associations dans nos analyses, et dans la mesure où nous avons à plusieurs reprises trouvé que certaines caractéristiques pigmentaires ou l'exposition solaire résidentielle modifiaient les associations médicament-mélanome, il est probable que des différences en termes de phénotype pigmentaire ou de comportements d'exposition ou de protection solaire soient plus à même d'expliquer en partie les résultats hétérogènes entre les différentes études. On peut souligner par exemple que, sur la question du lien entre hydrochlorothiazide et risque de mélanome, des analyses menées par le même groupe et utilisant des bases de données de nature similaire ont montré des associations tout à fait différentes dans une population danoise (347) et une population asiatique (353) (avec une association positive et une relation inverse, respectivement), qui ont des phénotypes pigmentaires différents mais aussi des habitudes de protection solaire différentes.

En ce qui concerne les mécanismes sous-jacents à ces résultats, l'une des hypothèses que ce travail a cherché à tester est celle d'un risque accru de cancers cutanés lié à l'effet photosensibilisant de certaines molécules. Pour explorer cette hypothèse, nous avons comparé les associations médicament-cancers de la peau dans différentes strates de caractéristiques pigmentaires et d'exposition solaire résidentielle. Des interactions statistiquement significatives ont été mises en évidence pour le risque de mélanome, comme synthétisé dans le **Tableau 40**. Ainsi, dans nos analyses, nous avons observé que le risque de mélanome associé à la prise de statines était plus élevé chez les femmes ayant une exposition solaire résidentielle à l'inclusion **supérieure** à la médiane, ce qui est cohérent avec cette hypothèse. En revanche, s'il n'y avait pas d'interaction entre prise d'antihypertenseurs et exposition solaire résidentielle sur le risque de mélanome, l'association était plus forte chez des personnes moins à risque de mélanome du point de vue de leurs

caractéristiques pigmentaires (cheveux foncés, ou aucun grain de beauté). Une hypothèse qui peut être faite est que, étant donné leur plus faible risque, ces personnes s'exposent plus au soleil, ou se protègent moins du soleil; cependant, les données à notre disposition n'ont pas permis de le confirmer puisque les données sur les comportements d'exposition et de protection solaires n'étaient pas disponibles dans la cohorte. Par ailleurs, la prise d'AINS était associée à un risque plus élevé de mélanome chez les femmes ayant un niveau d'exposition solaire résidentiel dans l'enfance **inférieur** à la médiane, ce qui peut sembler contradictoire avec l'hypothèse de photosensibilisation. Néanmoins, l'exposition résidentielle dans l'enfance n'est peut-être pas corrélée à l'exposition résidentielle et/ou récréationnelle à l'âge adulte, et les femmes faisant l'objet de notre étude étaient âgées de 50 ans et plus à baseline. Il serait donc difficile d'interpréter ce résultat au regard de cette hypothèse. Un autre résultat compatible avec un effet des propriétés photosensibilisantes des médicaments sur le mélanome est l'absence de sur-risque de mélanome avec l'exposition à l'aspirine forte dose, contrairement aux autres AINS. Or l'aspirine est le seul AINS pour lequel aucun effet photosensibilisant n'a été décrit. Au total, si ce travail a permis pour la première fois d'explorer l'hypothèse d'un risque plus élevé de cancers cutanés associé à la prise de médicaments potentiellement photosensibilisants, il ne permet pas encore de trancher sur cette question étant donné le manque de données sur les comportements d'exposition et de protection solaires, qui seront nécessaires dans une étude prospective afin d'étudier plus précisément et avec plus d'éléments ce mécanisme potentiel (voir **VI.2 Forces et limites**).

**Tableau 40.** Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% dans différentes strates de phénotype pigmentaire et d'exposition solaire résidentielle pour les analyses d'interaction avec la prise de statines, d'AINS et d'antihypertenseurs dans la relation au mélanome, cohorte E3N, 2004-2014

	Exposition aux statines			Exposition aux AINS			Exposition aux antihypertenseurs		
	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>	Cas <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup> (IC 95%)	P <sup>3</sup>
<b>Couleur de peau</b>									
Laitéuse/claire	89	<b>1,35 (1,04 - 1,73)</b>	0,09	236	1,30 (0,96 - 1,75)	0,20	117	1,05 (0,82 - 1,33)	0,41
Mate/brune/noire	33	0,86 (0,58 - 1,27)		120	<b>1,81 (1,13 - 2,91)</b>		60	1,19 (0,85 - 1,69)	
<b>Couleur de cheveux</b>									
Blond	16	1,22 (0,67 - 2,21)	0,79	46	1,51 (0,74 - 3,11)	0,93	12	<b>0,40 (0,20 - 0,78)</b>	0,02
Roux	4	1,89 (0,49 - 7,33)		8	0,81 (0,16 - 4,12)		4	0,72 (0,19 - 2,72)	
Châtain	78	1,14 (0,88 - 1,49)		232	<b>1,40 (1,03 - 1,92)</b>		125	<b>1,27 (1,00 - 1,62)</b>	
Brun/noir	24	1,16 (0,72 - 1,87)		70	1,51 (0,86 - 2,63)		36	1,18 (0,76 - 1,83)	
<b>Nombre de grains de beauté</b>									
Beaucoup	24	0,90 (0,57 - 1,43)	0,11	92	1,39 (0,84 - 2,32)	0,91	35	0,77 (0,51 - 1,16)	<0,01
Quelques-uns	51	1,10 (0,80 - 1,53)		160	<b>1,57 (1,07 - 2,29)</b>		76	1,04 (0,77 - 1,40)	
Peu	37	1,42 (0,95 - 2,12)		87	1,26 (0,78 - 2,05)		50	1,33 (0,90 - 1,97)	
Aucun	10	2,20 (0,92 - 5,27)		17	1,32 (0,43 - 4,09)		16	<b>4,27 (1,51 - 12,05)</b>	
<b>Nombre de taches de rousseur</b>									
Beaucoup	10	0,86 (0,42 - 1,77)	0,80	33	0,78 (0,37 - 1,65)	0,69	13	0,59 (0,30 - 1,17)	0,25
Quelques-unes	44	1,11 (0,78 - 1,58)		132	1,28 (0,85 - 1,92)		65	1,05 (0,76 - 1,45)	

Peu	28	1,22 (0,78 - 1,90)		85	<b>1,75 (1,02 - 2,99)</b>		47	<b>1,49 (1,00 - 2,24)</b>	
Aucune	40	1,32 (0,90 - 1,94)		106	<b>1,68 (1,05 - 2,68)</b>		52	1,09 (0,75 - 1,57)	
<b>Sensibilité de la peau au soleil</b>									
Elevée	38	1,02 (0,70 - 1,49)		121	<b>1,59 (1,01 - 2,50)</b>		62	1,09 (0,78 - 1,53)	
Moyenne	63	1,19 (0,88 - 1,60)	0,71	183	1,28 (0,91 - 1,79)	0,67	86	1,03 (0,78 - 1,36)	0,66
Faible	21	1,53 (0,90 - 2,62)		52	1,71 (0,86 - 3,40)		29	1,41 (0,84 - 2,36)	
<b>Exposition solaire résidentielle à la naissance (kJ/m<sup>2</sup>)</b>									
< 2,5	65	1,05 (0,79 - 1,40)	0,47	208	<b>1,80 (1,26 - 2,57)</b>	<b>0,02</b>	104	1,13 (0,87 - 1,47)	0,44
≥ 2,5	57	1,32 (0,97 - 1,82)		148	1,12 (0,78 - 1,60)		73	1,04 (0,77 - 1,41)	
<b>Exposition solaire résidentielle à l'inclusion (kJ/m<sup>2</sup>)</b>									
< 2,5	58	0,95 (0,70 - 1,28)	0,05	199	<b>1,57 (1,11 - 2,22)</b>	0,23	99	1,12 (0,86 - 1,46)	0,75
≥ 2,5	64	<b>1,48 (1,09 - 2,00)</b>	<sup>2</sup>	157	1,29 (0,90 - 1,86)		78	1,05 (0,78 - 1,41)	

Abréviations : AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens.

<sup>1</sup> Nombre de cas parmi les femmes exposées aux statines, AINS et antihypertenseurs.

<sup>2</sup> Modèle avec exposition aux médicaments (statines, AINS ou antihypertenseurs) décalée d'un an, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur l'âge (échelle de temps), le niveau d'exposition solaire résidentielle à la naissance et à l'inclusion, les caractéristiques pigmentaires, et les antécédents familiaux de cancers cutanés. La catégorie de référence est la non exposition aux médicaments considérés (statines, AINS ou antihypertenseurs).

<sup>3</sup> P d'interaction

Au-delà de la photosensibilisation, de nombreux autres mécanismes pourraient entrer en jeu dans les relations médicaments-cancers cutanés, rendant l'interprétation des résultats complexe. En effet, les associations observées sont généralement modérées (moins peut-être pour la relation AINS-mélanome), ce qui pourrait s'expliquer par l'existence de mécanismes anti-carcinogènes pouvant réduire l'effet délétère de la photosensibilisation potentielle de ces médicaments. Ces mécanismes anti-carcinogènes, tels que la diminution des niveaux de cholestérol cellulaire conduisant à l'apoptose des kératinocytes ou l'inhibition de la signalisation de la protéine Smo, ou encore l'effet anti-inflammatoire de certains médicaments, pourraient en partie expliquer la réduction du risque de CBC ou CSC observée avec certaines classes de ces médicaments.

## VI.2 Forces et limites

E3N est une enquête de cohorte prospective française de grande taille et avec une longue durée de suivi, les participantes répondant à des auto-questionnaires de suivi depuis 1990. La base de données de remboursements de médicaments de la MGEN n'est appariée à cette cohorte que depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, ce qui nous a tout de même permis d'avoir une durée de suivi pour nos analyses d'une dizaine d'années (2004-2014). Le fait de disposer d'une base de données de remboursements médicaux pour identifier les expositions médicamenteuses constitue une force de nos analyses, permettant une caractérisation précise et détaillée de ces expositions, tout en minimisant le biais de mémoire.

Dans cette cohorte, des informations sur les facteurs de risque reconnus des cancers cutanés tels que le profil pigmentaire, l'exposition solaire résidentielle (connue via l'adresse des participantes), et les antécé-

dents familiaux de cancers cutanés (informations recueillies auprès des participantes) étaient également disponibles. De plus, des informations sur l'IMC, le statut tabagique, les comorbidités ont également été recueillies auprès des participantes, et la base de remboursements de la MGEN nous a permis d'identifier de manière précise la prise de certains médicaments et les consultations médicales effectuées. La possibilité d'un biais de surveillance dû à des visites chez le médecin plus fréquentes, et donc une opportunité accrue de diagnostic d'un cancer cutané, chez les femmes prenant des statines, des AINS ou des antihypertenseurs a été prise en compte en vérifiant que l'ajustement sur le nombre de visites chez le médecin dans les 6 mois précédents n'avait pas d'impact sur les résultats. Cependant, nous ne pouvons pas exclure l'existence de biais de confusion résiduels.

La combinaison de données auto-rapportées et de données de remboursements de médicaments constitue une force majeure de notre étude comparée à la plupart des études épidémiologiques existantes sur les liens entre médicaments et risque de cancers cutanés, qui, généralement, ont utilisé soit seulement des données auto-déclarées, ce qui permet d'avoir des informations sur les facteurs de confusion mais limite la précision des données sur l'exposition médicamenteuse, soit seulement des données issues de bases médico-administratives, ce qui permet d'avoir des informations détaillées et mises à jour sur l'exposition mais limite fortement les informations sur les facteurs de confusion ou modificateurs d'effet potentiels, notamment l'exposition solaire et le phototype pigmentaire. Or, notre projet a mis en exergue l'intérêt d'étudier la modification d'effet potentielle par le profil pigmentaire et l'exposition solaire sur les associations entre médicaments étudiés et risque de cancers cutanés pour clarifier l'impact potentiel de l'effet photosensibilisant de ces médicaments.

Cependant, nous n'avons pas pu prendre en compte l'exposition récréationnelle aux UV, ni les comportements de protection vis-à-vis de l'exposition solaire ou l'utilisation de cabines de bronzage. D'autres paramètres liés à l'exposition solaire auraient pu être intéressants à prendre en compte, tels que le nombre de coups de soleil (récents ou dans l'enfance, par exemple) ou le nombre d'heures d'exposition aux UV. Disposer de ces données, tout au long du suivi ou au moins sur une partie, aurait permis d'approfondir nos recherches et notamment nos résultats de modifications d'effet liées à l'exposition solaire ou au profil pigmentaire, et de limiter au maximum les biais de confusion. Etant donné l'effet photosensibilisant d'un grand nombre des molécules que nous avons évaluées, et au regard de nos résultats d'analyses stratifiées, il est important que les études futures sur ce sujet disposent de données d'exposition solaire collectées de manière prospective.

Nous avons pu étudier les associations en fonction du type de mélanome et du site anatomique des mélanomes, des CBC et des CSC, grâce à la taille importante de la cohorte conférant un nombre de cas relativement élevé, et grâce à l'obtention par l'équipe E3N des comptes rendus anatomopathologiques comportant des informations sur les caractéristiques des tumeurs. Ceci avait pour objectif d'apporter des éléments pour interpréter nos résultats, en considérant la voie étiologique représentée par ces sous-types de cancers

(exposition chronique au soleil pour les cancers cutanés survenant sur des sites chroniquement exposés au soleil comme la tête et le cou, ou susceptibilité génétique pour les mélanomes survenant sur le tronc). Une limite possible de notre étude est qu'une partie des cancers cutanés a pu ne pas être déclarée par les femmes, notamment les CBC. Par ailleurs, le faible nombre de cas dans certaines catégories (en particulier lors des analyses concernant les CSC) ainsi que la multiplicité des tests statistiques pouvant conduire à des résultats faux positifs isolés constituaient d'autres limites de notre étude.

Un autre atout de notre étude est le fait que la cohorte E3N est formée à partir de membres d'un régime d'assurance maladie qui couvrait les enseignants en premier plan. Ce sont, en moyenne, des femmes éduquées et motivées qui assurent une grande fiabilité des réponses données aux questionnaires, avec des études de validation donnant des résultats très satisfaisants et un taux de réponse élevé à chaque questionnaire de suivi (282).

Cependant, notre étude concernait des femmes âgées de 50 ans et plus, et les résultats obtenus ne peuvent pas être extrapolés à des femmes plus jeunes ou à des hommes, chez qui de multiples différences pourraient aboutir à des résultats différents, telles que l'âge, le profil pigmentaire, les comportements d'exposition et de protection vis-à-vis du soleil, ou les modalités d'utilisation des médicaments étudiés. Par ailleurs, nos résultats devraient être confirmés dans une population socialement plus diverse, bien qu'il n'y ait pas de raison biologique a priori pour que les associations que nous avons observées dans la cohorte diffèrent dans d'autres populations de femmes de cette structure d'âge.



## VI.3 Perspectives de recherche

Ce travail doctoral ouvre de nombreuses perspectives de recherche afin de mieux comprendre l'impact des expositions médicamenteuses sur le risque de cancers cutanés.

### Interactions médicamenteuses et alimentaires

Ce travail a permis, dans une première approche, de mieux comprendre l'influence de l'utilisation de statines, d'AINS et d'antihypertenseurs sur le risque de cancers cutanés chez les femmes âgées de 50 ans et plus dans une étude comprenant de nombreuses forces par rapport aux études existantes sur le sujet. Cependant, compte tenu de la complexité des mécanismes pouvant expliquer les associations observées entre prise de certains médicaments et risque de cancers cutanés, il serait important de prendre en considération le fait que le médicament étudié peut ne pas être pris seul, et donc de tenir compte d'éventuelles interactions avec d'autres médicaments pris pendant la même période. La prise d'autres médicaments peut en effet modifier l'absorption et le métabolisme du médicament étudié (par exemple, prolongation de la durée de vie d'un médicament dans le corps car moins éliminé à cause d'un autre médicament pris en même temps).

Les effets d'interaction et les effets cocktails sont de plus en plus explorés via des méthodes d'analyse à grande échelle, que ce soit la génétique, l'alimentation, ou l'exposome. Une étude « *drug-wide* » dans ce contexte serait également très intéressante et pertinente. Ce type d'approche exploratoire permettrait en effet de générer des hypothèses sur les effets protecteurs ou délétères des médicaments vis-à-vis du risque de cancers cutanés, d'autant que de nombreuses classes de médicaments contiennent des molécules ayant des propriétés potentiellement photosensibilisantes (cf. **Tableau 9**). Ces hypothèses pourraient ensuite être validées par des études précliniques et pharmaco-épidémiologiques. Lors de mon post-doctorat, il est prévu que j'explore l'impact des interactions médicamenteuses sur le risque de cancers cutanés en utilisant des bases de données de registre dans l'équipe du Pr Bettina Kulle Andreassen au Registre des Cancers de Norvège.

Par ailleurs, le régime alimentaire pourrait également influencer l'intensité de l'effet photosensibilisant du médicament étudié, l'alimentation pouvant modifier l'absorption et le métabolisme de certains médicaments. Par exemple, des interactions existent avec le jus de pamplemousse, qui contient des substances inhibant un cytochrome P450, le CYP3A4, enzyme importante du métabolisme de nombreux médicaments, et la p-glycoprotéine intestinale (364). Cette inhibition conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments tels que certaines statines (simvastatine, atorvastatine) et certains inhibiteurs calciques (felodipine). Or, l'augmentation de la concentration d'un médicament peut entraîner une augmentation de ses effets (augmentation du risque d'effets secondaires des statines, par exemple). Il serait donc intéressant, lorsque des données alimentaires sont également disponibles, d'examiner les interactions potentielles entre la prise du médicament étudié et l'alimentation ou certains facteurs alimentaires.

## **Exposition récréationnelle et comportements de protection solaire**

Comme mentionné dans la section **VI.2 Forces et limites**, une des limites de nos études est le manque de données sur l'exposition solaire récréationnelle et les comportements de protection solaire. Pour l'étude des liens entre la prise de médicaments et le risque de cancers cutanés, il serait en effet intéressant de pouvoir effectuer ces analyses dans des cohortes qui disposent d'une part de données de remboursements de médicaments et d'autre part de données de bonne qualité sur l'exposition solaire résidentielle et récréationnelle, collectées prospectivement, comme c'est le cas, par exemple, de la cohorte australienne QSkin (une étude de cohorte prospective sur les cancers cutanés suivant 45 000 personnes depuis 2011), et comme ce sera le cas dans le futur de la cohorte E4N.

### **Autres populations d'étude**

Dans nos analyses, la population d'étude est composée de femmes âgées de plus de 50 ans, ce qui empêche une extrapolation des résultats à des hommes ou des femmes plus jeunes. Il serait donc intéressant de reproduire les analyses sur des populations d'étude incluant des sujets des 2 sexes, et de plusieurs catégories d'âge notamment en ce qui concerne les AINS, afin d'évaluer les différences potentielles. Cela s'avèrerait notamment possible en France avec les données du système national des données de santé (SNDS). La principale limite reste cependant l'impossibilité d'ajuster ou de stratifier les analyses sur des facteurs de risque de cancers cutanés tels que le profil pigmentaire et l'exposition solaire. D'autres grandes bases de données de santé sont également disponibles dans les pays d'Europe du Nord, comme la Norvège (365) et le Danemark, permettant d'étudier les relations entre prise de certains médicaments et le risque de cancers cutanés dans une autre population caucasienne.

Une des études françaises qui pourra, d'ici quelques années, réunir des informations de remboursements de médicaments (via le SNDS) et des données sur le profil pigmentaire et l'exposition solaire collectées de manière prospective, est la cohorte prospective E4N, composée des pères des enfants des femmes E3N, et des enfants et petits-enfants des femmes E3N. Le suivi de ces trois générations permettra de recueillir des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux à différentes périodes de la vie.

Parmi d'autres sources possibles de données figure l'étude UK Biobank, une grande cohorte prospective à long terme au Royaume-Uni étudiant l'effet de la prédisposition génétique et des expositions environnementales, parmi lesquelles la prise de médicaments, sur le risque de différentes maladies. Cette étude inclut 500 000 volontaires (hommes et femmes) âgés de 40 à 69 ans inclus sur 4 ans à partir de 2006, avec la perspective d'un suivi sur 30 ans. Cette étude a recueilli des données sur l'exposition solaire, le profil pigmentaire (telles que le temps passé à l'extérieur en été et en hiver, la couleur de la peau, la couleur de cheveux, la capacité de la peau à bronzer, les coups de soleil dans l'enfance, la protection solaire et la fréquence d'utilisation des cabines UV) ainsi que sur la prise de médicaments et les différentes maladies diagnostiquées chez les participants, notamment les cancers cutanés, ce qui rend possible l'étude des rela-

tions entre médicaments et cancers cutanés, bien que la prise de médicaments ne soit pas mise à jour au cours du suivi (366).

### **Médicaments et pronostic du mélanome**

Compte tenu des études suggérant que certains médicaments utilisés pour diverses autres indications que le traitement d'une tumeur pourraient être utilisés comme adjuvant afin d'améliorer la survie, comme c'est le cas pour les statines par exemple, et que des études ont suggéré que leur utilisation avec un agent cytotoxique pour le traitement du mélanome pourrait ralentir le développement du mélanome (367), il serait intéressant d'étudier la survie après un mélanome chez les personnes utilisant les statines ainsi que d'autres types de médicaments.

Il serait également pertinent d'étudier l'association entre la prise de certains médicaments (photosensibilisants notamment) et certaines caractéristiques tumorales comme l'épaisseur de Breslow du mélanome ou l'ulcération, afin de voir si l'utilisation de ces médicaments pourrait être associée à des facteurs pronostics de ce cancer.

Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier le risque de récurrence de mélanome associé à la prise de certains médicaments. Des études ont en effet montré une diminution de la récurrence des carcinomes cutanés associée à la prise d'AINS (338,339). Une étude australienne a montré que la prise de statines débutée avant un diagnostic de mélanome pouvait avoir un effet sur la réduction de la récurrence du mélanome, en particulier chez les patients atteints de tumeurs ulcérées et chez les hommes (368).

### **Autres médicaments**

A côté des trois grandes classes de médicaments que nous avons étudiées, d'autres types de médicaments figurant dans la liste des médicaments potentiellement photosensibilisants (**Tableau 9**) sont fortement consommés dans la population, tels que les antidépresseurs, les benzodiazépines et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ; cependant, l'association entre la prise de ces médicaments et le risque de cancers cutanés est actuellement inconnue.

Ainsi, au cours des 20 dernières années, le nombre de prescriptions d'**antidépresseurs** - la plupart prescrits dans le traitement de la dépression (369,370) - a fortement augmenté, en particulier chez les femmes (369). En effet, les femmes sont 2,5 fois plus susceptibles de consommer des antidépresseurs que les hommes ; cette consommation est également plus fréquente chez les personnes âgées de 40 ans et plus. Dans la cohorte E3N (282), environ 35 000 femmes (soit 36% de la cohorte) ont eu un remboursement d'antidépresseur au moins une fois entre 2004 et 2014. Plusieurs études ont suggéré que les antidépresseurs pouvaient avoir un effet carcinogène et influencer l'initiation ou la promotion de tumeurs (371). Certaines études épidémiologiques ont en effet rapporté une association positive entre la prise d'antidépresseurs et le risque de cancer du sein ou de l'ovaire (372). En revanche, aucune étude n'a porté

sur les relations entre ces molécules, pourtant potentiellement photosensibilisantes (26), et le risque de cancers cutanés.

Les **benzodiazépines et apparentées** sont indiquées dans le traitement de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil, de l'épilepsie ou comme décontractants musculaires. Un rapport de l'ANSM soulignait le niveau élevé de consommation de ces molécules en France, utilisées en 2012 par 11,5 millions de Français, dont 64,2 % de femmes (373). Une étude expérimentale a montré que l'expression du récepteur de benzodiazépine de type périphérique (PBR) était diminuée dans les cellules cutanées malignes comparées aux kératinocytes et mélanocytes normaux (374), impliquant une stéroïdogénèse diminuée dans les tumeurs cutanées. Peu d'études épidémiologiques ont exploré les associations entre la consommation de benzodiazépines et le risque de cancers cutanés ; parmi les études disponibles, alors qu'une première étude (1995) n'observait pas d'association avec le risque de mélanome (375), une étude plus récente observait un léger sur-risque de mélanome (376), et une autre a rapporté un risque accru de carcinomes cutanés (étude basée sur 8 cas) (377).

Les **inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)** sont utilisés pour diminuer la sécrétion d'acide gastrique. Ils sont prescrits dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, de l'œsophagite érosive ou ulcéraire, des ulcères gastriques ou duodénaux ou encore du syndrome de Zollinger-Ellison, et font partie du traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*. Ils sont également utilisés en prévention des lésions gastriques et duodénales dues aux AINS. En Europe comme aux Etats-Unis, les IPP sont l'une des classes médicamenteuses les plus prescrites. En France, le nombre de prescriptions annuelles était estimé à 16 millions en 2008 (378). Jusqu'à présent, très peu d'études épidémiologiques ont exploré les relations entre la prise d'IPP et le risque de cancers cutanés, bien que certains IPP soient considérés comme des agents photosensibilisants (26). Une étude cas-témoins islandaise n'a pas observé d'association entre la prise de ces médicaments et le risque de mélanome (379) tandis qu'une étude norvégienne a trouvé une association inverse (365).

Par ailleurs, alors que ce travail doctoral évalue les relations entre le risque de cancers cutanés et la prise d'AINS systémiques, il serait également intéressant d'étudier les relations entre le risque de cancers cutanés et la prise d'AINS topiques, notamment les oxicams et le kétoprofène qui peuvent causer des réactions de photosensibilisation après une application cutanée. L'ANSM a d'ailleurs émis des recommandations visant à réduire le risque de photosensibilisation lors de l'utilisation de gels de kétoprofène (photoallergène de contact). Le kétoprofène gel est contre-indiqué en cas d'antécédent de réactions de photosensibilité et les médecins et pharmaciens doivent mettre en garde les patients sur l'importance de mesures préventives contre le risque de photosensibilisation telles que de ne pas exposer les zones traitées au soleil, même en cas de soleil voilé, ou aux UVA en cabine de bronzage pendant toute la durée du traitement et 2 semaines après son arrêt, et de protéger les zones traitées du soleil par le port d'un vêtement. Par ailleurs les pharmaciens doivent distribuer aux patients, à chaque délivrance d'un gel de kétoprofène, un document dans lequel le phénomène de photosensibilisation est expliqué succinctement et les mesures de précautions

rappelées (380). L'exploration de l'influence de ces différentes classes de molécules seront réalisées dans la cohorte E3N et pourront également être explorées dans la cohorte E4N.

## VI.4 Implications en termes de santé publique

Les études épidémiologiques analysant les associations entre statines, AINS ou antihypertenseurs et risque de cancers cutanés ont donné des résultats hétérogènes, voire contradictoires. Jusqu'à présent, seul le risque de carcinomes cutanés associé à la prise d'hydrochlorothiazide a été mis en évidence de façon jugée convaincante par les autorités de santé, grâce à des études épidémiologiques observationnelles (308,342). (cf. V.1.). Il est donc important de mettre en place plusieurs autres études épidémiologiques explorant les associations entre les médicaments, notamment ceux qui largement consommés dans la population comme les statines, les AINS et les antihypertenseurs, et le risque de cancers cutanés. En effet, si les associations positives observées dans nos études sont confirmées, les recommandations d'utilisation de certains de ces médicaments pourraient être mises à jour, comme cela a été le cas pour le l'hydrochlorothiazide récemment, en ajoutant des recommandations de prévention et de protection vis-à-vis des rayonnements UV (solaires ou cabine de bronzage).

Certains médicaments ont un effet photosensibilisant connu, potentiel ou signalé. Lorsque l'effet photosensibilisant d'un médicament est reconnu, il est mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) comme un effet indésirable possible. En 2018, le RCP ainsi que la notice de tous les produits contenant de l'hydrochlorothiazide ont été révisés par l'ANSM afin d'informer sur le risque de carcinomes cutanés associé à son utilisation. Ainsi, les recommandations figurant dans ce RCP étaient les suivants :

- **Avant 2018** : « Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques ([voir rubrique 4.8](#)). En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels. »
- **Après 2018** : « Cancer de la peau non mélanome : Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM. Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éven-

tuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8)."

Par ailleurs, les recommandations suivantes figurent dans la notice :

- « Si vous avez eu un cancer de la peau ou si vous développez une lésion cutanée inattendue pendant le traitement. Le traitement par l'hydrochlorothiazide, en particulier l'utilisation à long terme à fortes doses, peut augmenter le risque de certains types de cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome). Protégez votre peau des rayonnements solaires et UV lorsque vous prenez HYDROCHLOROTHIAZIDE (en nom commercial).
- Exposition au soleil ou aux UV : Si vous avez déjà eu des réactions au soleil à cause de ce médicament et que votre médecin a souhaité poursuivre le traitement, vous devez protéger votre peau des rayons du soleil et ne plus faire d'UV en cabine (référez-vous également à la rubrique 4 pour connaître la conduite à tenir si ces effets indésirables surviennent).
- Effets nécessitant l'arrêt du traitement : Vous devez interrompre le traitement et consulter un médecin ou les urgences médicales si vous faites une réaction aux rayons du soleil (réaction sur la peau). »

Cependant, les réactions de photosensibilisation sont mentionnées comme effet secondaire possible dans le RCP d'un faible nombre des médicaments que nous avons étudiés, et sans mise en garde particulière (sauf pour les diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, comme mentionné précédemment). Comme par exemple, pour la simvastatine, le diclofénac de sodium, le métoprolol et l'amlodipine. Il semble que les propriétés photosensibilisantes des autres médicaments que nous avons étudiés soient mal établies, alors même qu'ils sont très utilisés et figurent dans la liste des médicaments potentiellement photosensibilisants proposée par Hofmann et Weber ((26) ; **Tableau 9**).

Il est à noter que des études de photosensibilité liée aux médicaments font partie de l'évaluation de la sécurité des médicaments. Avant la mise sur le marché d'un nouveau médicament, l'évaluation de la photosécurité devrait être requise pour tout nouveau principe actif ou nouvel excipient (381). Les méthodes d'évaluation pour tester la phototoxicité des médicaments sont définies par des directives d'agence médicales et pharmaceutiques comme la *Food and Drug Administration* et l'Agence européenne des médicaments. Ces directives sont basées sur les directives du Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain pour l'évaluation de la photosécurité des produits pharmaceutiques. Cependant le test utilisé dans l'industrie pharmaceutique, le 3T3 *Neutral Red Uptake* (NRU), la méthode in vitro la plus recommandée pour évaluer le potentiel phototoxique d'une substance, a de sérieuses limites (381).

## VI.5 Conclusion

En conclusion, nous avons étudié les associations entre trois classes de médicaments largement utilisées dans la population française et dans le monde et le risque des trois principaux types de cancers cutanés : le mélanome, le CBC et le CSC, dans une large cohorte prospective de femmes âgées de plus de 50 ans. Nous avons observé que la prise de statines était associée à une légère diminution du risque de CBC, mais à une augmentation du risque de mélanome parmi les participantes ayant un niveau d'exposition résidentielle aux UV plus élevé ou une peau claire, suggérant un impact potentiel des réactions de photosensibilité provoquées par les statines sur le risque de mélanome.

Concernant les AINS, nous n'avons observé aucune association entre leur prise par voie systémique et les risques de CBC ou de CSC. Cependant, nous avons trouvé une augmentation du risque de mélanome associée à la prise des AINS systémiques excluant l'aspirine à haute dose, et une diminution du risque de CSC associé à la prise des AINS dérivés de l'acide propionique.

Nous avons trouvé une augmentation du risque de CBC associée à la prise de bêtabloquants et une diminution du risque de CBC associée à la prise de diurétiques. Nous avons également observé une interaction entre la couleur des cheveux ou le nombre de grains de beauté et la prise d'antihypertenseurs pour le risque de mélanome.

Si nos résultats d'un effet délétère de la prise de certains médicaments sur le risque de cancers cutanés et leur lien avec leur potentiel photosensibilisant étaient confirmés, cela impliquerait de conseiller des mesures de précaution vis-à-vis de l'exposition solaire lors de la prescription de ces médicaments.

## **Annexes**



**Annexe 1. Principales caractéristiques et résultats des études observationnelles ayant évalué la relation entre prise de statines et risque de cancers cutanés, carcinomes cutanés, mélanomes, CBC, et/ou CSC**

Schéma, nom de l'étude/base de données, participants	Cas de cancers cutanés/taille de l'échantillon étudié, durée de suivi	Méthode d'identification des cas de cancers cutanés	Identification et définition de l'exposition aux statines	Facteurs d'ajustement / d'appariement, potentiels modificateurs d'effet évalués	Associations entre exposition aux statines et risque de cancers cutanés
<b>Blais et al, 2000, Québec (382)</b>					
Cas-témoins nichée Echantillon de 10% des bénéficiaires de l'Assurance maladie du Québec (base de données RAMQ) âgés de 65 ans ou plus, avec remboursements de statines ou de séquestrants d'acide biliaire	113 cas de cancer de la peau et 1130 témoins Suivi médian de 2,7 ans	Base de données de soins médicaux Diagnostic de cancer de la peau (mélanome ou carcinome cutané) enregistré dans cette base de données.	Base de données de prescriptions médicamenteuses Exposition = au moins une prescription de statines	<u>Facteurs d'appariement</u> : date <u>Facteurs d'ajustement</u> : Age à la date index, sexe, antécédents personnels de néoplasme, année d'entrée dans la cohorte, utilisation de fibrates ou d'autres hypolipémiants, score de comorbidités	Association entre exposition aux statines et risque de cancer de la peau : RR = 0,81 [0,47-1,39] vs. exposition à des séquestrants d'acide biliaire (sans statine).
<b>Kaye and Jick, 2004, UK (293)</b>					
Etude cas-témoins nichée Participants âgés de 50 à 89 ans, faisant partie de la General Practice Research Database (GPRD)	7 cas de mélanome et 19 témoins Suivi médian de 6,4 ans	Dossiers médicaux informatisés des médecins traitants	Prescriptions enregistrées dans les dossiers médicaux informatisés Exposition = prescription de statines dans l'année précédant la date index	<u>Facteurs d'appariement</u> : sexe, date de naissance, médecin traitant, date d'entrée dans la GPRD et date index. <u>Facteurs d'ajustement</u> : IMC, tabac, fréquence moyenne des visites chez le médecin au cours du suivi dans la GPRD avant la date index.	<b>Association entre exposition aux statines et risque de mélanome : RR = 2,5 [0,8-7,3].</b>
<b>Koomen et al, 2007, Pays-Bas (294)</b>					
Etude cas-témoins nichée Participants âgés d'au moins 18 ans, faisant partie de la base de données PHARMO	1318 cas de mélanome invasif (dont 1174 avec épaisseur de Breslow connue) et 6786 témoins	Registre d'histopathologie et de cytopathologie pour l'identification des cas, puis extraction des données sur la date de diagnostic et les caractéristiques des tumeurs	Base de données de délivrances de médicaments Exposition aux statines = au moins 6 mois d'utilisation cumulée dans les 3 années précédant la date index	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, année de diagnostic, nombre de diagnostics médicaux dans les trois ans précédant la date index, utilisation d'AINS, utilisation d'estrogènes (femmes). <u>Facteurs d'appariement</u> : date de naissance, sexe, région. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : sexe (mais aucun test d'interaction réalisé).	<b>Association entre exposition aux statines et risque de mélanome : OR = 0,98 [0,78-1,20].</b> <b>Pas d'association significative, tous sexes confondus, dans les différentes catégories de nombre de délivrances de statines, durée ou dose cumulée, dose moyenne quotidienne, ou délai depuis l'arrêt. Chez les femmes, diminution significative du risque de mélanome associé à une exposition aux statines de plus de 3 ans (OR = 0,49 [0,25-0,99]) ou de 1000-1500 DDD cumulées (OR = 0,35 [0,14-0,88]). Chez les hommes, augmentation significative du risque pour les expositions de 6 mois à 1 an (OR = 2,1 [1,1-4,2]).</b> Parmi les cas hommes, exposition aux statines associée à une épaisseur Breslow significativement réduite.

<b>Farwell et al, 2008, USA (295)</b>					
Cohorte rétrospective Vétérans appartenant au Veterans Affairs New England Healthcare System, avec au moins 2 remboursements de statines ou d'antihypertenseurs Quasi-exclusivement des hommes	540 cas de mélanome / 62 842 participants Suivi médian de 5 ans	Dossiers médicaux informatisés	Base de données de remboursements de médicaments Exposition aux statines = au moins 2 remboursements de statines Exposition décalée de 2 ans	<u>Facteurs d'ajustement</u> (au début de l'exposition aux statines ou aux antihypertenseurs) : âge, maladie de la thyroïde, diabète, hypertension, insuffisance rénale, douleurs thoraciques, maladie psychiatrique, alcoolisme, maladie cardiovasculaire, des poumons, gastro-intestinale, ou de la prostate, antécédents de coloscopie ou de sigmoïdoscopie, prescription d'aspirine, statut tabagique, poids, taux de cholestérol circulant.	<b>Association entre exposition aux statines et risque de mélanome : HR = 0,84 [0,70-1,02] vs. exposition à des antihypertenseurs (sans statine). Résultats selon la dose en équivalent-simvastatine: HR<sub>≤10mg</sub> = 0,88 [0,71-1,09]; HR<sub>11-39mg</sub> = 0,63 [0,48-0,83], HR<sub>≥40mg</sub> = 0,64 [0,44-0,94], P<sub>tendance</sub> = 0,004.</b>
<b>Friedman et al, 2008, USA (296)</b>					
Cohorte rétrospective Membres de la Kaiser Permanente of Northern California (KPNC) de plus de 20 ans	224 mélanomes / 4 222 660 participants Suivi médian de 4,9 ans	Registre des cancers	Base de données de délivrances de médicaments sur prescription Exposition = au moins 1 prescription de statines	<u>Facteurs d'ajustement</u> (mis à jour au cours du suivi) : âge, utilisation d'AINS, année calendaire. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : sexe (mais pas de test d'interaction effectué).	<b>Association entre exposition aux statines et risque de mélanome chez les hommes : HR = 1,10 [0,94-1,28]. Association entre exposition aux statines et risque de mélanome chez les femmes : HR = 0,97 [0,77-1,23]. Résultats pour plus de 5 années d'exposition : chez les hommes, HR = 0,99 [0,68-1,43] ; chez les femmes, HR = 1,38 [0,84-2,27].</b>
<b>Dore et al, 2009, USA (301)</b>					
Cohorte prospective Vétérans de plus de 18 ans ayant participé à l'essai clinique « Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial », ayant développé au moins 2 carcinomes cutanés durant les 5 années précédant l'entrée dans l'essai	539 cas de carcinomes cutanés (435 CBC et 251 CSC) / 1037 participants Suivi médian de 3,5 ans	Examen clinique par des dermatologues de l'essai clinique tous les 6 mois, le cas échéant biopsie pour établir le diagnostic	Base informatisée de remboursements de médicaments Exposition = remboursement de statines entre 1998 et la randomisation (1998-2002)	<u>Facteurs d'ajustement</u> (mis à jour au cours du suivi) : âge, sexe, ethnicité, éducation, tabac, exposition au soleil, psoriasis, eczéma, acné inflammatoire, rhinophyma, nombre de kératoses actiniques, de carcinomes cutanés, comportements de protection solaire, sensibilité de la peau au soleil, indice de comorbidités de Charlson, antécédents familiaux de cancers cutanés, utilisation de cabines de bronzage, peelings chimiques, 5-fluorouracil, immunosuppresseurs, AINS, autres hypolipémiants, et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.	<b>Association entre exposition aux statines et risque de carcinome cutané : HR= 0,84 [0,70-1,02] ; risque de CBC : 0,91 [0,73-1,12] ; risque de CSC : 0,86 [0,65-1,15].</b>
<b>Asgari et al, 2009, USA (304)</b>					
Cohorte rétrospective Membres de la Kaiser Permanente of Northern California (KPNC) ayant eu un diagnostic de CBC en 1997, sans exposition aux statines à ce moment	6 381 2 <sup>ème</sup> CBC / 12 123 participants Suivi médian de 3,1 ans	Dossiers médicaux informatisés	Base de données de délivrances de médicaments sur prescription Exposition = au moins 2 prescriptions de statines	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, nombre moyen annuel de visites chez le médecin, nombre moyen annuel de visites chez le dermatologue.	<b>Association entre exposition aux statines et CBC récidivant : HR = 1,02 [0,92-1,12]. Pas de tendance significative avec la durée cumulée d'utilisation (HR par année supplémentaire d'exposition = 1,02 [0,99-1,11]).</b>
<b>Haukka et al, 2010, Finlande (302)</b>					

Cohorte rétrospective, sur bases de données à l'échelle nationale finlandaise Cohorte de personnes exposées appariées à des personnes non exposées	1 735 cas de carcinome cutané / 472 481 participants Suivi moyen de 8,8 ans	Registre des cancers finlandais	Base de données de remboursements de médicaments Exposition = au moins une délivrance de statines	<u>Facteurs d'appariement</u> : année de naissance, sexe, région.	<b>Association entre exposition aux statines et risque de carcinome cutané : OR = 1,28 [1,16-1,41]. OR par année d'exposition = 1,02 [0,98-1,06] toutes statines confondues, 1,00 [0,97-1,03] pour la simvastatine, 0,96 [0,92-1,00] pour la lovastatine, 1,08 [1,02-1,15] pour la pravastatine, 1,02 [0,97-1,07] pour la fluvastatine, et 0,99 [0,95-1,03] pour l'atorvastatine.</b>
<b>Vinogradova et al, 2011, UK (297)</b>					
Etude cas-témoins nichée Personnes âgées entre 30 et 100 ans faisant partie de la QResearch database	3249 cas de mélanome et 13 115 témoins appariés	Dossiers médicaux informatisés des médecins traitants	Prescriptions enregistrées dans les dossiers médicaux informatisés Exposition = au moins 2 prescriptions de statines dans les 13 à 72 mois précédant la date index	<u>Facteurs d'appariement</u> : âge, sexe, médecin, date. <u>Facteurs d'ajustement</u> : diabète, arthrite rhumatoïde, hypertension, IMC, statut tabagique, indice de déprivation, maladies cardiovasculaires, utilisation d'AINS.	<b>Association entre exposition aux statines et risque de mélanome : OR = 1,08 [0,93-1,26]. Pas de tendance significative avec la durée d'utilisation (p = 0,4). Pas de différence significative entre les ORs associés à l'exposition à l'atorvastatine, la pravastatine et la simvastatine (p = 0,48).</b>
<b>Curriel-Lewandrowski et al, 2011, USA (249)</b>					
Etude cas-témoins Participants âgés d'au moins 40 ans Les cas ont été identifiés via des cliniques du mélanome et de dermatologie Les témoins sont issus de la population générale	400 cas de mélanome et 600 témoins	Non précisé	Entretiens téléphoniques Exposition = prise de statines au moins 1 fois par semaine au cours de l'année précédant l'entretien, et durée totale de prise d'au moins 2 ans	<u>Facteurs d'appariement</u> : sexe, âge, quartier. <u>Facteurs d'ajustement considérés</u> (non inclus dans les modèles après processus de sélection) : ethnicité, statut marital, niveau d'éducation, statut d'emploi, revenu annuel, ancienneté de résidence, tabac, nombre annuel de visites chez le médecin traitant, chez un médecin spécialiste, nombre d'exams de la peau vie entière, nombre de médicaments sur prescription utilisés au cours de l'année écoulée, couleur des cheveux, des yeux, antécédents personnels de carcinomes cutanés, antécédents familiaux de mélanome, nombre de grains de beauté, de taches de rousseur, réaction de la peau à l'exposition solaire, nombre de semaines/an passées à la plage, de coups de soleil à différentes périodes de la vie, utilisation de cabines de bronzage. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : sexe.	<b>Association entre exposition aux statines et risque de mélanome : OR = 0,97 [0,73-1,29]. Pas de tendance en fonction de la durée d'utilisation. Pas de modification d'effet apparente par le sexe.</b>
<b>Jacobs et al, 2011, USA (292)</b>					
Cohorte prospective : Cancer Prevention Study-II (CPS-II) Nutrition Cohort Participants âgés de plus de 60 ans	1251 cas de mélanomes / 133 255 participants (60 059 hommes et 73 196 femmes)	Cas auto-rapportés dans les questionnaires de suivi puis validés avec les comptes-rendus	Prise d'hypolipémiants (sans précision du type de molécule) dans l'année précédente auto-	<u>Facteurs d'ajustement</u> (mis à jour au cours du suivi le cas échéant) : âge, sexe, ethnicité, éducation, statut tabagique, utilisation d'AINS, IMC, niveau d'activité physique, antécédent d'hypercholestérolémie, de diabète, de maladie	<b>Association entre exposition aux hypolipémiants et risque de mélanome : RR = 0,79 [0,66-0,96] globalement, RR = 0,64 [0,46-0,89] pour une utilisation passée, 0,89 [0,75-1,06] pour une utilisation en cours d'une durée inférieure à 5 ans, et 0,79 [0,66-0,96] pour une utilisation en cours d'au moins</b>

	Suivi de 10 ans	médicaux ou via les registres de cancer ; ou identifiés via les causes de décès puis validés via les registres de cancer	rapportée dans des questionnaires biennaux	cardiaque, d'hypertension, utilisation de THM (femmes), consommation d'alcool et région. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : âge, IMC, sexe, statut tabagique, utilisation d'AINS, antécédents d'autres cancers.	<b>5 ans.</b> <b>Pas de modification d'effet « notable » par l'âge, l'IMC, le sexe, le statut tabagique, l'utilisation d'AINS, ou les antécédents d'autres cancers (données non présentées).</b>
<b>Fröhlich et al, 2012, Suisse (383)</b>					
Cohorte prospective Personnes de ≥ 18 ans ayant subi une transplantation cardiaque à l'hôpital universitaire de Munich entre 1985 et 2007 et survécu à la première année suivant la transplantation	61 cas de cancers de la peau (type non précisé) / 255 participants Suivi médian de 12,6 ans	Non précisé	Exposition aux statines = au moins une prise de statine identifiée entre la transplantation cardiaque et la fin du suivi ( <b>!Attention!</b> <i>Non respect du principe consistant à ne jamais utiliser l'information recueillie en cours de suivi pour définir le groupe d'exposition en début du suivi -résultats certainement biaisés</i> )	<u>Facteurs d'ajustement</u> : aucun	Pas de différence significative en termes d'incidence cumulée de cancers de la peau entre personnes exposées et non exposées aux statines (p = 0,20).
<b>Jagtap et al, 2012, USA (298)</b>					
Cohorte prospective : Women's Health Initiative (WHI), composante observationnelle et essai randomisé Femmes ménopausées, de couleur de peau blanche, âgées de 50-79 ans	1099 cas de mélanome / 119 726 femmes Suivi moyen de 11,6 ans	Cas identifiés par auto-questionnaires ou interviews téléphoniques, puis confirmés par examen des dossiers médicaux et comptes-rendus pathologiques	Exposition = Prise en cours déclarée à la visite d'inclusion	<u>Facteurs d'ajustement</u> (à l'inclusion) : âge, latitude, éducation, statut tabagique, consommation d'alcool, niveau d'activité physique, antécédent de carcinome cutané, consommation d'AINS, IMC, utilisation de THM.	<b>Association entre exposition aux statines et risque de mélanome : HR = 1,14 [0,91-1,43].</b> <b>Pas de différence significative dans les HRs de mélanome associés aux différentes molécules de statines (p<sub>homogénéité</sub> = 0,81), aux catégories de lipophilicité (p<sub>homogénéité</sub> = 0,46). Pas de tendance significative selon la durée d'exposition aux statines (p<sub>tendance</sub> = 0,32).</b> <b>Association entre exposition aux statines et risque de mélanome in situ : HR = 1,20 [0,86-1,67] ; et risque de mélanome localisé : HR = 1,17 [0,86-1,61] ; et risque de mélanome à extension régionale ou distante : HR = 0,57 [0,14-2,36] (P<sub>homogénéité</sub> = 0,60).</b>
<b>Arnsfang et al, 2015, Danemark (305)</b>					
Cas-témoins nichée dans l'ensemble de la population danoise	38 484 cas de CBC et 3724 cas de CSC	Registre danois des cancers	Registre danois des prescriptions médicamenteuses Exposition = au moins deux prescriptions de statines entre 1995 et un an avant la date	<u>Facteurs d'appariement</u> : âge, sexe. <u>Facteurs d'ajustement</u> : glucocorticoïdes systémiques, azathioprine, autres immunosuppresseurs, thiazides, autres diurétiques, THM, amiodarone, aspirine faible dose, AINS, bronchopneumopathie chronique obstructive, maladie des tissus conjonctifs,	Association entre exposition aux statines en général et <b>risque de CBC : OR = 1,09 [1,06-1,13] ; risque de CSC : OR = 1,01 [0,91-1,11].</b> Par molécule et pour des durées de traitement de 5 années ou plus (vs. 0 ou 1 prescription) : <b>pour le risque de CBC, OR = 1,10 [1,01-1,19] pour la simvastatine, 1,03 [0,76-1,38] pour la lovastatine, 0,93 [0,73-1,19] pour la pravastatine, 1,59</b>

index

maladie rénale modérée à sévère, diabète, psoriasis, dermatite atopique, niveau d'éducation et score de Charlson.  
Potentiels modificateurs d'effet : sexe et âge (mais aucun test d'interaction réalisé).

**[1,17-2,16] pour la fluvastatine, et 1,03 [0,89-1,20] pour l'atorvastatine ; pour le risque CBC, OR = 1,05 [0,83-1,33] pour la simvastatine, 1,33 [0,62-2,84] pour la lovastatine, 0,80 [0,41-1,56] pour la pravastatine, 0,59 [0,18-1,34] pour la fluvastatine, et 0,85 [0,54-1,34] pour l'atorvastatine.**

Pas de tendance apparente en fonction de la durée d'utilisation, ou de l'intensité du traitement, pour les **risques de CBC comme de CSC.**  
Pas de différence apparente marquée selon le caractère lipophile ou hydrophile des statines, pour les **risques de CBC comme de CSC.**

ORs associés à l'exposition aux statines un peu plus élevés chez les femmes que chez les hommes pour les **risques de CBC comme de CSC.**

ORs associés à l'exposition > 5 ans aux statines un peu plus élevés chez les personnes de plus de 75 ans que chez les plus jeunes pour les **risques de CBC comme de CSC.**

**Wang et al, 2016, USA (273)**

Cohorte prospective :  
Women's Health Initiative (WHI), composante observationnelle et essai randomisé  
Femmes ménopausées, de couleur de peau blanche, âgées de 50-79 ans

11 555 cas de carcinomes cutanés / 118 357 femmes  
Suivi moyen de 10,5 ans

Cas auto-rapportés par questionnaires, pas de validation et date de diagnostic non connue

Prise en cours déclarée aux visites d'inclusion et de suivi (années 1, 3, 6 pour les femmes participant à l'essai randomisé, année 3 pour les femmes participant à l'étude observationnelle)

Facteurs d'ajustement (en début de suivi) : âge, éducation, IMC, tabac, prise de vitamine D, ensoleillement/latitude, niveau d'activité physique, utilisation passée ou actuelle de contraceptifs oraux/THM.  
Potentiels modificateurs d'effet : âge, IMC, tabac, ensoleillement, prise de vitamine D.

**Association entre exposition aux statines et risque de carcinome cutané : OR = 1,21 [1,07-1,35].**  
**Pas de différence significative entre molécules de statines (p=0,08).**  
**Différence significative (p=0,001) selon le caractère lipophile (OR = 1,39 [1,18-1,64]) ou non (OR = 1,10 [0,95-1,28]).**  
**Pas de tendance significative selon la durée d'utilisation.**  
**Pas d'interaction significative.**

**Lin et al, 2018, USA (299)**

Cohortes prospectives :  
Nurses' Health Study (NHS) et Health Professionals Follow-up Study (HPFS)  
NHS : femmes âgées de 30 à 55 ans à l'inclusion, avec un antécédent de cholestérol élevé  
HPFS : hommes âgés de 40 à 75 ans à l'inclusion, avec un antécédent de cholestérol élevé

202 cas de mélanome, 6 774 CBC et 873 CSC / environ 415 000 personnes années de suivi  
Suivi de 10 ans

Cas auto-rapportés par questionnaires (conformité à 85% avec les dossiers médicaux dans une étude de validation de cas)

Utilisation régulière de statines de statines auto-rapportée tous les 2 ans.

Facteurs d'ajustement (mis à jour au cours du suivi) : âge, couleur des cheveux, nombre de grains de beauté, flux d'ultra-violets cumulé, réaction de la peau à l'exposition solaire, nombre de coups de soleil importants au cours de la vie, antécédents familiaux de mélanome, tabac, IMC, consommation de citron, d'alcool, niveau d'activité physique, statut ménopausique (femmes), consommation de THM (femmes).  
Potentiels modificateurs d'effet : sexe (mais aucun test d'interaction effectué).

Pas d'association significative entre l'utilisation de statines et le risque de **CBC (HR = 1,04 [0,99, 1,09])**, de **CSC (HR = 1,08 [0,94, 1,24])**, de **mélanome (HR = 1,04 [0,78, 1,38])**, chez les hommes comme chez les femmes.  
Pas de tendance significative chez les hommes et chez les femmes selon la durée d'utilisation pour les **CSC** et les **mélanomes.** **Tendance significative à l'augmentation de risque de CBC avec la durée d'utilisation de statines chez les hommes (p<sub>tendance</sub> = 0,003) mais pas chez les femmes (p<sub>tendance</sub> = 0,86).**  
Parmi les hommes, **pas d'association significative entre prise de lovastatine, simvastatine, rosuvastatine, et risque de CBC ; mais association pour la pravastatine (HR = 0,62 [0,41-0,93]) ; pas d'association significative entre ces molécules et**

---

**le risque de CSC ou de mélanome.**

Parmi les femmes, **pas d'association significative entre prise de lovastatine, pravastatine simvastatine, rosuvastatine et risque de CBC ; pas d'association significative entre ces molécules et le risque de CSC, à l'exception de la lovastatine (HR = 1,82 [1,15-2,88]), pas d'association significative entre ces molécules et le risque de mélanome.**

---

Abréviations : AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CBC, carcinome basocellulaire ; CSC, carcinome spinocellulaire ; DDD, defined daily dose ; HR, hazard ratio ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, odds ratio ; RR, risque relatif ; THM, traitement hormonal de la ménopause.

**Annexe 2. Principales caractéristiques et résultats des études observationnelles ayant évalué la relation entre prise d'AINS et risque de cancers cutanés, carcinomes cutanés, mélanomes, CBC, et/ou CSC**

Schéma, nom de l'étude/base de données, participants	Cas de cancers cutanés/taille de l'échantillon étudié, durée de suivi	Méthode d'identification des cas de cancers cutanés	Identification et définition de l'exposition aux statines	Facteurs d'ajustement / d'appariement, potentiels modificateurs d'effet évalués	Associations entre exposition aux statines et risque de cancers cutanés
<b>Harris et al, 2001, USA (248)</b>					
Etude cas-témoins Femmes	110 cas de mélanome et 609 témoins	Cas histologiquement confirmés	Auto-déclarations Exposition = au moins deux années d'utilisation d'AINS	<u>Facteurs d'ajustement</u> : nombre de coups de soleil pendant l'enfance, fréquence actuelle et durée hebdomadaire de l'exposition au soleil. <u>Facteurs d'appariement</u> : âge, ethnicité et lieu de résidence.	<b>Association entre exposition aux AINS et risque de mélanome : RR = 0,45 [0,22-0,92] pour au moins 1 comprimé par jour pendant plus de deux ans (OR = 0,55 pour l'aspirine et 0,42 pour l'ibuprofène); RR = 0,77 [0,35-1,70] pour moins d'un comprimé par jour pendant plus de deux ans. Tendance significative à la diminution du risque avec une durée croissante d'utilisation des AINS.</b>
<b>Friis et al, 2003, Danemark (320)</b>					
Cohorte prospective Habitants de la région du Jutland du Nord, au Danemark, avec au moins une prescription d'aspirine faible dose	52 cas de mélanomes, 407 cas de carcinomes cutanés / 29 470 participants Durée moyenne de suivi de 4,1 ans	Registre danois des cancers	Base de données de prescriptions médicamenteuses	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge et sexe.	Ratio d'incidence standardisé pour la cohorte de personnes exposées à l'aspirine faible dose : Chez les hommes : <b>mélanome, 1,3 [0,9-1,8] ; carcinomes cutanés, 1,1 [0,9-1,2].</b> Chez les femmes : <b>mélanome, 1,1 [0,7-1,7] ; carcinomes cutanés, 1,0 [0,9-1,2].</b>
<b>Sorensen et al, 2003, Danemark (325)</b>					
Cohorte prospective Habitants de la région du Jutland du Nord, au Danemark, avec au moins une prescription d'AINS hors aspirine	167 cas de mélanomes, 1093 cas de carcinomes cutanés / 172 057 participants Durée moyenne de suivi de 5,4 ans	Registre danois des cancers	Base de données de prescriptions médicamenteuses	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge et sexe.	Ratio d'incidence standardisé pour la cohorte de personnes exposées aux AINS hors aspirine : <b>mélanome, 1,0 [0,8-1,1] ; carcinomes cutanés, 1,1 [1,0-1,2].</b>
<b>Milan et al, 2003, Finlande (335)</b>					
Etude cas-témoins nichée Jumeaux de même sexe participant à la « Finnish Adult Twin Cohort Study »	333 cas de CBC et 333 témoins Suivi moyen de 15,2 ans	Cas confirmés histologiquement identifiés dans le registre des cancers finnois	Autodéclarations dans le questionnaire d'inclusion	<u>Facteur d'appariement</u> : jumeau. <u>Facteurs d'ajustement</u> : sexe, éducation, IMC, tabac, alcool, eczéma atopique, urticaire, travail à l'extérieur.	<b>Association entre exposition aux AINS et risque de CBC : OR = 1,25 [0,69-2,25] chez les hommes et 1,06 [0,66-1,72] chez les femmes.</b>
<b>Butler et al, 2005, Australie (336)</b>					
Etude cas-témoins nichée Cohorte de participants à l'essai clinique « Nambour Skin Cancer Prevention Trial »	86 cas de CSC et 187 témoins	Auto-déclarations confirmées par documents médicaux ; déclarations du médecin traitant ;	Interview Exposition = au moins deux comprimés par semaine durant au moins une année	<u>Facteur d'appariement</u> : âge et sexe. <u>Facteurs d'ajustement</u> : exposition solaire professionnelle, couleur de peau, capacité à bronzer, élastose, antécédents de douleur à la hanche ou au genou, bras de randomisation dans l'essai.	<b>Association entre exposition aux AINS et risque de CSC : au moins deux comprimés/semaine pendant moins de 5 ans, OR = 2,20 [0,56–8,36] ; au moins deux comprimés/semaine pendant 5 ans ou plus, OR = 0,37 [0,12–1,16].</b>

examens de la peau  
dans le cadre de  
l'essai

<b>Ramirez et al, 2005, USA (384)</b>					
Cohorte rétrospective Patients du « Miami Veterans Affairs Medical Center », de peau blanche, ayant un antécédent de mélanome Quasi-exclusivement des hommes	4 nouveaux mélanomes, 2 récurrences, 7 métastases / 83 personnes		Base de données de prescriptions médicamenteuses Exposition = prescription d'AINS hors aspirine après le diagnostic initial de mélanome	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge et épaisseur de Breslow.	<b>Association entre exposition aux AINS et risque de second mélanome, récurrence ou métastase : OR = 0,08 [0,01-0,77].</b>
<b>Grau et al, 2006, USA (331)</b>					
Cohorte prospective Participants de l'essai randomisé « Skin Cancer Chemoprevention Study », avec un antécédent récent de carcinome cutané	702 personnes avec carcinomes cutanés / 1721 sujets	Examens annuels par un dermatologue dans le cadre de l'essai clinique et confirmation histologique	Auto-déclarations au moment de la randomisation et mise à jour tous les 4 mois au cours de l'essai. Exposition = utilisation en cours d'AINS (dont aspirine) au moment de l'auto-déclaration	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, centre, sensibilité de la peau au soleil, nombre de carcinomes cutanés avant randomisation, nombre de questionnaires de suivi complétés.	Pas d'associations significatives entre l'exposition aux AINS et le <b>risque de CBC (OR = 0,89 [0,73-1,09] pour l'exposition aux AINS au moment de la randomisation)</b> ou le <b>risque de CSC (OR = 0,95 [0,64-1,42])</b> . Pas d'association significative pour les utilisations fréquentes comme sporadiques.
<b>Jacobs et al, 2007, USA (321)</b>					
Cohorte prospective : Cancer Prevention Study-II (CPS-II) Nutrition Cohort Participants âgés de plus de 60 ans	1049 cas de mélanomes / 146 113 participants Suivi de 10 ans	Cas auto-rapportés dans les questionnaires de suivi puis validés par documents médicaux ou via les registres de cancer ; ou identifiés via les causes de décès puis validés via les registres de cancer	Prise d'aspirine dans l'année précédente auto-rapportée dans les questionnaires d'inclusion et de suivi biennaux	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, ethnicité, éducation, statut tabagique, IMC, niveau d'activité physique, antécédents d'infarctus du myocarde, de diabète, d'hypertension, utilisation d'AINS hors aspirine, utilisation de THM (femmes).	<b>Association entre exposition à l'aspirine forte-dose et risque de mélanome : RR = 1,04 [0,88-1,22] pour une utilisation non quotidienne, ou à faible-dose, ou passée ; RR = 0,99 [0,79-1,25] pour une utilisation quotidienne pendant moins de 5 ans, et 1,15 [0,83-1,59] pour une utilisation quotidienne pendant 5 ans ou plus.</b>
<b>Vogel et al, 2007, Danemark (334)</b>					
Etude cas-témoins nichée Participants de la cohorte « Diet, Cancer and Health » incluant des personnes âgées de 50 à 64 ans	322 cas de CBC et 322 témoins	Registre danois des cancers	Auto-déclaration à l'inclusion dans la cohorte Exposition = prise d'au moins deux comprimés par mois dans l'année précédente	<u>Facteurs d'appariement</u> : âge, sexe, âge à l'inclusion dans la cohorte. <u>Facteurs d'ajustement</u> : capacité à bronzer, réaction de la peau au soleil, nombre de grains de beauté, nombre de taches de rousseur.	<b>Association entre exposition aux AINS et risque de CBC : OR = 0,85 [0,66-1,10].</b>



Asgari et al, 2008, USA (323)					
Cohorte prospective Participants de la cohorte « Vitamins and Lifestyle » (VITAL)	349 cas de mélanome / 63 809 participants 5 ans de suivi en moyenne	Registre des cancers	Prise d'AINS dans les 10 ans précédents auto-rapportée dans le questionnaire d'inclusion Exposition = prise d'AINS au moins une fois par semaine pendant au moins une année dans la période de 10 ans précédant l'inclusion	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, éducation, antécédents familiaux de cancers cutanés, grains de beauté enlevés, taches de rousseur, coups de soleil pendant l'enfance, couleur des cheveux, réaction de la peau au soleil, utilisation de multivitamines, antécédents de maladie cardiovasculaire, de douleur chronique, d'arthrite, d'ulcère gastrique, de maladie rénale, statut tabagique, IMC, niveau d'activité physique.	<b>Association entre exposition aux AINS et risque de mélanome :</b> <b>Tous AINS confondus, HR = 0,99 [0,79–1,25].</b> <b>AINS hors aspirine, HR = 1,02 [0,80–1,31].</b> <b>Aspirine forte-dose, HR = 1,12 [0,85–1,49].</b> <b>Pas d'associations significatives dans les différentes catégories de durée d'utilisation, ou de fréquence d'utilisation hebdomadaire.</b> <b>Pas de différence significative d'association en fonction du caractère in situ ou invasif du mélanome, de son extension, ou de son épaisseur.</b>
Joose et al, 2009, Pays-Bas (324)					
Etude cas-témoins nichée Participants âgés d'au moins 18 ans, faisant partie de la base de données PHARMO	1318 cas de mélanome invasif et 6786 témoins	Registre d'histopathologie et de cytopathologie pour l'identification des cas, puis extraction des données sur la date de diagnostic et les caractéristiques des tumeurs	Base de données de délivrances de médicaments Exposition = délivrance d'AINS par voie systémique dans les 3 années précédant la date index	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, nombre de diagnostics médicaux dans les trois ans précédant la date index, utilisation de statines, utilisation d'estrogènes (femmes). <u>Facteurs d'appariement</u> : date de naissance, sexe, région. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : sexe.	<b>Association entre exposition à l'aspirine et risque de mélanome : OR = 0,92 [0,76–1,12] ; chez les hommes, 0,92 [0,69–1,21] ; chez les femmes, 0,90 [0,68–1,19].</b> <b>Chez les femmes, utilisation d'aspirine faible-dose pendant moins de 3 ans, OR = 0,82 [0,55-1,22] ; utilisation d'aspirine faible-dose pendant 3 ans, 0,54 [0,30-0,99] ; utilisation d'aspirine forte-dose, 1,37 [0,89-2,11]. Pas d'association significative chez les hommes pour ces 3 catégories d'exposition à l'aspirine.</b> <b>Association entre exposition aux AINS hors aspirine et risque de mélanome : OR = 1,10 [0,97–1,24] ; chez les hommes, 1,04 [0,86-1,26] ; chez les femmes, 1,13 [0,96- 1,34]. Rien de significatif dans les différentes catégories de nombre de comprimés cumulés.</b>
Clouser et al, 2009, USA (385)					
Cohorte prospective Participants de l'essai randomisé SKICAP-AK, avec au moins 10 lésions actiniques mais sans antécédent de carcinome cutané	284 cas de carcinomes cutanés / 1402 participants Suivi moyen de 5 ans	Cas confirmés histologiquement au cours du suivi de l'essai randomisé	Utilisation d'AINS en cours auto-rapportée à la fin du suivi ( <b>!Attention!</b> <i>Non respect du principe consistant à ne jamais utiliser l'information recueillie en cours de suivi pour définir le groupe d'exposition en début du suivi -résultats certainement biaisés</i> )	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, durée hebdomadaire d'exposition au soleil, réaction de la peau au soleil, couleur des yeux, couleur des cheveux, ethnicité, statut tabagique, groupe de randomisation. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : groupe de randomisation.	Diminutions des <b>risques de CBC</b> et des <b>risques de CSC</b> associés à la prise de tous AINS confondus, d'aspirine, et d'AINS hors aspirine si ceux-ci étaient pris seulement sur une partie du suivi. Pas d'associations significatives pour des prises pendant toute la durée du suivi.
Kaae et al., 2010, Danemark (203)					
Cohorte prospective	7254 cas de	Registre danois des	Registre danois des	<u>Facteurs d'ajustement</u> :	<b>Association entre exposition et risque de mélanome :</b>

Ensemble de la population danoise âgée d'au moins 15 ans	mélanome, 35 328 cas de CBC, 6550 cas de CSC / 4 761 749 personnes	cancers	prescriptions médicamenteuses	Age, sexe, éducation, année, utilisation d'autres médicaments photosensibilisants.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diclofénac : RR = 1,0 [1,0-1,1]</li> <li>- Ibuprofène, 1,0 [1,0-1,1]</li> <li>- Indométhacine, 1,0 [0,9-1,1]</li> <li><b>Pas de tendances significatives avec la durée d'utilisation.</b></li> <li><b>Association entre exposition et risque de CBC :</b></li> <li>- Diclofénac : RR = 1,1 [1,1-1,1]</li> <li>- Ibuprofène, 1,0 [1,0-1,1]</li> <li>- Indométhacine, 1,0 [1,0-1,1]</li> <li><b>Pas de tendances significatives avec la durée d'utilisation.</b></li> <li><b>Association entre exposition et risque de CSC :</b></li> <li>- Diclofénac : RR = 1,1 [1,0-1,1]</li> <li>- Ibuprofène, 1,0 [1,0-1,1]</li> <li>- Indométhacine, 1,2 [1,1-1,4]</li> <li><b>Pas de tendances significatives avec la durée d'utilisation</b></li> </ul>
<b>Asgari et al, 2010, USA (337)</b>					
Etude cas-témoins Membres de la Kaiser Permanente of Northern California (KPNC) âgés de 43 à 85 ans	415 cas de CSC et 415 témoins	Dossiers médicaux informatisés	Auto-déclarations Exposition = utilisation régulière dans les 10 ans précédant la date index	<u>Facteur d'appariement</u> : âge, sexe, ethnicité. <u>Facteurs d'ajustement</u> : type de peau, taches de rousseur, couleur des yeux, couleur de cheveux, éducation, antécédents familiaux de cancers cutanés, éducation, antécédents de coups de soleil, exposition au soleil, utilisation de cabines de bronzage, expositions à haut risque, statut tabagique.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Association entre exposition aux AINS et risque de CSC :</b></li> <li>- Tous AINS, OR = 1,32 [0,92-1,89]. <b>Pas de tendance significative avec la durée d'exposition.</b></li> <li>- Aspirine, OR = 1,38 [0,96-1,97]. <b>Pas de tendance significative avec la durée d'exposition. Pas de différence significative entre aspirine faible-dose et aspirine forte-dose.</b></li> <li>- AINS hors aspirine, OR = 0,84 [0,56-1,26]. <b>Pas de tendance significative avec la durée d'exposition.</b></li> </ul>
<b>Curriel-Lewandrowski et al, 2011, USA (249)</b>					
Etude cas-témoins Participants âgés d'au moins 40 ans ; les cas ont été identifiés via des cliniques du mélanome et de dermatologie ; les témoins sont issus de la population générale	400 cas de mélanome et 600 témoins	Non précisé	Entretiens téléphoniques Exposition = prise d'AINS au moins 1 fois par semaine au cours de l'année précédant l'entretien, et durée totale de prise d'au moins 2 ans	<u>Facteurs d'appariement</u> : sexe, âge, quartier. <u>Facteurs d'ajustement</u> : ethnicité, facteurs socioéconomiques, tabac, nombre annuel de visites chez le médecin traitant, chez un spécialiste, nombre d'exams de la peau vie entière, nombre de médicaments sur prescription au cours de l'année écoulée, couleur des cheveux, des yeux, antécédents personnels de carcinomes cutanés, antécédents familiaux de mélanome, nombre de grains de beauté, de taches de rousseur, réaction de la peau au soleil, nombre de semaines/an à la plage, de coups de soleil à différentes périodes de la vie, utilisation de cabines de bronzage. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : sexe.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Association entre exposition aux AINS et risque de mélanome : OR = 0,73 [0,56-0,96] ; entre 2 et 5 ans d'utilisation, 1,08 [0,78-1,48] ; plus de 5 ans, 0,57 [0,43-0,77].</b></li> <li><b>Association entre exposition à l'aspirine et risque de mélanome : OR = 0,72 [0,55-0,94] ; entre 2 et 5 ans d'utilisation, 1,03 [0,72-1,49] ; plus de 5 ans, 0,51 [0,35-0,75].</b></li> <li><b>Association entre exposition aux AINS hors aspirine et risque de mélanome : OR = 0,92 [0,70-1,19] ; entre 2 et 5 ans d'utilisation, 1,25 [0,85-1,83] ; plus de 5 ans, 0,64 [0,46-0,89].</b></li> <li><b>Pas de différences marquées d'associations entre femmes et hommes.</b></li> </ul>
<b>Jeter et al, 2011, USA (279)</b>					
Etude cas-témoins Participants de l'étude cas-	327 cas de mélanome et 119 témoins		Entretien téléphonique	<u>Facteurs d'appariement</u> : conjoint. <u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, antécédents	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Association entre exposition aux AINS hors aspirine et risque de mélanome : OR = 0,71 [0,23-2,02].</b></li> </ul>

témoins "Genes, Environment, and Melanoma (GEM)" issus de l'université du Michigan			Exposition = AINS pris quotidiennement pendant au moins 3 mois dans le passé	familiaux de mélanome, couleur de la peau, des cheveux, des yeux, antécédents de coup de soleil sévère, de maladie cardiovasculaire, de maladie musculo-squelettique, capacité de la peau à bronzer, nombre de grains de beauté sur le dos, statut tabagique, utilisation de statines, existence d'au moins une comorbidité.	<b>Association entre exposition à l'aspirine et risque de mélanome : OR = 1,45 [0,44–4,74].</b>
<b>Cahoon et al, 2011, USA (281)</b>					
Cohorte prospective Participants de type caucasien de la cohorte « United States Radiologic Technologists » (80% de femmes)	2291 cas de CBC / 58 213 participants Suivi moyen de 8,7 ans	Cas auto-rapportés	Auto-déclarations au moment du début du suivi Exposition = prise d'aspirine ou d'autres AINS au cours de l'année précédant le début du suivi	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, cohorte de naissance, éducation, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool, utilisation de paracétamol, couleur de la peau, des cheveux, exposition solaire vie entière, réaction de la peau au soleil, antécédents de coups de soleil sévères, exposition professionnelle aux radiations. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : facteurs d'ajustement.	<b>Association entre exposition aux AINS (tous confondus) et risque de CBC : HR = 1,04 [0,92-1,16]. Pas de tendance apparente avec le nombre moyen de jours de prise par mois pour l'aspirine ou les autres AINS. Pas de modificateur d'effet statistiquement significatif.</b>
<b>Nunes et al, 2011, USA (332)</b>					
Cohorte prospective Vétérans de plus de 18 ans ayant participé à l'essai clinique « Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial », ayant développé au moins 2 carcinomes cutanés dans les 5 années précédant l'entrée dans l'essai Quasi-exclusivement des hommes	472 cas de CBC et 309 cas de CSC / 1239 participants Suivi médian de 2 ans pour les CBC et 2,5 ans pour les CSC	Examen clinique par des dermatologues de l'essai clinique tous les 6 mois, le cas échéant biopsie pour établir le diagnostic	Base informatisée de remboursements de médicaments Exposition = remboursement d'AINS par voie orale au cours du suivi	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, ethnicité, éducation, statut tabagique, exposition au soleil, utilisation de crème solaire, sensibilité de la peau au soleil, nombre de carcinomes cutanés, de kératoses actiniques, eczéma, utilisation de statines, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de glucocorticoïdes, indice de comorbidités de Charlson.	Association entre exposition à l'aspirine et <b>risque de CBC : sans lag, 1,09 [0,83-1,41] ; avec lag d'un an, 0,89 [0,65-1,22] ; risque de CSC : sans lag, 0,96 [0,66-1,35] ; avec lag d'un an, 0,65 [0,43-0,97].</b> Association entre exposition aux AINS non sélectifs et <b>risque de CBC : sans lag, 0,99 [0,72-1,37] ; avec lag d'un an, 0,87 [0,58-1,27] ; risque de CSC : sans lag, 1,46 [0,98-2,19] ; avec lag d'un an, 0,95 [0,59-1,53].</b> Association entre exposition aux AINS COX-2 sélectifs sélectifs et <b>risque de CBC : sans lag, 0,97 [0,56-1,67] ; avec lag d'un an, 0,71 [0,35-1,44] ; risque de CSC : sans lag, 1,35 [0,72-2,52] ; avec lag d'un an, 0,93 [0,42-2,06].</b>
<b>Vinogradova et al, 2011, UK (322)</b>					
Etude cas-témoins nichée Personnes âgées entre 30 et 100 ans faisant partie de la QResearch database	3249 cas de mélanome et 13 115 témoins	Dossiers médicaux informatisés des médecins traitants	Prescriptions enregistrées dans les dossiers médicaux informatisés Exposition = au moins une prescription de coxibs dans les 13 à 72 mois précédant la date index	<u>Facteurs d'appariement</u> : âge, sexe, médecin, date. <u>Facteurs d'ajustement</u> : diabète, arthrite rhumatoïde, hypertension, IMC, statut tabagique, indice de déprivation, maladies cardiovasculaires, hypertension, diabète, arthrite rhumatoïde, arthrose, utilisation de statines, d'AINS hors coxibs.	<b>Association entre exposition aux coxibs et risque de mélanome : OR = 1,05 [0,89–1,23] ; OR pour plus d'un an d'exposition, 1,05 [0,75-1,47]. Pas de tendance significative avec la durée d'utilisation.</b>
<b>Torti et al, 2011, USA (276)</b>					

Etude cas-témoins Habitants du New Hampshire âgés entre 25 et 74 ans	535 cas de CSC, 487 cas de CBC et 462 témoins	Cas identifiés auprès de dermatologues et laboratoires de pathologie du New Hampshire et des régions limitrophes	Interview Exposition = utilisation d'un AINS contre la douleur au moins 4 fois par semaine pendant au moins un mois, avant la date index	<u>Facteurs d'appariement</u> : âge et sexe. <u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, statut tabagique, réaction de la peau au soleil, nombre de coups de soleil douloureux vie entière, durée cumulée d'exposition au soleil. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : nombre de coups de soleil douloureux vie entière, réaction de la peau au soleil, statut tabagique.	<b>Association entre exposition aux AINS et risque de CBC :</b> <b>tous AINS, OR = 0,91 [0,69-1,21] ; aspirine, 0,81 [0,59-1,12] ; dérivés de l'acide propionique, 1,51 [0,66-3,44] ; ibuprofène, 1,51 [0,66-3,44]. Pas de variation apparente selon le caractère ancien ou récent de l'exposition ou la durée d'utilisation.</b> <b>Association entre exposition aux AINS et risque de CSC :</b> <b>tous AINS, OR = 0,78 [0,59-1,03] ; aspirine, 0,75 [0,55-1,02] ; dérivés de l'acide propionique, 1,19 [0,51-2,79] ; ibuprofène, 0,91 [0,61-1,35]. Pas de variation apparente selon le caractère ancien ou récent de l'exposition ou la durée d'utilisation.</b> <b>Pas de variation notable selon les sites anatomiques de CSC ou selon la présence de kératose actinique. Pas d'interactions significatives.</b>
<b>Johannesdottir et al, 2012, Danemark (327)</b>					
Etude cas-témoins nichée dans l'ensemble de la population du Danemark du nord âgée de plus de 20 ans	1974 cas de CSC, 13 316 cas de CBC, 3242 cas de mélanome et 178 655 témoins	Registre danois des cancers	Registre danois des prescriptions médicamenteuses Exposition = plus de deux prescriptions d'AINS jusqu'à un an avant la date index	<u>Facteurs d'appariement</u> : âge, sexe, région. <u>Facteurs d'ajustement</u> : antécédents d'arthrite rhumatoïde, de migraine, de maladie cardiovasculaire, de maladie auto-immune, score de Charlson, prise de glucocorticoïdes, d'immunosuppresseurs, de médicaments pour les lésions précurseurs des cancers cutanés, d'AINS par voie topique, et de médicaments avec un effet photosensibilisant documenté. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : âge, sexe.	Association entre exposition aux AINS et : <b>- risque de CSC : OR = 0,85 [0,76-0,94] ; pas de variation marquée selon le type d'AINS (aspirine faible-dose, aspirine forte dose, AINS non sélectifs, coxibs).</b> <b>- risque de CBC : OR = 0,97 [0,93-1,01] ; pas de variation marquée selon le type d'AINS, mais une association significative avec les AINS non sélectifs (OR = [0,91-0,99]).</b> <b>Associations plus marquées pour les sites anatomiques autres que la tête et le cou.</b> <b>- risque de mélanome : OR = 0,87 [0,80-0,95] ; pas de variation marquée selon le type d'AINS.</b> En général, pas de variation marquée selon le caractère récent/ancien de l'exposition, et selon la durée ou l'intensité de l'exposition, <b>sauf pour le mélanome, avec une association particulièrement marquée pour les expositions de plus de 7 ans à forte intensité (OR = 0,54 [0,38-0,75]).</b> Pas de modification d'effet apparente par l'âge/le sexe.
<b>Jeter et al, 2012, USA (328)</b>					
Cohorte prospective Participant de type caucasien de la Nurses' Health Study	658 cas de mélanome invasif, 15 079 CBC et 1337 CSC invasifs / 92 125 participantes	Cas auto-rapportés par questionnaires Les mélanomes et CSC ont ensuite été validés avec les comptes-rendus médicaux ou les registres des cancers.	Utilisation régulière d'AINS auto-rapportée tous les 2 ans. L'information sur la dose d'aspirine a été demandée seulement dans les derniers questionnaires de suivi	<u>Facteurs d'ajustement (mis à jour au cours du suivi)</u> : âge, nombre de grains de beauté, flux d'ultra-violet cumulés, réaction de la peau à l'exposition solaire, nombre de coups de soleil importants au cours de la vie, antécédents familiaux de mélanome, statut tabagique, IMC, taille, niveau d'activité physique, statut ménopausique (femmes), consommation de THM (femmes), apports alimentaires de	Association entre exposition aux AINS et : <b>- risque de mélanome : aspirine, utilisation en cours, HR = 1,32 [1,03-1,70] ; passée, 1,29 [0,98-1,71] ; AINS hors aspirine, utilisation en cours, HR = 0,96 [0,76-1,20] ; passée, 0,91 [0,71-1,17].</b> <b>- risque de CSC : aspirine, utilisation en cours, HR = 0,99 [0,83-1,19] ; passée, 0,98 [0,80-1,19] ; AINS hors aspirine, utilisation en cours, HR = 0,95 [0,82-1,10] ; passée 1,03 [0,88-1,19].</b>

vitamine D et de vitamine C.  
Potentiels modificateurs d'effet : niveau de risque de mélanome et de carcinome cutané.

- **risque de CBC : aspirine, utilisation en cours, HR = 0,98 [0,93–1,03] ; passée, 0,99 [0,94–1,04] ; AINS hors aspirine, utilisation en cours, HR = 1,01 [0,96–1,06] ; passée, 1,04 [0,99–1,10].**

Pas de tendances significatives en fonction du nombre de comprimés ni du nombre de jours de prise par semaine, ni du nombre d'années d'utilisation, sauf pour l'association **aspirine et risque de CBC, avec une tendance significative à la diminution du risque avec un nombre d'années d'utilisation croissant.**

Pas de différences apparentes dans les associations en fonction des niveaux de risque cancers cutanés.

**De Vries et al., 2012, Europe (multicentrique) (352)**

<p>Cas-témoins          Les témoins sont issus de l'hôpital, âgés d'au moins 18 ans</p>	<p>360 cas de mélanome, 602 cas de CBC, 409 cas de CSC, et 1550 témoins</p>	<p>Diagnostic avec confirmation histologique au sein des départements de dermatologie des hôpitaux participants.</p>	<p>Auto-déclarations          Exposition = au moins 3 mois de prise régulière dans le passé</p>	<p><u>Facteurs d'appariement</u> : âge, sexe, hôpital.  <u>Facteurs d'ajustement</u> :          Age et sexe, réaction de la peau au soleil, pays.</p>	<p>Association entre exposition aux AINS (ibuprofène, naproxène et piroxicam) et :          - <b>risque de mélanome : OR = 0,98 [0,67-1,43]</b>          - <b>risque de CBC : OR = 0,72 [0,53-0,97]</b>          - <b>risque de CSC : OR = 0,88 [0,62-1,25].</b></p>
---	---	--	---	---	--

**Gamba et al., 2013, USA (277)**

<p>Cohorte prospective :          Women's Health Initiative (WHI), composante observationnelle          Femmes ménopausées, de couleur de peau blanche, âgées de 50 à 79 ans</p>	<p>548 mélanomes / 59 806 participantes          Suivi médian de 12 ans</p>	<p>Cas identifiés par auto-questionnaires, puis confirmés par examen des dossiers médicaux et comptes-rendus pathologiques</p>	<p>Exposition = Prise en cours d'aspirine ou d'ibuprofène, au moins 2 fois par semaine au cours des deux dernières semaines, déclarée à la visite d'inclusion</p>	<p><u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, éducation, IMC, statut tabagique, prise de vitamine D, activité physique, antécédents de cancers cutanés, réaction de la peau au soleil, niveaux d'UV résidentiels, niveau d'exposition au soleil actuelle et pendant l'enfance, utilisation de crème solaire, temps depuis la dernière consultation médicale, antécédents de maladie cardiovasculaire, d'arthrite, de migraine.  <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : âge, antécédents personnels de cancers cutanés, tabac, exposition au soleil pendant l'enfance/actuelle, UV résidentiels, prise de vitamine D.</p>	<p><b>Association entre exposition à l'aspirine et risque de mélanome : HR = 0,79 [0,63-0,98]. Tendance significative à la diminution du risque avec la durée d'utilisation.</b>  <b>Association entre exposition à des AINS hors aspirine et risque de mélanome : HR = 1,05 [0,83-1,34]. Pas de tendance significative avec la durée d'utilisation.</b>  <b>Pas de modification d'effet significative.</b></p>
--	---	--	---	--	---

**Brasky et al., 2014, USA (326)**

<p>Cohorte prospective :          Women's Health Initiative (WHI), composante observationnelle et essai randomisé          Femmes ménopausées, âgées de 50 à 79 ans</p>	<p>531 cas de mélanomes / 129 013 participantes          Suivi moyen de 9,7 ans</p>	<p>Cas auto-rapportés par questionnaires, puis validés par dossiers médicaux</p>	<p>Prise en cours régulière déclarée à la visite d'inclusion et 3 ans plus tard (l'année 3 étant le début de suivi pour la présente étude)</p>	<p><u>Facteurs d'ajustement</u> (en début de suivi) : âge, composante de l'étude, région, éducation, ethnicité, IMC, taille, statut tabagique, consommation d'alcool, de fruits et légumes, de viande, niveau d'activité physique, parité, âge à la ménopause, utilisation de THM, de multivitamines, d'antihypertenseurs, d'hypolipémiants, antécédents de maladie</p>	<p><b>Association entre exposition aux AINS et risque de mélanome : utilisation reportée dans un seul (sur deux) questionnaire, HR = 0,96 [0,75–1,22] ; utilisation reportée dans les deux questionnaires, HR = 0,83 [0,62–1,12]. Pas de tendance apparente avec la durée d'utilisation.</b>  <b>Association entre exposition à l'aspirine et risque de mélanome : un seul questionnaire, HR = 0,71 [0,53–0,95] ; les deux questionnaires, 0,66 [0,46–0,95]. Pas de tendance</b></p>
---	---	--	--	---	--

coronarienne, d'arthrite, de migraine, d'ulcère.

apparente avec la durée d'utilisation.

Association entre exposition aux AINS hors aspirine et risque de mélanome : un seul questionnaire, HR = 1,24 [0,92–1,67] ; les deux questionnaires, 1,18 [0,71–1,96]. Pas de tendance apparente avec la durée d'utilisation.

**Wysong et al, 2014, USA (278)**

Cohorte prospective :  
Women's Health Initiative (WHI), composante observationnelle  
Femmes ménopausées, de type caucasien, âgées de 50 à 79 ans

7652 cas de carcinomes cutanés / 54 728 participantes  
Suivi médian de 6,9 ans

Cas auto-rapportés par questionnaires, pas de validation et date de diagnostic non connue

Prise en cours régulière déclarée à la visite d'inclusion et 3 ans plus tard (l'année 3 étant le début de suivi pour la présente étude)

Facteurs d'ajustement (en début de suivi) : âge, éducation, IMC, statut tabagique, prise de vitamine D, ensoleillement/latitude, niveau d'activité physique, réaction de la peau au soleil, exposition au soleil pendant l'été actuellement et pendant l'enfance, utilisation de crème solaire, temps depuis la dernière consultation médicale, antécédents personnels de carcinome cutané, de mélanome, de maladie cardiovasculaire, d'arthrite, de migraine.  
Potentiels modificateurs d'effet : âge, antécédents de cancer cutané, statut tabagique, exposition au soleil actuelle et pendant l'enfance, ensoleillement/latitude, IMC, prise de vitamine D.

Association entre exposition aux AINS et risque de carcinomes cutanés : utilisation reportée dans un seul (sur deux) questionnaire, HR = 0,98 [0,91–1,05] ; utilisation reportée dans les deux questionnaires, moins de 5 ans d'utilisation, 0,96 [0,89–1,02] ; les deux questionnaires, au moins 5 ans, 0,99 [0,91–1,07]. Dans les analyses stratifiées, associations significatives parmi les femmes avec un antécédent de cancer de la peau : HR = 0,90 [0,76–1,07] ; les deux questionnaires, moins de 5 ans, 0,82 [0,70–0,95] ; les deux questionnaires, au moins 5 ans, 0,82 [0,69–0,98].  
Association entre exposition à l'aspirine et risque de carcinomes cutanés : un seul questionnaire, HR = 0,96 [0,90–1,02] ; les deux questionnaires, moins de 5 ans, 0,98 [0,89–1,09] ; les deux questionnaires, au moins 5 ans, 1,01 [0,92–1,10].  
Association entre exposition aux AINS non sélectifs et risque de carcinomes cutanés : un seul questionnaire, HR = 0,98 [0,91–1,04] ; les deux questionnaires, moins de 5 ans, 1,01 [0,88–1,14] ; les deux questionnaires, au moins 5 ans, 0,96 [0,84–1,09].

**Reinau et al, 2014, Royaume-Uni (333)**

Etude cas-témoins nichée  
Participants âgés de 18 à 89 ans faisant partie de la Clinical Practice Research Datalink (CPRD)

65 398 cas de CBC, 7864 cas de CSC et leurs témoins  
Durée moyenne de suivi de 11,4 ans pour les CBC et 13,7 ans pour les CSC

Dossiers médicaux informatisés des médecins traitants

Prescriptions enregistrées dans les dossiers médicaux informatisés  
Exposition = au moins une prescription d'AINS par voie systémique plus d'un an avant la date index

Facteurs d'appariement : sexe, âge, médecin traitant, date, ancienneté dans la base de données.  
Facteurs d'ajustement : IMC, statut tabagique, alcool, antécédents de maladie cardiovasculaire, de diabète, de BPCO, de lupus, de migraine, d'ulcère gastrique, de maladie rénale, de maladie inflammatoire de l'intestin, d'arthrite rhumatoïde, d'arthrose, de psoriasis, utilisation de glucocorticoïdes, d'immunosuppresseurs, d'inhibiteurs de la pompe à protons, d'insuline, de paracétamol, d'opioïdes, de médicaments photosensibilisants ou phototoxiques, fréquence moyenne des visites chez le médecin au cours du suivi dans la CPRD, avant la date index.

Association entre exposition aux AINS et risque de CBC : tous AINS confondus, OR = 1,00 [0,98–1,03], aspirine, 0,99 [0,95–1,02] ; AINS hors aspirine, 0,96 [0,92–1,00], coxibs, 1,03 [0,98–1,08]. Pas de différence marquée selon l'ancienneté de l'exposition ou le nombre cumulé de remboursements.

Association entre exposition aux AINS et risque de CSC : tous AINS confondus, OR = 0,98 [0,91–1,04] (utilisation en cours, 0,90 [0,83–0,97], plus de 30 remboursements, 0,89 [0,82–0,97]) ; aspirine, 0,94 [0,87–1,01] ; AINS hors aspirine, 0,98 [0,91–1,05] ; coxibs, 0,94 [0,85–1,04].

**Pandeya et al, 2019, Australie (280)**

Cohorte "QSkin Sun and Health Study" Hommes et femmes de la cohorte, âgés de 40 à 69 ans au recrutement	3421 CBC et 1470 CSC / 34 630 participants Suivi médian de 3 ans	Base de données médico-administratives de « Medicare Australia » pour identifier les biopsies et excisions cutanées, puis croisement avec une base de données sur les pathologies pour identifier les cas histologiquement confirmés	Auto-déclarations Exposition = aspirine (sans distinction de dose) ou AINS hors aspirine dans l'année précédant le début du suivi de la cohorte	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, niveau d'éducation, assurance santé privée, état de santé général, surveillance de la peau, exposition au soleil cumulée, réaction de la peau au soleil, statut tabagique, antécédents médicaux. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : niveau de risque de cancer cutané.	Chez les personnes à haut risque de carcinome cutané, association entre exposition et <b>risque de CBC</b> : - aspirine : HR = 0,96 [0,85-1,09] pour <1 fois/semaine ; 0,94 [0,85-1,05] pour 1+ fois/semaine. - AINS hors aspirine : HR = 0,92 [0,85-1,00] pour <1 fois/semaine ; 0,87 [0,76-0,97] pour 1+ fois/semaine. Chez les personnes à haut risque de carcinome cutané, association entre exposition et <b>risque de CSC</b> : - aspirine : HR = 0,79 [0,67-0,92] pour <1 fois/semaine ; 0,99 [0,84-1,16] pour 1+ fois/semaine. - AINS hors aspirine : HR = 0,96 [0,85-1,09] pour <1 fois/semaine ; 0,84 [0,71-1,01] pour 1+ fois/semaine. Aucune association chez les personnes à risque bas ou moyen de carcinome cutané. Pas de modification d'effet statistiquement significative par le niveau de risque de cancer cutané.
--	---	--	--	--	---

Abréviations : AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; CBC, carcinome basocellulaire ; CSC, carcinome spinocellulaire ; HR, hazard ratio ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, odds ratio ; RR, risque relatif ; THM, traitement hormonal de la ménopause.

**Annexe 3. Principales caractéristiques et résultats des études observationnelles ayant évalué la relation entre prise d'antihypertenseurs (AHT) et risque de cancers cutanés, carcinomes cutanés, mélanomes, CBC, et/ou CSC, avec au moins 30 cas du cancer considéré**

Schéma, nom de l'étude/base de données, participants	Cas de cancers cutanés/taille de l'échantillon étudié, durée de suivi	Méthode d'identification des cas de cancers cutanés	Identification et définition de l'exposition aux AHT	Facteurs d'ajustement / d'appariement, potentiels modificateurs d'effet évalués	Associations entre exposition aux AHT et risque de cancers cutanés
<b>Westerdahl et al., 1996, Suède (350)</b>					
Cas-témoins Les témoins sont issus de la population générale, âgés entre 15 et 75 ans	400 cas de mélanome et 640 témoins	Cas identifiés via le registre des cancers, puis confirmés après obtention des comptes rendus anatomopathologiques	Auto-questionnaires Exposition = utilisation n'importe quand dans la vie pendant au moins un mois de façon continue	<u>Facteurs d'appariement</u> : sexe, âge, région. <u>Facteurs d'ajustement</u> : Age et sexe, couleur des cheveux, nombre de grains de beauté nombre de coups de soleil. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : sexe.	<b>Association entre exposition et risque de mélanome :</b> - Tous AHT : OR = 1,3 [1,0-1,9] ; parmi les hommes, 1,6 [1,0-2,9] ; parmi les femmes, pas d'association - Diurétiques thiazidiques : 1,4 [0,7-2,8] - BB : 1,7 [1,0-2,7].
<b>Rosenberg et al., 1998, USA (351)</b>					
Cas-témoins Les témoins sont issus de l'hôpital, âgés de 40 à 70 ans	597 cas de mélanome et 6492 témoins	Comptes rendus de sortie et comptes rendus anatomopathologiques	Interviews Exposition = utilisation régulière n'importe quand dans la vie, mais débutée au moins 1 an avant la date index	<u>Facteurs d'ajustement</u> : Age, sexe, année de l'interview, IMC, nombre de visites chez le médecin au cours des deux dernières années, ethnicité, niveau d'éducation.	<b>Association entre exposition et risque de mélanome :</b> - IEC : RR = 1,3 [0,5-3,1] - Inhibiteurs calciques : 1,6 [0,8-3,0] - BB : 1,2 [0,9-1,7] ; plus de 5 ans d'exposition, 1,3 [0,8-2,3].
<b>Friis et al., 2001, Danemark (354)</b>					
Cohorte prospective Habitants de la région du Jutland du Nord, au Danemark, avec au moins une prescription d'IEC	150 cas de carcinomes cutanés / 17 897 participants Suivi moyen de 3,7 ans	Registre danois des cancers	Base de données de prescriptions médicamenteuses	<u>Facteurs d'ajustement</u> : Age et sexe.	Ratio d'incidence standardisé pour la cohorte de personnes exposées aux IEC : <b>carcinomes cutanés, 1,0 [0,9-1,2].</b>
<b>Christian et al., 2008, USA (355)</b>					
Cohorte prospective Vétérans de plus de 18 ans ayant participé à l'essai clinique « Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial », ayant développé au moins 2 carcinomes cutanés dans les 5 années précédant l'entrée dans l'essai Quasi-exclusivement des hommes	472 cas de CBC, 309 cas de CSC / 1051 participants Durée de suivi médiane de 2,4 ans pour les CBC et 2,7 ans pour les CSC	Examen clinique par des dermatologues de l'essai clinique tous les 6 mois, le cas échéant biopsie pour établir le diagnostic	Base informatisée de remboursements de médicaments Exposition = au moins un remboursement entre 90 jours avant la randomisation et la fin du suivi. <i>( !Attention! Non respect du principe consistant à ne jamais utiliser l'information recueillie en cours de suivi pour définir le</i>	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, ethnicité, éducation, statut tabagique, sensibilité de la peau au soleil, nombre de carcinomes cutanés, de kératoses actiniques, eczéma, psoriasis, antécédents familiaux de cancers cutanés, utilisation d'antidépresseurs, de statines, d'antagonistes des récepteurs de l'histamine-H2, indice de comorbidités de Charlson.	<b>Association entre exposition et risque de CBC :</b> - BB : RR = 1,12 [0,88-1,44] - Inhibiteurs calciques : 1,16 [0,92-1,46] - Diurétiques : 0,99 [0,76-1,29] - IEC ou ARAII : 0,61 [0,50-0,74]. <b>Association entre exposition et risque de CSC :</b> - BB : RR = 0,77 [0,56-1,07] - Inhibiteurs calciques : 0,91 [0,67-1,23] - Diurétiques : 1,09 [0,79-1,51] - IEC ou ARAII : 0,61 [0,48-0,78].



*groupe d'exposition en début du suivi -résultats certainement biaisés)*

<b>Jensen et al., 2008, Danemark (205)</b>					
Etude cas-témoins nichée dans une cohorte. Habitants de la région du Jutland du Nord, au Danemark	8244 cas de CBC, SCC et mélanome, et 32 412 témoins	Registre danois des cancers	Base de données de prescriptions médicamenteuses Exposition = au moins une prescription de diurétique photosensibilisant avant la date index	<u>Facteurs d'appariement</u> : Age, sexe, région. <u>Facteurs d'ajustement</u> : maladies chroniques, utilisation de glucocorticoïdes oraux.	<b>Association entre exposition à un diurétique photosensibilisant et risque de mélanome :</b> - Furosémide : RR = 0,91 [0,72-1,16] - Amiloride : 1,39 [1,06-1,81] - Bendroflumethiazide : 1,08 [0,88-1,32] - Hydrochlorothiazide : 1,32 [1,03-1,70] <b>Association entre exposition à un diurétique photosensibilisant et risque de CBC :</b> - RR = 0,96 [0,90-1,03] <b>Association entre exposition à un diurétique photosensibilisant et risque de CSC :</b> - Furosémide : RR = 0,94 [0,78-1,12] - Amiloride : 1,80 [1,46-2,20] - Bendroflumethiazide : 1,03 [0,86-1,22] - Hydrochlorothiazide : 1,58 [1,29-1,93].
<b>Koomen et al., 2009, Pays-Bas (344)</b>					
Etude cas-témoins nichée Participants âgés d'au moins 18 ans, faisant partie de la base de données PHARMO	1272 cas de mélanome et 6520 témoins	Registre d'histopathologie et de cytopathologie pour l'identification des cas, puis extraction des données sur la date de diagnostic et les caractéristiques des tumeurs	Base de données de délivrances de médicaments Exposition = délivrance d'AHT pendant au moins 6 mois dans les 3 années précédant la date index	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, nombre de diagnostics médicaux dans les trois ans précédant la date index, utilisation de statines, d'AINS, d'estrogènes (femmes). <u>Facteurs d'appariement</u> : âge, sexe, région. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : sexe.	<b>Association entre exposition et risque de mélanome :</b> - IEC : RR = 1,0 [0,8-1,3] - ARAII : 1,0 [0,7-1,5] <b>Pas de tendance apparente selon la durée d'exposition, la dose cumulée, ou la dose moyenne journalière. Des analyses séparées parmi les hommes et les femmes ont montré des résultats similaires.</b>
<b>Kaae et al., 2010, Danemark (203)</b>					
Cohorte prospective Ensemble de la population danoise âgée d'au moins 15 ans	7254 cas de mélanome, 35 328 cas de CBC, 6550 cas de CSC / 4 761 749 personnes	Registre danois des cancers	Registre danois des prescriptions médicamenteuses	<u>Facteurs d'ajustement</u> : Age, sexe, éducation, année, utilisation d'autres médicaments photosensibilisants.	<b>Association entre exposition et risque de mélanome :</b> - bendrofluméthiazide : RR = 1,3 [1,0-1,6] - diurétiques de l'anse : bumétanide, 0,9 [0,7-1,1] ; furosémide, 1,0 [1,0-1,1] - BB: aténolol, 1,0 [0,9-1,1] ; sotalol, 1,2 [1,0-1,4] - IECs : captopril, 0,9 [0,7-1,1] ; énalapril, 1,1 [1,0-1,2] - vérapamil (inhibiteur calcique) : 1,1 [1,0-1,2]. <b>Pas de tendances significatives avec la durée d'utilisation.</b> <b>Association entre exposition et risque de CBC :</b> - bendrofluméthiazide : RR = 1,0 [1,0-1,1] - diurétiques de l'anse : bumétanide, 1,0 [0,9-1,1] ; furosémide, 1,0 [1,0-1,0]

- BB : aténolol, 1,0 [1,0-1,1] ; sotalol, 1,2 [1,2-1,3]  
 - IECs : captopril, 1,0 [1,0-1,1] ; énalapril, 1,0 [1,0-1,0]  
 - vérapamil (inhibiteur calcique) : 1,2 [1,1-1,3].  
**Pas de tendances significatives avec la durée d'utilisation.**  
**Association entre exposition et risque de CSC :**  
 - bendrofluméthiazide : RR = 1,0 [0,8-1,2]  
 - diurétiques de l'anse : bumétanide, 1,2 [1,0-1,4] ; furosémide, 1,4 [1,3-1,4]  
 - BB : aténolol, 1,0 [0,9-1,1] ; sotalol, 1,1 [1,0-1,3]  
 - IECs : captopril, 1,2 [1,0-1,4] ; énalapril, 1,1 [1,0-1,2]  
 - vérapamil (inhibiteur calcique) : 1,1 [1,0-1,3].  
**Pas de tendances significatives avec la durée d'utilisation, sauf pour l'aténolol.**

<b>Ruiter et al., 2010, Pays-Bas (274)</b>					
Cohorte prospective	522 cas de CBC /	Rapports médicaux des	Base de données de	<u>Facteurs d'ajustement :</u>	<b>Association entre exposition et risque de CBC :</b>
Participants de la cohorte	10 692 participants	médecins généralistes	prescriptions de	Age, sexe, statut tabagique, sensibilité	- diurétiques thiazidiques : RR par année supplémentaire
« Rotterdam Study » sans		et/ou registre d'histo-	médicaments	de la peau au soleil, travail à	d'exposition = 1,00 [0,95-1,05]
prescription de diurétiques		et cyto-pathologie.		l'extérieur, a vécu dans un pays très	- diurétiques de l'anse : 1,07 [1,02-1,13]
avant 1991				ensoleillé, ethnicité, couleur des	- diurétiques épargneurs de potassium : 1,04 [0,93-1,17].
				cheveux, des yeux, utilisation d'autres	<b>La sensibilité de la peau au soleil était un modificateur</b>
				médicaments photosensibilisants.	<b>d'effet (p d'interaction, 0,03), l'association entre</b>
				<u>Potentiels modificateurs d'effet =</u>	<b>diurétiques de l'anse et risque de CBC étant plus</b>
				facteurs d'ajustement.	<b>marquée parmi les personnes attrapant facilement des</b>
					<b>coups de soleil.</b>
<b>De Vries et al., 2012, Europe (multicentrique) (352)</b>					
Cas-témoins	360 cas de mélanome,	Diagnostic avec	Auto-déclarations	<u>Facteurs d'appariement :</u> âge, sexe,	Association entre exposition au bendrofluméthiazide
Les témoins sont issus de	602 cas de CBC, 409	confirmation	Exposition = au moins	hôpital.	(diurétique thiazidique) et :
l'hôpital, âgés d'au moins 18	cas de CSC, et 1550	histologique au sein des	3 mois de prise	<u>Facteurs d'ajustement :</u>	- risque de mélanome : OR = 1,22 [0,77-1,93]
ans	témoins	départements de	régulière dans le	Age et sexe, réaction de la peau au	- risque de CBC : OR = 1,27 [0,92-1,75]
		dermatologie des	passé	soleil, pays.	- risque de CSC : OR = 1,66 [1,16-2,37].
		hôpitaux participants.			
<b>Robinson et al., 2013, USA (202)</b>					
Cas-témoins	1599 cas de SCS, et		Interview	<u>Facteurs d'appariement :</u> âge, sexe.	<b>Association entre exposition et risque de CSC :</b>
Les témoins sont issus de la	1906 témoins			<u>Facteurs d'ajustement :</u>	- diurétiques : OR = 1,3 [0,9-2,0]
population générale				Age et sexe, nombre de coups de soleil	- diurétiques thiazidiques : OR = 1,3 [0,7-2,4]
				douloureux, nombre d'heures	
				d'exposition au soleil vie entière,	
				réaction de la peau au soleil, utilisation	
				de cabines de bronzage, phase de	
				l'étude.	
<b>Mc Donald et al., 2014, USA (275)</b>					
Cohorte prospective	2291 cas de CBC /	Cas auto-rapportés	Auto-déclarations au	<u>Facteurs d'ajustement :</u> âge, sexe,	<b>Association entre exposition aux diurétiques et risque de</b>

Participants de type caucasien de la cohorte « United States Radiologic Technologists » (80% de femmes)	58 213 participants Suivi moyen de 8,7 ans		moment du début du suivi Exposition = prise régulière de diurétiques dans le passé	cohorte de naissance, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool, niveau d'activité physique, exposition solaire vie entière, exposition professionnelle aux radiations, antécédents d'hypertension, d'hypercholestérolémie, ou de maladie cardiovasculaire. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : facteurs d'ajustement.	<b>CBC: RR = 1,22 [1,07-1,38]. Tendance significative à l'augmentation du risque avec des durées d'utilisation croissantes.</b> <b>L'IMC était modificateur d'effet significatif (pas d'association entre exposition aux diurétiques et risque de CBC parmi les individus de corpulence normale, et association positive parmi les personnes en surpoids ou obèses).</b>
<b>Schmidt et al., 2015, Danemark (345)</b>					
Etude cas-témoins nichée dans l'ensemble de la population du Danemark du nord âgée de plus de 20 ans	3660 cas de mélanome, 17 242 cas de CBC, 2282 cas de CSC et leurs 231 743 témoins	Registre danois des cancers	Base de données de prescriptions médicamenteuses Exposition = plus de deux prescriptions d'antihypertenseurs au moins un an avant la date index	<u>Facteurs d'appariement</u> : Age, sexe, région. <u>Facteurs d'ajustement</u> : score de comorbidités de Charlson, obésité, utilisation de glucocorticoïdes par voie systémique, d'aspirine, d'AINS, de statines. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : âge, sexe.	<b>Association entre exposition et risque de mélanome :</b> - diurétiques : OR = 1,04 [0,93 [1,17] (mais augmentation significative pour les sulphonamides). - IEC : 1,07 [0,92-1,24] - ARAII : 1,14 [0,95-1,37] - BB : 1,15 [1,01-1,30] - inhibiteurs calciques : 0,97 [0,84-1,11]. <b>Association entre exposition et risque de CBC :</b> - diurétiques : OR = 1,05 [1,00-1,10] - IEC : 1,02 [0,96-1,08] - ARAII : 1,09 [1,01-1,17] - BB : 1,09 [1,04-1,15] - inhibiteurs calciques : 1,15 [1,09-1,22]. <b>Association entre exposition et risque de CSC :</b> - diurétiques : OR = 1,19 [1,06-1,33] - IEC : 1,09 [0,94-1,27] - ARAII : 1,16 [0,95-1,41] - BB : 1,08 [0,95-1,24] - inhibiteurs calciques : 1,13 [0,99-1,29]. Pas de différences marquées en fonction de l'âge, du sexe, le site anatomique du cancer cutané, sauf peut-être un sur-risque associé à la prise d'antihypertenseurs plus marqué pour les CBC situés sur la tête/le cou.
<b>Nardone et al., 2017, USA (346)</b>					
Etude de cohorte Cohortes de personnes de 18 à 89 ans exposées (IECs, ARAII ou diurétiques thiazides) appariées à des personnes non exposées, présentes dans la base de données « Northwestern	1305 cas de CBC, 399 CSC, 419 mélanomes pour les 108 533 personnes incluses dans les analyses IECs. 680 cas de CBC, 234 CSC, 223 mélanomes pour les 55 272	Observations cliniques informatisées	Base de données (mal précisé) Exposition = au moins une prescription de l'AHT considéré entre 2004 et 2014.	<u>Facteurs d'ajustement</u> : Age, sexe, ethnicité, indice de comorbidités de Charlson, durée de suivi	<b>Association entre exposition et risque de mélanome :</b> - diurétiques thiazidiques : OR = 1,82 [1,01-3,82] - IEC : 1,71 [0,97-3,00] - ARAII : 1,24 [0,54-3,61] <b>Association entre exposition et risque de CBC :</b> - diurétiques thiazidiques : OR = 2,11 [1,60-2,79] - IEC : 2,23 [1,78-2,81] - ARAII : 2,86 [2,13-3,83]

Medicine Enterprise Data Warehouse (NMEDW) »	personnes incluses dans les analyses ARAII. 719 cas de CBC, 262 CSC, 244 mélanomes pour les 60 664 personnes incluses dans analyses diurétiques thiazidiques.					<p><b>Association entre exposition et risque de CSC :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diurétiques thiazidiques : OR = 4,11 [2,66-6,35]</li> <li>- IEC : 1,94 [1,37-2,76]</li> <li>- ARAII : 2,22 [1,37-3,61]</li> </ul>
<b>Pottegard et al., 2018, Danemark (347)</b>						
Cas-témoins Population générale, âgée entre 18 et 90 ans	19 723 cas de mélanome et 192 730 témoins	Données de registres nationaux, cas histologiquement confirmés	Registre danois de prescriptions médicamenteuses Exposition = au moins une prescription Exposition décalée de 2 ans	<p><u>Facteurs d'appariement</u> : Age, sexe.</p> <p><u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, période calendaire, niveau d'éducation, antécédents de carcinomes cutanés, diabète, BPCO, maladies liées à l'abus d'alcool, insuffisance rénale, indice de comorbidités de Charlson, utilisation de rétinoïdes, de tétracycline, de macrolides, d'aminoquinolines, d'amiodarone, de méthoxypsoralène, d'aspirine faible-dose, d'AINS, de statines, de stéroïdes.</p> <p><u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : âge, sexe, antécédents de carcinomes cutanés.</p>	<p><b>Association entre exposition et risque de mélanome :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hydrochlorothiazide : OR = 1,17 [1,11-1,23] ; pas de tendance significative selon la dose cumulée ; OR SSM, 1,13 [1,06-1,20] ; OR NM, 1,28 [1,09-1,49] ; OR LM, 1,58 [1,25-2,00]</li> <li>- bendroflumethiazide, utilisation à long-terme : OR = 1,10 [1,02-1,19]</li> <li>- ICE, utilisation à long-terme : OR = 1,07 [0,99-1,16]</li> <li>- ARAII, utilisation à long-terme : OR = 1,18 [1,07-1,29]</li> <li>- inhibiteurs calciques, utilisation à long-terme : OR = 1,06 [0,97-1,14]</li> </ul> <p>Les analyses selon le site du mélanome, le stade, l'âge, le sexe, et les antécédents de carcinome cutané donnent des résultats comparables à ceux de l'analyse principale.</p>	
<b>Pedersen et al., 2018, Danemark (308)</b>						
Cas-témoins Population générale, âgée entre 18 et 90 ans	71 553 cas de CBC et leurs 1 430 883 témoins, 8629 cas de CSC et leurs 172 462 témoins.	Données de registres nationaux, cas histologiquement confirmés	Registre danois de prescriptions médicamenteuses Exposition = au moins une prescription Exposition décalée de 2 ans	<p><u>Facteurs d'appariement</u> : Age, sexe.</p> <p><u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, période calendaire, niveau d'éducation, antécédents de diabète, BPCO, maladies liées à l'abus d'alcool, insuffisance rénale, indice de comorbidités de Charlson, utilisation de rétinoïdes, de tétracycline, de macrolides, d'aminoquinolines, d'amiodarone, de méthoxypsoralène, d'aspirine faible-dose, d'AINS, de statines.</p> <p><u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : âge, sexe.</p>	<p><b>Association entre exposition et risque de CBC :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hydrochlorothiazide : OR = 1,08 [1,05-1,10] ; OR = 1,29 [1,23-1,35] pour une dose cumulée ≥50 g vs. pas de prise.</li> </ul> <p><b>Tendance significative à l'augmentation du risque avec l'augmentation de la dose cumulée.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bendroflumethiazide : OR = 1,03 [1,01-1,05]</li> <li>- furosémide : OR = 0,94 [0,92-0,97]</li> <li>- inhibiteurs calciques : OR = 1,07 [1,04-1,09]</li> <li>- ICE : OR = 0,98 [0,96-1,00]</li> <li>- ARAII : OR = 1,06 [1,03-1,09]</li> </ul> <p><b>Association entre exposition et risque de CSC :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hydrochlorothiazide : OR = 1,75 [1,66-1,85] ; OR = 3,98 [3,68-4,31] pour une dose cumulée ≥50 g vs. pas de prise.</li> </ul> <p><b>Tendance significative à l'augmentation du risque avec l'augmentation de la dose cumulée.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bendroflumethiazide : OR = 1,02 [0,97-1,08]</li> </ul>	

- furosémide : OR = 1,11 [1,05-1,18]
- inhibiteurs calciques : OR = 0,98 [0,93-1,04]
- ICE : OR = 1,00 [0,95-1,06]
- ARAII : OR = 0,93 [0,87-1,00]

Pour l'hydrochlorothiazide, associations plus marquées chez les individus plus jeunes, et pour les mélanomes situés sur les membres inférieurs.

<b>Su et al., 2018, USA (359)</b>					
Cohorte Membres de la Kaiser Permanente of Northern California (KPNC) hypertendus de plus de 18 ans	3010 cas de CSC / 28 357 participants Durée moyenne de suivi de 5,1 ans	Cas de CSC avec confirmation histologique dans la base de données KPNC	Base de données de prescriptions de médicaments Exposition = au moins 2 prescriptions après l'entrée dans la cohorte	<u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, statut tabagique, indice de comorbidités de Charlson, antécédents de CSC et de kératose actinique, nombre annuel de consultations médicales et de visites chez le dermatologue dans les 5 années précédant le début du suivi, utilisation d'AHT photosensibilisant avant le début du suivi.	<b>Association entre exposition et risque de CSC :</b> - AHT photosensibilisants : HR = 1,17 [1,07-1,28] - AHT non photosensibilisants : HR = 0,99 [0,91-1,07] - AHT avec potentiel photosensibilisant non connu : HR = 1,11 [1,02-1,28]
<b>Pottegard et al., 2019, Taïwan (353)</b>					
Cas-témoins Population générale	5192 cas de mélanome, 187 cas de cancer de la lèvre, 23 703 cas de carcinomes cutanés, et leurs témoins respectifs (290 820 au total)	Base de données nationale de l'assurance maladie taïwanaise	Base de données de remboursements de médicaments Exposition = au moins une prescription Exposition décalée de 2 ans	<u>Facteurs d'appariement</u> : Age, sexe. <u>Facteurs d'ajustement</u> : âge, sexe, période calendaire, niveau d'éducation, antécédents de diabète, BPCO, indice de comorbidités de Charlson, utilisation de rétinoïdes, de tétracycline, de macrolides, d'aminosinolines, d'amiodarone, d'aspirine, d'AINS, de statines. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : âge, sexe.	<b>Association entre exposition à l'hydrochlorothiazide et risque de mélanome :</b> OR = 0,90 [0,82-0,99] ; OR = 1,07 [0,65-1,76] (pour une dose cumulée ≥ 50 000 mg). <b>Association entre exposition à l'hydrochlorothiazide et risque de cancer de la lèvre :</b> OR = 1,18 [0,79-1,76] ; OR = 0,86 [0,09-7,81] pour une dose cumulée ≥ 50 000 mg. <b>Association entre exposition à l'hydrochlorothiazide et risque de carcinome cutané :</b> OR = 1,10 [1,06-1,14] ; OR = 1,16 [0,98-1,37] pour une dose cumulée ≥ 50 000 mg. Pas de différences marquées dans les sous-groupes.
<b>Leon-Munoz et al., 2021, Espagne (349)</b>					
Etudes cas-témoins nichées dans deux cohortes :SIDIAP (the Information System for Research in Primary Care) et BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria). Personnes de 18 ans ou plus	8235 cas de mélanome, 75 096 cas de carcinomes cutanés / 5 879 638 personnes dans SIDIAP 4 661 cas de mélanome, 31 063 cas de carcinomes cutanés (26 200 CBC et 4863 CSC) / 6 168 772 personnes	Dossiers médicaux informatisés des médecins traitants	Prescriptions enregistrées dans les dossiers médicaux informatisés ou délivrées par les pharmacies Exposition décalée de 2 ans	<u>Facteurs d'appariement</u> : Age, sexe. <u>Facteurs d'ajustement</u> : utilisation de rétinoïdes, de tétracycline, de macrolides, d'aminosinolines, d'amiodarone, de méthoxypsoralène, d'aspirine, d'AINS, de statines, de corticostéroïdes, indice de comorbidités de Charlson, statut tabagique. <u>Potentiels modificateurs d'effet</u> : âge, sexe.	<b>Association entre exposition à l'hydrochlorothiazide et risque de carcinome cutané :</b> OR = 1,13 [1,11-1,15] dans SIDIAP et 1,10 [1,07-1,14] dans BIFAP ; OR = 1,30 [1,26-1,34] pour une dose cumulée ≥ 50 000 mg dans SIDIAP et 1,20 [1,12-1,30] dans BIFAP.. <b>Association entre exposition à l'hydrochlorothiazide et risque de CBC :</b> OR = 1,06 [1,03-1,10] dans BIFAP ; OR = 1,11 [1,02-1,21] pour une dose cumulée ≥ 50 000 mg. <b>Association entre exposition à l'hydrochlorothiazide et risque de CSC :</b> OR = 1,32 [1,23-1,41] dans BIFAP ; OR = 1,71 [1,45-2,02] pour une dose cumulée ≥ 50 000 mg. <b>Association entre exposition à l'hydrochlorothiazide et</b>

---

dans BIFAP

---

**Drucker et al., 2021, Canada (348)**

Cohorte Personnes âgées d'au moins 66 ans initiant un traitement anti-hypertenseur (cohorte exposée) matchées à des personnes initiant un autre type de traitement (cohorte non exposée).	302 634 personnes exposées et 605 268 personnes non exposées Dans la cohorte des diurétiques thiazidiques, 8767 cas de carcinomes cutanés, 296 cas de mélanome ; durée de suivi médiane de 8,9 ans	Algorithme basé sur les remboursements de soins médicaux pour l'identification des carcinomes cutanés, et registre des cancers pour l'identification des cas de mélanome	Base de données de remboursements de médicaments Exposition décalée d'un an
--	---	---	---

Facteurs d'appariement : Age, sexe.  
Facteurs d'ajustement : âge, sexe,  
résidence urbaine/rurale, statut socio-  
économique, antécédent  
d'hypertension, indice de comorbidités  
de Charlson, nombre de visites chez le  
médecin dans l'année précédente,  
utilisation d'immunosuppresseurs et  
autres médicaments phototoxiques.  
Potentiels modificateurs d'effet : âge,  
sexe.

risque de mélanome : OR = 1,19 [1,12-1,27] dans SIDIAP  
et 1,14 [1,04-1,25] dans BIFAP; OR = 1,25 [1,09-1,43] pour  
une dose cumulée ≥ 50 000 mg dans SIDIAP et 0,85 [0,64-  
1,13] dans BIFAP.

**Association entre exposition et risque de mélanome :**  
**- diurétiques thiazidiques : OR = 1,34 [1,01-1,78] par  
année d'exposition supplémentaire**  
**Association entre exposition et risque de carcinomes  
cutanés :**  
**- diurétiques thiazidiques : HR = 1,08 [1,03-1,14] par  
année d'exposition supplémentaire**

Pour les autres classes d'antihypertenseurs, pas  
d'association marquée.

---

Abréviations : AHT, antihypertenseurs ; AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ALM, mélanome acrolentigineux (*acro-lentiginous melanoma*); ARAll, anatagonistes de l'angiotensine ; BB, bêtabloquants ; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; CBC, carcinome basocellulaire ; CSC, carcinome spinocellulaire ; HR, hazard ratio ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IMC, indice de masse corporelle ; LMM, mélanome sur lentigo malin (*lentigo maligna melanoma*); NM, mélanome nodulaire (*nodular melanoma*); OR, odds ratio ; RR, risque relatif ; SSM, mélanome à extension superficielle (*superficial spreading melanoma*).

## Statin Use and Skin Cancer Risk: A Prospective Cohort Study

Marie Al Rahmoun<sup>1</sup>, Reza Ghiasvand<sup>2,3</sup>, Manon Cairat<sup>4</sup>, Yahya Mahamat-Saleh<sup>1</sup>, Iris Cervenka<sup>1</sup>, Gianluca Severi<sup>1,5</sup>, Marie-Christine Boutron-Ruault<sup>1</sup>, Trude Eid Robsahm<sup>3</sup>, Marina Kvaskoff<sup>1,6</sup> and Agnès Fournier<sup>1,6</sup>

Epidemiological studies on statin use in relation to skin cancer risk are scarce and yielded conflicting results. We explored this association in Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale, a prospective cohort of French women born in 1925–1950. Health and lifestyle data were self-reported biennially and matched with drug reimbursement data, allowing the identification of participants' statin use since 2004. Multivariable cause-specific hazards regression models adjusted for skin cancer risk factors estimated hazard ratios with 95% confidence intervals. Over 2004–2014, 455 cutaneous melanoma, 1,741 basal cell carcinoma, and 268 squamous cell carcinoma cases were ascertained among 62,473 women. Compared with never use, there were no associations between ever use of statins and melanoma (hazard ratio = 1.16, 95% confidence interval = 0.94–1.44) or squamous cell carcinoma (hazard ratio = 0.89, 95% confidence interval = 0.66–1.19) risks and a decrease in basal cell carcinoma risk with ever use of statins (hazard ratio = 0.89, 95% confidence interval = 0.79–0.996). We found no trend of increasing or decreasing risks with dose, duration of use, time since first use, or age at first use and no statistically significant effect modification by pigmentary traits or residential UVR exposure. Because of the limited number of studies evaluating the associations between the use of statins and the risks of melanoma, basal cell carcinoma, and squamous cell carcinoma, these findings would deserve further investigation in other settings.

*Journal of Investigative Dermatology* (2021) ■, ■–■; doi:10.1016/j.jid.2021.10.010

### INTRODUCTION

Cutaneous melanoma, basal cell carcinoma (BCC), and squamous cell carcinoma (SCC) are the main types of skin cancer. In 2018, ~300,000 melanomas were diagnosed worldwide, and over 60,000 people died from this cancer (Ferlay et al., 2019). According to the World Health Organization, 2–3 million BCCs and SCCs, also known as keratinocyte (KC) cancers, occur globally each year (World Health Organization, 2017). Although their lethality is low, they require treatment, with a considerable impact on QOL (Gaulin et al., 2015). Established risk factors for skin cancers include age, exposure to UVR, some pigmentary traits,

sunburn history, immunosuppression, and family history of skin cancer (Didona et al., 2018; Gandini et al., 2005a, 2005b).

Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors, also known as statins, are among the most used pharmaceuticals worldwide (Weintraub, 2017). They lower blood cholesterol levels and are used for cardiovascular disease primary and secondary prevention. Beyond their action on cholesterol levels, statins have pleiotropic effects (Davies et al., 2016). Preclinical studies have suggested that they could be considered as chemopreventive or chemotherapeutic agents against cancer, including skin cancer, because of their antiproliferative, proapoptotic, antimetastatic, and anti-inflammatory properties (Kubatka et al., 2014). In contrast, the photosensitizing (Alrashidi et al., 2020; Marguery et al., 2006; Monteiro et al., 2016; Nardi et al., 2011) and immune-modulating (Goldstein et al., 2009) effects of statins could also increase skin cancer risk.

A limited number of observational studies have evaluated the relationship between statin use and skin cancer risk. For KC cancers, they showed either positive or no association (Lin et al., 2018; Yang et al., 2017). Regarding melanoma, one observational study reported an inverse association (Jacobs et al., 2011), whereas others showed no statistically significant association (Li et al., 2014; Lin et al., 2018). Of note, most studies were not able to simultaneously update statin exposure during follow-up and adjust for established skin cancer risk factors, some did not analyze BCC and SCC separately, and others used the notion of cholesterol-lowering drug use as surrogates for statin exposure. This, together with differences in populations assessed (e.g., related to UVR

<sup>1</sup>Université Paris-Saclay, UVSQ, Université Paris-Sud, Inserm, Gustave Roussy, "Exposome and Heredity" Team, CESP, F-94805, Villejuif, France; <sup>2</sup>Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; <sup>3</sup>Department of Research, Cancer Registry of Norway, Institute of Population-Based Cancer Research, Oslo, Norway; <sup>4</sup>Nutrition and Metabolism Section, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; and <sup>5</sup>Department of Statistics, Computer Science and Applications "G. Parenti", University of Florence, Italy

<sup>6</sup>These authors contributed equally to this work.

Correspondence: Agnès Fournier, Inserm U1018, "Exposome, Heredity, Cancer, and Health" Team, Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, F-94805 Villejuif Cedex, France. E-mail: agnes.fournier@gustaveroussy.fr

Abbreviations: BCC, basal cell carcinoma; BMI, body mass index; CI, confidence interval; DDD, defined daily dose; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; HR, hazard ratio; KC, keratinocyte; SCC, squamous cell carcinoma

Received 18 December 2020; revised 24 September 2021; accepted 5 October 2021; accepted manuscript published online XXX; corrected proof published online XXX

exposure or pigmentary traits), may explain the inconsistent results obtained so far. Inconsistencies may also illustrate the complexity of the mechanisms underlying the potential relationship between statin use and skin cancer risk.

This study aims to investigate associations between statin use and skin cancer risk, considering separately melanoma, BCC, and SCC, in a large prospective cohort of women with almost 10 years of follow-up, detailed information on statin exposure from a drug reimbursement database, and available data on residential UVR and pigmentary traits. We also sought to explore whether the photosensitizing effect of statins had an impact on skin cancer risk.

## RESULTS

During 583,944 woman-years of follow-up, 2,652 skin cancer cases were ascertained among 62,473 women, including 455 melanomas, 1,741 BCCs, 268 SCCs, and 188 cases of unknown type. The median follow-up time was 10.9 years (range = 0.1–10.9), starting at a mean age of 62.1 ( $\pm$  6.3) years.

During follow-up, 19,734 women (31.6%) had ever been exposed to statins and nearly one-third (31.8%) sequentially used more than one statin type. The remaining women used exclusively atorvastatin (20.3%), pravastatin (17.0%), simvastatin (15.1%), rosuvastatin (12.4%), or fluvastatin (3.4%). Most users were still using statins in the year preceding the end of follow-up (71.4%).

Pigmentary traits and residential UVR exposure level were similar between statin ever and never users (Table 1). Ever users were older and more likely to have a body mass index (BMI)  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>; a history of hypercholesterolemia, hypertension, cardiovascular disease, or diabetes; and to have ever used drugs for these conditions (Supplementary Table S1). They also tended to have more frequent medical consultations/visits and a lower education level.

The age-adjusted hazard ratios (HRs) for melanoma, BCC, and SCC risks associated with ever versus never use of statins were 1.17 (95% confidence interval [CI] = 0.95–1.45), 0.88 (95% CI = 0.79–0.99), and 0.88 (95% CI = 0.66–1.19), respectively. In multivariable-adjusted models, ever use of statins was not associated with melanoma (HR = 1.16, 95% CI = 0.94–1.44) or SCC (HR = 0.89, 95% CI = 0.66–1.19) risks (Table 2). It was associated with a decreased BCC risk (HR = 0.89, 95% CI = 0.79–0.996), with statistically significant heterogeneity compared with melanoma risk ( $P_{\text{homogeneity}}$  = 0.02). The results did not differ after further adjustment for education, BMI, smoking, comorbidities, number of medical visits, or use of other drugs (data not shown).

Among ever exposed women, we found no trend of increasing or decreasing risks with cumulative number of defined daily doses (DDDs)/duration of use, average daily dose, time since first use, or age at first use (Table 2). We found no statistically significant heterogeneity in the HRs associated with different statin types or lipophilicity.

No significant effect modification was found by pigmentary traits, UVR exposure, or family history of skin cancer (Table 3). However, ever use of statins was associated with an increased melanoma risk among women exposed to residential UVR doses above the median in our population

**Table 1. Selected Characteristics of Study Participants According to Statin Exposure at the End of Follow-Up, E3N Cohort (n = 62,473), France (2004–2014)**

Characteristic	Never Used Statins n = 42,739	Ever Used Statins n = 19,734
Age, y, mean $\pm$ SD	61.6 $\pm$ 6.2	63.2 $\pm$ 6.4
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD	23.5 $\pm$ 3.7	24.5 $\pm$ 3.9
Skin color		
Very fair	470 (1.1)	197 (1.0)
Fair	25,259 (59.1)	11,505 (58.3)
Medium	16,454 (38.5)	7,756 (39.3)
Dark and very dark	556 (1.3)	276 (1.4)
Hair color		
Red	727 (1.7)	276 (1.4)
Blond	4,231 (9.9)	1,993 (10.1)
Light brown	25,985 (60.8)	12,097 (61.3)
Dark brown	9,873 (23.1)	4,500 (22.8)
Black	1,923 (4.5)	868 (4.4)
Number of nevi		
Very many	4,487 (10.5)	1,954 (9.9)
Many	18,720 (43.8)	8,505 (43.1)
A few	15,557 (36.4)	7,262 (36.8)
None	3,975 (9.3)	2,013 (10.2)
Number of freckles		
Very many	2,137 (5.0)	927 (4.7)
Many	12,565 (29.4)	5,644 (28.6)
A few	10,514 (24.6)	4,776 (24.2)
None	17,523 (41.0)	8,387 (42.5)
Skin sensitivity to sun exposure		
High	11,967 (28.0)	5,683 (28.8)
Moderate	21,455 (50.2)	9,532 (48.3)
Low	9,317 (21.8)	4,519 (22.9)
Residential UVR exposure at birth, kJ/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD	2.5 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.2
Residential UVR exposure at inclusion, kJ/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD	2.6 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.3
Family history of skin cancer, yes	427 (1.0)	197 (1.0)
Number of medical visits during the preceding 6 months <sup>1</sup>		
0	2,906 (6.8)	493 (2.5)
1–3	12,694 (29.7)	4,815 (24.4)
$\geq$ 3	27,139 (63.5)	14,426 (73.1)

Abbreviation: E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale.

All parameters are given at baseline and as n (%), except when mentioned otherwise.

<sup>1</sup>At the end of the follow-up.

( $\geq$ 2.5 kJ/m<sup>2</sup>) at cohort inclusion (HR = 1.48, 95% CI = 1.09–2.00) but not among those exposed to lower UVR doses (HR = 0.95, 95% CI = 0.70–1.28), with a corresponding test for interaction that was close to statistical significance ( $P$  = 0.052).

To better understand the increased melanoma risk associated with statin use among women exposed to residential UVR doses  $\geq$ 2.5 kJ/m<sup>2</sup>, we further stratified our analyses by residential UVR exposure at cohort inclusion cross-classified by pigmentary traits (Supplementary Table S2). Ever use of statins was associated with an increased melanoma risk among women exposed to residential UVR doses  $\geq$ 2.5 kJ/m<sup>2</sup>



Table 2. Associations between Statin Exposure and Skin Cancer Risks, E3N Cohort (n = 62,473), France (2004–2014)

Exposure Variable	Melanoma		BCC		SCC	
	No. Cases	HR <sup>1,2</sup> (95% CI)	No. Cases	HR <sup>1,2</sup> (95% CI)	No. Cases	HR <sup>1,2</sup> (95% CI)
Statin exposure						
Never	333	ref	1,367	ref	207	ref
Ever	122	1.16 (0.94–1.44)	374	0.89 (0.79–0.996)	61	0.89 (0.66–1.19)
Cumulative number of DDDs						
Never exposed	333	ref	1,367	ref	207	ref
<300 DDD	35	1.38 (0.97–1.96)	96	0.93 (0.76–1.15)	17	1.06 (0.65–1.75)
>300 to <900 DDD	24	1.12 (0.74–1.70)	76	0.90 (0.71–1.13)	7	0.53 (0.25–1.12)
>900 DDD	37	1.16 (0.82–1.65)	101	<b>0.79 (0.64–0.97)</b>	21	0.98 (0.62–1.57)
Unknown	26	1.00 (0.67–1.49)	101	0.94 (0.77–1.15)	16	0.89 (0.54–1.49)
<i>P</i> <sub>trend</sub> <sup>3</sup>		0.93		0.38		0.94
Cumulative duration of exposure (years) <sup>4</sup>						
Never exposed	333	ref	1,367	ref	207	ref
<1 year	29	1.32 (0.90–1.94)	81	0.93 (0.75–1.16)	15	1.07 (0.63–1.82)
>1 to <3 years	27	1.26 (0.85–1.88)	78	0.91 (0.73–1.15)	9	0.67 (0.34–1.32)
>3 years	42	1.11 (0.79–1.55)	120	<b>0.79 (0.65–0.96)</b>	22	0.89 (0.56–1.41)
Unknown	24	1.02 (0.67–1.54)	93	0.95 (0.77–1.18)	15	0.91 (0.54–1.54)
<i>P</i> <sub>trend</sub> <sup>3</sup>		0.77		0.41		0.60
Average daily dose (DDD) <sup>5</sup>						
Never exposed	333	ref	1,367	ref	207	ref
<1 DDD	97	1.10 (0.88–1.39)	314	0.89 (0.78–1.01)	54	0.95 (0.70–1.29)
>1 DDD	25	1.47 (0.98–2.22)	60	0.87 (0.67–1.12)	7	0.61 (0.29–1.30)
<i>P</i> <sub>trend</sub> <sup>3</sup>		0.24		0.85		0.32
Time since first exposure (years)						
Never exposed	333	ref	1,367	ref	207	ref
<4 years	48	<b>1.38 (1.02–1.87)</b>	135	0.97 (0.81–1.15)	18	0.83 (0.51–1.35)
>4 years	54	1.04 (0.77–1.41)	164	<b>0.80 (0.67–0.95)</b>	33	1.01 (0.68–1.50)
Unknown	20	1.08 (0.68–1.71)	75	0.95 (0.75–1.21)	10	0.73 (0.38–1.39)
<i>P</i> <sub>trend</sub> <sup>3</sup>		0.87		0.15		0.62
Age at first exposure (years)						
Never exposed	333	ref	1,367	ref	207	ref
<60 years old	29	1.18 (0.80–1.76)	95	1.04 (0.84–1.29)	10	0.95 (0.49–1.86)
>60 years old	56	1.22 (0.90–1.63)	166	0.88 (0.75–1.04)	23	0.73 (0.47–1.13)
Unknown	37	1.08 (0.76–1.53)	113	<b>0.78 (0.64–0.95)</b>	28	1.06 (0.70–1.59)
<i>P</i> <sub>trend</sub> <sup>3</sup>		0.72		0.16		0.89
Type (ever exposure)						
Never exposed	333	ref	1,367	ref	207	ref
Atorvastatin	40	1.03 (0.74–1.43)	120	0.83 (0.69–1.00)	25	1.11 (0.73–1.68)
Simvastatin	39	1.33 (0.95–1.85)	102	0.92 (0.75–1.13)	13	0.69 (0.39–1.21)
Pravastatin	38	1.05 (0.75–1.47)	128	0.95 (0.79–1.14)	19	0.84 (0.52–1.35)
Fluvastatin	12	1.13 (0.64–2.02)	37	0.99 (0.71–1.37)	4	0.64 (0.24–1.73)

(continued)

Table 2. Continued

Exposure Variable	Melanoma		BCC		SCC	
	No. Cases	HR <sup>1,2</sup> (95% CI)	No. Cases	HR <sup>1,2</sup> (95% CI)	No. Cases	HR <sup>1,2</sup> (95% CI)
Rosuvastatin	23	0.91 (0.59–1.41)	78	0.92 (0.73–1.16)	13	1.01 (0.57–1.80)
<i>P</i> -homogeneity <sup>3</sup>		0.71		0.85		0.65
Never exposed	333	Ref	1,367	ref	207	ref
Lipophilic	67	1.27 (0.97–1.65)	188	0.89 (0.76–1.03)	32	0.92 (0.63–1.35)
Hydrophilic	40	1.13 (0.61–1.58)	133	0.92 (0.77–1.11)	20	0.86 (0.54–1.37)
Lipophilic and hydrophilic	15	0.90 (0.53–1.52)	53	0.81 (0.61–1.06)	9	0.85 (0.43–1.67)
<i>P</i> -homogeneity <sup>3</sup>		0.51		0.72		0.97

Abbreviations: BCC, basal cell carcinoma; CI, confidence interval; DDD, defined daily dose; E3N, Etude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale; HR, hazard ratio; No, number; ref, reference; SCC, squamous cell carcinoma.

<sup>1</sup>Italic values indicate "unknown" category. Bold values indicate statistically significant at the 0.05 level.

<sup>2</sup>Model with exposure lagged by 1 year, stratified by year of birth and adjusted for age (time scale), residential UVR exposure at birth and at inclusion, pigmentary traits, and family history of skin cancer.

<sup>3</sup>Excluding 188 skin cancer cases of unknown type.

<sup>4</sup>Tests for linear trend were performed among ever exposed participants, using an ordinal variable across categories, except for average daily dose for which we could use exact values.

<sup>5</sup>Duration of use was calculated, for each box delivered, as the shortest length of time between the standard duration of the box and time until the next statin purchase. The standard duration of a statin box (in days) was assumed to be equal to the number of tablets it contained, assuming a consumption of one tablet per day. Cumulative duration of use was calculated as the sum of durations of use corresponding to each delivery since 1 January 2004.

<sup>6</sup>The average daily dose (DDD/day) was calculated as the cumulative number of DDDs divided by cumulative duration of use.

<sup>7</sup>Lipophilic statins include atorvastatin, simvastatin, and fluvastatin, whereas hydrophilic statins include rosuvastatin and pravastatin.

who had very fair/fair skin complexion, light brown/dark brown/black hair color, none/a few nevi, or a low skin sensitivity to the sun. However, *P*-values for homogeneity between categories of pigmentary traits were not statistically significant. Among women exposed to residential UVR doses  $\geq 2.5$  kJ/m<sup>2</sup>, ever use of statins was also associated with an increased melanoma risk if taken at an average daily dose  $\geq 1$  DDD but not at a lower daily dose (*P*<sub>homogeneity</sub> = 0.04), and this association was restricted to this higher category of residential UVR exposure (*P*<sub>homogeneity</sub> = 0.01).

Associations did not vary significantly across anatomic sites or histologic subtypes of melanoma (Supplementary Tables S3 and S4). For SCC, the number of cases was too small to allow meaningful analyses.

The results were only slightly affected when a lag time of 2 years (instead of one year) was applied (Supplementary Table S5). Results of the analyses using a new user design are shown in Supplementary Table S6. Compared with our main analysis, this analysis yielded only marginally modified HRs associated with statin ever use and categories of low numbers of cumulative DDDs, short durations of use, or time since first use. However, this approach led to a substantial loss of statistical power in categories corresponding to higher numbers of DDDs, longer durations, or time since first use.

**DISCUSSION**

In this large cohort of women, statin ever use was associated with lower BCC risk. Conversely, it was not associated with melanoma risk overall or with SCC risk. We found no trend of increasing or decreasing risks with cumulative dose, duration of use, time since first use, or age at first use and no statistically significant effect modification by pigmentary traits or residential UVR exposure.

Our findings of an inverse association between statin ever use and BCC risk contrasts with previous reports. The most recent meta-analysis reporting on the relationship between statin use and KC cancer risk found no significant association based on data from 14 randomized controlled trials (relative risk = 1.09, 95% CI = 0.85–1.39) but increased risk based on data from four observational studies (relative risk = 1.11, 95% CI = 1.02–1.22) (Yang et al., 2017). However, some of these studies included both women and men, whereas we included women only. Other sources of discrepancy may include the fact that some previous studies combined results for both KC cancers (Haukka et al., 2010; Li et al., 2014; Wang et al., 2016) or lacked consideration of sunlight exposure or pigmentary traits. The only observational study not included in the abovementioned meta-analysis reported no association in women from the Nurses' Health Study between self-reported statin use and BCC risk, although the analysis was adjusted for cumulative UV flux since baseline and pigmentary traits (Lin et al., 2018).

However, our finding of an inverse association between statin use and BCC risk is consistent with some laboratory studies that suggested that statins could protect against KC cancers by lowering cellular cholesterol levels, which leads to apoptosis of KCs (Gniadecki, 2004), and could prevent BCC by inhibiting Smoothed signaling in the hedgehog signaling pathway, which transmits information to embryonic

**Table 3. Associations between Ever Use (Versus Never Use) of Statins and Skin Cancer Risks in Strata of Skin Cancer Risk Factors, E3N Cohort (n = 62,473), France (2004–2014)**

Skin Cancer Risk Factors	Melanoma			BCC			SCC		
	No. Cases <sup>3</sup>	HR <sup>1,2</sup> (95% CI)	P <sup>4</sup>	No. Cases <sup>3</sup>	HR <sup>1,2</sup> (95% CI)	P <sup>4</sup>	No. Cases <sup>3</sup>	HR <sup>1,2</sup> (95% CI)	P <sup>4</sup>
<b>Skin color</b>									
Very fair/fair	89	<b>1.35 (1.04–1.73)</b>	0.09	251	0.91 (0.78–1.04)	0.35	48	0.99 (0.71–1.39)	0.28
Medium/dark/very dark	33	0.86 (0.58–1.27)		123	0.85 (0.69–1.04)		13	0.64 (0.34–1.18)	
<b>Hair color</b>									
Blond	16	1.22 (0.67–2.21)	0.79	40	0.88 (0.61–1.26)	0.38	10	0.83 (0.40–1.72)	0.25
Red	4	1.89 (0.49–7.33)		3	0.38 (0.11–1.25)		3	1.11 (0.23–5.32)	
Light brown	78	1.14 (0.88–1.49)		245	0.93 (0.80–1.07)		40	1.03 (0.71–1.49)	
Dark brown/black	24	1.16 (0.72–1.87)		86	0.82 (0.65–1.05)		8	0.52 (0.24–1.11)	
<b>Number of nevi</b>									
Very many	24	0.90 (0.57–1.43)	0.11	42	0.75 (0.53–1.06)	0.69	11	1.37 (0.64–2.92)	0.37
Many	51	1.10 (0.80–1.53)		167	0.93 (0.78–1.11)		24	0.83 (0.52–1.31)	
A few	37	1.42 (0.95–2.12)		132	0.87 (0.71–1.06)		22	0.92 (0.56–1.50)	
None	10	2.20 (0.92–5.27)		33	0.96 (0.64–1.43)		4	0.51 (0.17–1.52)	
<b>Number of freckles</b>									
Very many	10	0.86 (0.42–1.77)	0.80	17	0.64 (0.38–1.08)	0.35	4	0.76 (0.26–2.29)	0.70
Many	44	1.11 (0.78–1.58)		125	0.88 (0.72–1.08)		24	0.81 (0.51–1.28)	
A few	28	1.22 (0.78–1.90)		104	0.96 (0.77–1.21)		17	1.20 (0.68–2.13)	
None	40	1.32 (0.90–1.94)		128	0.87 (0.72–1.07)		16	0.84 (0.47–1.50)	
<b>Skin sensitivity to sun exposure</b>									
High	38	1.02 (0.70–1.49)	0.71	130	0.95 (0.77–1.16)	0.47	22	0.81 (0.50–1.31)	0.69
Moderate	63	1.19 (0.88–1.60)		183	0.89 (0.75–1.05)		31	1.03 (0.68–1.56)	
Low	21	1.53 (0.90–2.62)		61	0.77 (0.58–1.03)		8	0.70 (0.31–1.57)	
<b>Residential UVR exposure at birth, kJ/m<sup>2</sup></b>									
<2.5	65	1.05 (0.79–1.40)	0.47	182	0.85 (0.72–1.01)	0.46	41	1.08 (0.74–1.56)	0.050
≥2.5	57	1.32 (0.97–1.82)		192	0.92 (0.78–1.09)		20	0.66 (0.41–1.08)	
<b>Residential UVR exposure at inclusion, kJ/m<sup>2</sup></b>									
<2.5	58	0.95 (0.70–1.28)	0.052	186	0.87 (0.74–1.03)	0.51	41	1.10 (0.76–1.60)	0.08
≥2.5	64	<b>1.48 (1.09–2.00)</b>		188	0.90 (0.76–1.07)		20	0.64 (0.39–1.04)	
<b>Family history of skin cancer</b>									
No	120	1.15 (0.93–1.42)	0.48	369	0.89 (0.79–1.00)	0.69	60	0.91 (0.68–1.22)	0.53
Yes	2	5.31 (0.57–49.39)		5	0.73 (0.27–1.96)		1	0.26 (0.02–2.87)	

Abbreviations: BCC, basal cell carcinoma; CI, confidence interval; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale; HR, hazard ratio; No, number; SCC, squamous cell carcinoma.

Bold values indicate statistically significant at the 0.05 level.

<sup>1</sup>Model with exposure lagged by one year, stratified by year of birth and adjusted for age (time scale), residential UVR exposure at birth and at inclusion, pigmentary traits, and family history of skin cancer.

<sup>2</sup>Excluding 188 skin cancer cases of unknown type.

<sup>3</sup>Number of cases ever exposed to statins.

<sup>4</sup>P<sub>interaction</sub>.

cells for proper cell differentiation and has been shown to play a critical role in the development of BCC in particular (Tang et al., 2007).

Regarding melanoma, our result of an overall null association with statin use is consistent with the latest meta-analysis reporting no association (relative risk = 0.94, 95% CI = 0.85–1.04) based on data from 17 randomized controlled trials, five case-control studies, and two cohort studies (Li et al., 2014). The only observational study published thereafter on the statin–melanoma risk relationship also showed no significant association in women from the Nurses' Health Study (HR = 1.11, 95% CI = 0.79–1.56) (Lin et al., 2018).

However, we reported that ever use of statins was associated with an increased melanoma risk among women exposed to higher residential UVR doses, although effect

modification by that factor did not reach statistical significance ( $P = 0.052$ ). An effect modification by UVR residential doses would be consistent with an influence of the photosensitizing effect of statins on skin cancer risk. The photosensitizing effect of other drugs was indeed shown to be a possible cause of skin lesions and melanoma (Miller et al., 2010; O'Gorman and Murphy, 2014; Siiskonen et al., 2013). Among women exposed to higher residential UVR doses, our finding of a higher statin-associated melanoma risk in those less at risk (dark hair color, few nevi, or low skin sensitivity to the sun) might be explained by riskier sun exposure behaviors. In addition, a higher melanoma risk among those with an average daily dose of statins  $\geq 1$  DDD could be explained by a dose-dependent reaction of photo-toxicity caused by statins as with other photosensitizing agents (Ljunggren et al., 1981). However, despite the

consistency of our findings, effect modification by UVR exposure did not reach statistical significance, and we cannot exclude chance findings given the small number of cases in some categories. Potential effect modification by that factor should thus be investigated further in future studies.

The main strengths of our study include the use of a large prospective cohort with detailed information from a drug reimbursement database to identify statin exposure, which minimized risk of recall bias and provided precise information on statin use. In France, statins are prescription-only medications that are all eligible for reimbursement by the health insurance system. We can thus expect that we could identify almost all purchased statin boxes, although we recognize that some women may not have consumed all of the medications they purchased. To our knowledge, no previous study evaluated a potential effect modification of the statin–skin cancers risk associations by sun exposure and pigmented traits, which sheds light on the potential impact of the photosensitizing effect of statins. Another strength of our study is that the Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale (E3N) cohort is formed with members of a health insurance plan that primarily covered teachers. They are, on average, highly educated and motivated women, ensuring high reliability of the answers given to the questionnaires, with validation studies revealing very satisfactory results, and a high follow-up questionnaire response rate (Clavel-Chapelon, 2015). We were able to adjust for some important skin cancer risk factors and consider information on a variety of other potential confounders available from the reimbursement database and biennial questionnaires. Because statin users may have increased opportunity for skin cancer diagnosis owing to more frequent medical visits, we verified that adjustment for the number of previous medical consultations did not impact our results. However, we cannot exclude potential residual confounding. Moreover, the lack of data on recreational UVR exposure and sun protection behaviors limited our ability to fully explore the potential influence of the photosensitizing effect of statins on skin cancer risk. Another limitation was the small number of cases in some categories (especially for SCC) and the multiplicity of statistical tests that could lead to isolated false positive results. Furthermore, we included prevalent users in our analyses, which would tend to underascertain events occurring shortly after statin initiation (Ray, 2003) and prevented us from knowing the exact dose, duration, time since first use, and age at first use for those women who had started statin use before 1 January 2004. The new user design approach that we implemented as a supplementary analysis, although reducing misclassification of drug use because of left truncation of the time period used for exposure ascertainment in prevalent users, unfortunately led to an important loss of statistical power, especially for estimating HRs of skin cancer associated with relatively long durations of use or long periods after treatment initiation, which is an important drawback when studying an outcome such as cancer and may hinder a meaningful evaluation. Finally, our analyses involved women over 50 and therefore cannot be extrapolated to men and younger women.

In conclusion, in this large prospective cohort of women, we found no association overall between statin use and

melanoma or SCC risks. Statin use was associated with decreased BCC risk. There were some suggestions of an increased melanoma risk associated with the use of statins among women with higher residential UVR exposure, which should be investigated further in future studies.

## MATERIALS AND METHODS

### The E3N cohort

E3N is an ongoing prospective cohort study involving 98,995 French women born in 1925–1950 and insured by a national health scheme covering workers from the French national education system and their families (Clavel-Chapelon, 2015). Women were enrolled in 1990 after returning a self-administered questionnaire on their lifestyle and medical history along with a written informed consent. Thereafter, follow-up questionnaires were sent every 2–3 years, with a response rate >75% at each follow-up. For each participant, the health scheme provided data that included all outpatient reimbursements for health expenditures since 1 January 2004. The E3N cohort was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and received ethical approval from the French National Commission for Data Protection and Privacy. It was registered at ClinicalTrials.gov as NCT03285230 on 15 September 2017.

### Identification of cases

Skin cancer events were self-reported in the questionnaires or identified from the national cause-of-death registry. Pathology reports were requested from women or their doctors, allowing the extraction of data on tumor characteristics. Overall, 75% of melanomas, 74% of BCCs, and 81% of SCCs were documented with complementary medical information. Among self-reported skin cancers for which we could obtain medical information (from pathology reports, other medical documents, or through contact with participants' physicians), only 5.8% were not confirmed by the information obtained. Self-reported events for which no complementary information could be obtained were thus included as cases in this analysis.

### Data collection

**Exposure to statins.** Exposure to statins was assessed through the health expenditure reimbursement database, which contains, for each reimbursed drug delivery, date of purchase, molecule, number of tablets per package, and dose per tablet. Statins were identified by their Anatomical Therapeutic Chemical code (C10AA [statins], C10BA [statins in combination with other lipid-modifying agents], and C10BX [statins in combination with other drugs]), and the corresponding DDD, the assumed average daily maintenance dose for a type used for its main indication in adults, was available from the World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology (World Health Organization, 2019).

Ever use of statins was defined as at least two reimbursements of the drug of interest during any previous 3-month period or at least one reimbursement for a 3-month box (i.e., containing at least 70 tablets) since 1 January 2004. It was further classified according to cumulative number of DDDs, cumulative duration of use, average daily dose, time since first use, age at first use, type, and lipophilicity (see footnotes to Table 2).

Women with a statin reimbursement between 1 January 2004 and 1 April 2004 were likely to have begun use before the availability of reimbursement data. Because, in this case, exposure data is likely subject to left truncation, women with statin reimbursements over this period were assigned to an unknown dose/duration/time since

first use/age at first use category, unless they could be assigned to a  $\geq x$  duration/dose/time since first use or a  $< x$  age at first use category.

**Skin cancer risk factors.** Residential UVR exposure at birth and at inclusion was estimated by linkage to a European database containing mean daily UVR doses in French counties (Verdebout, 2004). Pigmentary characteristics were self-reported at inclusion and included hair color, skin complexion, number of nevi, number of freckles, and skin sensitivity to sun exposure (see Table 1 for characteristic categories). Family history of skin cancer in first-degree relatives was collected in 2000.

**Other covariates.** BMI was computed at each questionnaire. Education level and smoking status were reported at inclusion, and smoking status was updated regularly during follow-up. Personal history of cardiovascular diseases (lower limb arteritis, myocardial infarction, angina pectoris, stroke, and hypertension), diabetes, and hypercholesterolemia were collected through all questionnaires sent before 1 January 2004, with subsequent updates in 2005, 2008, and 2011. Ever use of other drugs (defined as at least two reimbursements of the drug during any previous 3-month period or at least one reimbursement for a 3-month box since 1 January 2004) likely to be also used by statin users (fibrates [C10AB], other lipid-lowering drugs [C10AC, C10AD, C10AX, and C10BA], nonsteroidal anti-inflammatory drugs [M01A, N02BA, and N02BG04], platelet aggregation inhibitors excluding heparin [B01AC and C10BX02], blood glucose-lowering drugs excluding insulins [A10B], and antihypertensive drugs [C02, C03, C07, C08, and C09]) was assessed using the healthcare reimbursement database. Finally, that database allowed us to identify women's general practitioner or specialist consultations/visits.

#### Study population and follow-up

Follow-up started on 1 January 2004 until the first date of diagnosis of any skin cancer or any other cancer, date of the last returned questionnaire, or 17 November 2014, whichever occurred first. Women who were lost to follow-up from baseline ( $n = 16,013$ ), reported a history of cancer (including BCC) at baseline ( $n = 11,405$ ), were no longer covered by the health scheme ( $n = 3,808$ ), or had missing data on residential UVR exposure at birth ( $n = 5,296$ ) were excluded, leaving a final sample of 62,473 women for analysis.

#### Statistical analyses

HRs and 95% CIs of the statin-skin cancer incidence associations were estimated using cause-specific hazards regression models with age as the time scale, stratified by birth cohort (in 5-year categories). Multivariable-adjusted models included pigmentary traits, residential UVR exposure in county of birth and of residence at inclusion, and family history of skin cancer. In separate models, we tested the influence of additional adjustment for ever use of other drugs (as listed earlier); lifetime history of cardiovascular diseases, diabetes, and hypercholesterolemia, which are also more frequent in statin users versus nonusers; BMI ( $<18.5$ ,  $18.5-22.4$ ,  $22.5-24.9$ ,  $25.0-29.9$ ,  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>); education ( $<12$ ,  $12-14$ ,  $\geq 15$  years); number of medical consultations/visits in the previous 6 months (0, 1-3,  $>3$ ); and smoking status (never, current, former smoker).

Statin exposure was time-varying: participants classified as ever users at the end of follow-up contributed person-time as nonexposed until reaching their second reimbursement within a 3-month period or their first reimbursement for a 3-month box. Characteristics of exposure, such as cumulative number of DDDs, covariates from the

health expenditure database, comorbidities, smoking status, and BMI, were also time-varying.

Statin use, as well as exposure to other drugs and number of medical visits/consultations, were lagged by 1 year to minimize protopathic bias and impose a reasonable induction period for an effect on skin cancer incidence (Pottg ard and Hallas, 2017). In a sensitivity analysis, use was lagged by 2 years to assess the stability of the results.

We tested for effect modification by established skin cancer risk factors by adding cross-product interaction terms in the models.

We also stratified analyses according to anatomic site and additionally by histologic subtype for melanoma using competing-risk models with the cause-specific hazards approach (Pintilie et al., 2007). We ran separate Cox proportional hazards regression models for each specific skin cancer site/subtype, excluding cases with missing information on site/subtype, and censoring at the date of their diagnosis cases with a skin cancer other than that under study. Homogeneity tests were performed using chi-square statistics to compare estimates over strata.

Missing values in covariates were imputed to the median or modal category if occurring in  $<5\%$  of observations, which has proven to be satisfactory in our data (Garcia-Acosta and Clavel-Chapelon, 1999); otherwise, a missing category was created.

We performed a sensitivity analysis excluding women reimbursed with statins in 2004 or 2005 and with the start of follow-up set at 1 January 2006. With the new user design (Ray, 2003), characteristics of use, such as dose, duration, time since first use, and age at first use, are less subject to left truncation, allowing exact values to be used in trend analyses.

All statistical tests were two-sided, and significance was set at the 0.05 level. Analyses were performed using SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

#### Data availability statement

Data on E3N cohort participants are available to bona fide researchers for all type of health-related research, which is in the public interest. Data are made available under managed access owing to governance constraints and need to protect the privacy of study participants. Raw data requests should be submitted through the E3N website ([www.e3n.fr](http://www.e3n.fr)) or sent to [contact@e3n.fr](mailto:contact@e3n.fr) and will be reviewed by the E3N Access Committee. Further information is provided at <https://www.e3n.fr/node/78>.

#### ORCIDs

Marie Al Rahmoun: <http://orcid.org/0000-0002-1523-3320>  
Reza Ghiasvand: <http://orcid.org/0000-0002-5466-7308>  
Manon Cairat: <http://orcid.org/0000-0002-0964-3120>  
Yahya Mahamat-Saleh: <http://orcid.org/0000-0002-5892-8886>  
Iris Cervenka: <http://orcid.org/0000-0003-2887-7245>  
Gianluca Severi: <http://orcid.org/0000-0001-7157-419X>  
Marie-Christine Boutron-Ruault: <http://orcid.org/0000-0002-5956-5693>  
Trude Eid Røsbak: <http://orcid.org/0000-0002-1652-7734>  
Marina Kvaskoff: <http://orcid.org/0000-0002-4557-3772>  
Agn es Fournier: <http://orcid.org/0000-0001-8380-3439>

#### CONFLICT OF INTEREST

Marie-Christine Boutron-Ruault received a speaker fee from Mayoli Spindler and Gilead. The remaining authors state no conflict of interest.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the study participants for their continued participation and to practitioners for providing pathology reports. We also thank all members of the E3N study group, particularly Rafika Chait, Ghizlane Bajawi-Esselma, Amandine Gielot, Marie-Fan on, Pascale Gerbouin-R erolle, Sabine Moreira-Faria, Nad ege Senina, Sofiane Harizi, Lyan Hoang, Anita Kowal, and Camille Laplanche for their technical assistance. The E3N cohort from the

**M Al Rahmoun et al.****Statins and Skin Cancer Risk**

French National Institute of Health and Medical Research (Inserm) was supported by the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, the Gustave Roussy Institute, and the French League against Cancer. E3N-E4N is also supported by the French National Research Agency under the Investment for the Future Program (ANR-10-COHO-0006) and by the French Ministry of Higher Education, Research and Innovation (subsidy for public service charges #2102 918823). MAR, YMS, and IC were supported by research scholarships from the French National Cancer Institute (MAR: INCa 13539), the Paris Ile-de-France region, and the French Ministry of Research, respectively. This study is listed at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) as NCT03285230. The work reported in this paper was performed during Agnès Fournier's term as a Visiting Scientist at the International Agency for Research on Cancer.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conceptualization: MK, AF; Data Curation: MAR, AF; Formal Analysis: MAR; Funding Acquisition: MAR, MK, AF; Investigation: MAR, MK, AF; Methodology: MK, AF; Project Administration: MK, AF; Resources: GS, MCBR, MK, AF; Software: MAR, AF; Supervision: MK, AF; Visualization: MAR; Validation: MK, AF; Writing - Original Draft Preparation: MAR, RG, TER, MK, AF; Writing - Review and Editing: MAR, RG, MC, YMS, IC, GS, MCBR, TER, MK, AF

**Disclaimer**

Funding sources had no role in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the article for publication.

**SUPPLEMENTARY MATERIAL**

Supplementary material is linked to the online version of the paper at [www.jidonline.org](http://www.jidonline.org), and at <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.10.010>.

**REFERENCES**

- Alrashidi A, Rhodes LE, Sharif JCH, Kreeshan FC, Farrar MD, Ahad T. Systemic drug photosensitivity—culprits, impact and investigation in 122 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2020;36:441–51.
- Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort profile: the French E3N cohort study. *Int J Epidemiol* 2015;44:801–9.
- Davies JT, Delfino SF, Feinberg CE, Johnson ME, Nappi VL, Olinger JT, et al. Current and emerging uses of statins in clinical therapeutics: a review. *Lipid Insights* 2016;9:13–29.
- Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non melanoma skin cancer pathogenesis overview. *Biomedicines* 2018;6:6.
- 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* 2019;144:1941–53.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi G, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005a;41:45–60.
- 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* 2005b;41:2040–59.
- García-Acosta S, Clavel-Chapelon F. Gestion des données manquantes, aberrantes et incohérentes dans l'étude de cohorte E3N [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:515–23 [in French].
- Gaulin C, Sebaratnam DF, Fernández-Peñas P. Quality of life in non-melanoma skin cancer. *Australas J Dermatol* 2015;56:70–6.
- Gniadecki R. Depletion of membrane cholesterol causes ligand-independent activation of Fas and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;320:165–9.
- Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. The double-edged sword of statin immunomodulation. *Int J Cardiol* 2009;135:128–30.
- Haukka J, Sankila R, Klaukka T, Lonnqvist J, Niskanen I, Tanskanen A, et al. Incidence of cancer and statin usage—record linkage study. *Int J Cancer* 2010;126:279–84.
- Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res* 2011;71:1763–71.
- Kubacka P, Kruzliak P, Rotrekl V, Jelinkova S, Mladosevicova B. Statins in oncological research: from experimental studies to clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92:296–311.
- Li X, Wu XB, Chen Q. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:802–7.
- Lin BM, Li WQ, Cho E, Curhan GC, Qureshi AA. Statin use and risk of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:682–93.
- Ljunggren B, Bjellerup M, Carter DM. Dose-response relations in phototoxicity due to 8-methoxypsoralen and UV-A in man. *J Invest Dermatol* 1981;76:73–5.
- Marguery MC, Chouini-Lalanne N, Drugeon C, Gadroy A, Bayle P, Journe F, et al. UV-B phototoxic effects induced by atorvastatin. *Arch Dermatol* 2006;142:1082–4.
- Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol* 2010;146:300–4.
- Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol* 2016;34:571–81.
- Nardi G, Lhiaubet-Vallet V, Leandro-García P, Miranda MA. Potential phototoxicity of rosuvastatin mediated by its dihydrophenanthrene-like photoproduct. *Chem Res Toxicol* 2011;24:1779–85.
- O'Gorman SM, Murphy GM. Photosensitizing medications and photocarcinogenesis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014;30:8–14.
- Pintilie M. Analysing and interpreting competing risk data. *Stat Med* 2007;26:1360–7.
- Pottegård A, Hallas J. New use of prescription drugs prior to a cancer diagnosis. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2017;26:223–7.
- Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915–20.
- Siiskonen SJ, Koonen ER, Visser LE, Herings RM, Guchelaar HJ, Stricker BH, et al. Exposure to phototoxic NSAIDs and quinolones is associated with an increased risk of melanoma. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1437–44.
- Tang JY, So PL, Epstein EH Jr. Novel Hedgehog pathway targets against basal cell carcinoma. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;224:257–64.
- Verdebot J. A European satellite-derived UV climatology available for impact studies. *Radiat Prot Dosimetry* 2004;111:407–11.
- Wang A, Stefanick ML, Kappahn K, Hedlin H, Desai M, Manson JA, et al. Relation of statin use with non-melanoma skin cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *Br J Cancer* 2016;114:314–20.
- Weintraub WS. Perspective on trends in statin use. *JAMA Cardiol* 2017;2:11–2.
- World Health Organization. WHOCC - ATC/DDD Index. <https://www.whooc.no/atc/ddd/index/>; 2019. (accessed November 26, 2020).
- World Health Organization. Ultraviolet (UV) radiation and skin cancer. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ultraviolet-\(uv\)-radiation-and-skin-cancer](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ultraviolet-(uv)-radiation-and-skin-cancer); 2017. (accessed September 25, 2020).
- Yang K, Marley A, Tang H, Song Y, Tang JY, Han J. Statin use and non-melanoma skin cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Oncotarget* 2017;8:75411–7.

## Références

1. Méliissopoulos A, Levacher C. La peau: structure et physiologie. 2e éd. Paris: Éd. Tec & doc-Lavoisier; 2012.
2. Bouvier V, Crest M. Les complexes de Merkel: De l'histologie ancienne aux mécanismes moléculaires du toucher. *Med Sci (Paris)*. 2014 Oct;30(10):828–30.
3. Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, et al. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncol Lett*. 2019 May;17(5):4183–7.
4. Nordlund JJ. The Melanocyte and the Epidermal Melanin Unit: An Expanded Concept. *Dermatologic Clinics*. 2007 Jul;25(3):271–81.
5. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007 Feb;445(7130):843–50.
6. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation. *Physiological Reviews*. 2004 Oct 1;84(4):1155–228.
7. Borovanský J, Riley PA, editors. *Melanins and Melanosomes: Biosynthesis, Biogenesis, Physiological, and Pathological Functions* [Internet]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2011 [cited 2021 Sep 22]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9783527636150>
8. Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):76–83.
9. Serre C, Busuttill V, Botto J-M. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. *International Journal of Cosmetic Science*. 2018;40(4):328–47.
10. Mechanisms of Skin Tanning in Different Racial/Ethnic Groups in Response to Ultraviolet Radiation | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0022202X15323186?token=3CE998B08E91701A80A5217D5BFD82B0E93BF7FE43BCA51A3C1D70418FF77711F78A124664EBAFE3C8AD63D57E4508B4&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210830210855>
11. Hearing VJ, Leong SPL, editors. *From Melanocytes to Melanoma: The Progression to Malignancy* [Internet]. Humana Press; 2006 [cited 2021 Sep 22]. Available from: <https://www.springer.com/us/book/9781588294593>
12. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. 2016 Jun;16(6):345–58.
13. Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science*. 2014 Nov 21;346(6212):945–9.
14. Chen H, Weng QY, Fisher DE. UV signaling pathways within the skin. *J Invest Dermatol*. 2014 Aug;134(8):2080–5.
15. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer*. 2016 Jun;16(6):345–58.
16. Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 8;19(9):2668.
17. Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. *Archives of Dermatology*. 1988 Jun 1;124(6):869–71.

18. Santi A, Kugeratski FG, Zanivan S. Cancer Associated Fibroblasts: The Architects of Stroma Remodeling. *Proteomics*. 2018 Mar;18(5–6):1700167.
19. Clark WH, Elder DE, Guerry D, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol*. 1984 Dec;15(12):1147–65.
20. Colebatch AJ, Scolyer RA. Trajectories of premalignancy during the journey from melanocyte to melanoma. *Pathology*. 2018 Jan;50(1):16–23.
21. Zeng H, Judson-Torres RL, Shain AH. The Evolution of Melanoma – Moving beyond Binary Models of Genetic Progression. *Journal of Investigative Dermatology*. 2020 Feb 1;140(2):291–7.
22. Lucas R, Prüss-Üstün A, World Health Organization. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Geneva: World Health Organization, Public Health and the Environment; 2006.
23. Epstein JH. Phototoxicity and photoallergy. *Semin Cutan Med Surg*. 1999 Dec;18(4):274–84.
24. Wilm A, Berneburg M. Photoallergy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015;13(1):7–13.
25. Shipman WD, Chyou S, Ramanathan A, Izmirly PM, Sharma S, Pannellini T, et al. A protective Langerhans cell-keratinocyte axis that is dysfunctional in photosensitivity. *Sci Transl Med*. 2018 Aug 15;10(454):eaap9527.
26. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021;19(1):19–29.
27. Kim K, Park H, Lim K-M. Phototoxicity: Its Mechanism and Animal Alternative Test Methods. *Toxicol Res*. 2015 Jun;31(2):97–104.
28. Bertolotto C. Melanoma: From Melanocyte to Genetic Alterations and Clinical Options. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:635203.
29. Chen H, Weng QY, Fisher DE. UV signaling pathways within the skin. *J Invest Dermatol*. 2014 Aug;134(8):2080–5.
30. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat J-P, et al. A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. *Cell*. 2012 Jul 20;150(2):251–63.
31. Hoersch B, Leiter U, Garbe C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(4):771–7.
32. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic Site, Sun Exposure, and Risk of Cutaneous Melanoma. *JCO*. 2006 Jul 1;24(19):3172–7.
33. Barnhill RL, Mihm MC. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. *Semin Diagn Pathol*. 1993 Feb;10(1):47–75.
34. Friedman B, English JC, Ferris LK. Indoor Tanning, Skin Cancer and the Young Female Patient: A Review of the Literature. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2015 Aug;28(4):275–83.
35. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017 May;545(7653):175–80.



36. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer. In: Reichrath J, editor. Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer [Internet]. New York, NY: Springer; 2014 [cited 2021 Sep 22]. p. 120–40. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0437-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0437-2_7)
37. Ziegler A, Leffell DJ, Kunala S, Sharma HW, Gailani M, Simon JA, et al. Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 May 1;90(9):4216–20.
38. Reddy BY, Miller DM, Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer*. 2017;123(S11):2104–17.
39. Madan V, Lear JT, Szeimies R-M. Non-melanoma skin cancer. *The Lancet*. 2010 Feb 20;375(9715):673–85.
40. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Review: Ultraviolet radiation and skin cancer. *International Journal of Dermatology*. 2010;49(9):978–86.
41. BW S, CP W. World Cancer Report 2014 [Internet]. [cited 2021 Sep 22]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
42. Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jul 6;355(1):51–65.
43. Qu'est-ce qu'un cancer de la peau ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-peau/quest-ce-quin-cancer-peau>
44. Damsky W, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene*. 2017 Oct 19;36(42):5771–92.
45. de Giorgi V, Sestini S, Massi D, Lotti T. Melanocytic Aggregation in the Skin: Diagnostic Clues from Lentiginos to Melanoma. *Dermatologic Clinics*. 2007 Jul;25(3):303–20.
46. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: The role of physician examination and self-examination of the skin. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1985;35(3):130–51.
47. 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.
48. Healsmith M f., Bourke J f., Osborne J e., Graham-Brown R a. c. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *British Journal of Dermatology*. 1994;130(1):48–50.
49. Bellenghi M, Puglisi R, Pontecorvi G, De Feo A, Carè A, Mattia G. Sex and Gender Disparities in Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 7;12(7):1819.
50. Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Mod Pathol*. 2006 Feb;19(2):S34–40.
51. Levy DJ-L, Norrenberg S. Microscopie confocale in vivo : quel avenir en dermatologie ? *REVUE MÉDICALE SUISSE*. 2016;5.
52. Ribas A, Slingluff CL, Rosenberg SA. Cutaneous melanoma. *DeVita Hellman Rosenb Cancer Princ Pract Oncol Tenth Ed* [Internet] [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/cutaneous-melanoma>

53. Ward WH, Lambreton F, Goel N, Yu JQ, Farma JM. Clinical Presentation and Staging of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cited 2021 Nov 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481857/>
54. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Mélanome de la peau [Internet]. [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-melanome-de-la-peau>
55. ALD n° 30 - Mélanome cutané [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2021 Oct 6]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_953904/fr/ald-n-30-melanome-cutane](https://www.has-sante.fr/jcms/c_953904/fr/ald-n-30-melanome-cutane)
56. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970 Nov;172(5):902–8.
57. Payette MJ, Iiims MK, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. :22.
58. 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 1;29(3):705–27.
59. Homsy J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous Melanoma: Prognostic Factors. *Cancer Control.* 2005 Oct 1;12(4):223–9.
60. Allais BS, Beatson M, Wang H, Shahbazi S, Bijelic L, Jang S, et al. Five-year survival in patients with nodular and superficial spreading melanomas in the US population. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Apr;84(4):1015–22.
61. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life.* 2014;7(4):572–6.
62. Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011, et après ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-289/diagnostic-histopathologique-du-melanome-primaire-en-2011-et-apres>
63. Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. *Lab Invest.* 2017 Jun;97(6):657–68.
64. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. :332.
65. 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.
66. Recommandations Mélanome cutané [Internet]. VIDAL. [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/melanome-cutane-4043.html>
67. Elsevier. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie [Internet]. Elsevier Connect. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/pharmacie-clinique-pratique-en-oncologie2>

68. Lee S. Suivi après un traitement du mélanome [Internet]. Société canadienne du cancer. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/skin-melanoma/treatment/follow-up>
69. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *The Lancet*. 2018 Sep;392(10151):971–84.
70. 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 2021 Aug 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/>
71. 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 Jun 1;136(6):1161–71.
72. Lazovich D, Choi K, Vogel RI. Time to Get Serious About Skin Cancer Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Nov;21(11):1893–901.
73. Iannacone MR, Green AC. Towards skin cancer prevention and early detection: evolution of skin cancer awareness campaigns in Australia. *Melanoma Manag*. 2014 Aug;1(1):75–84.
74. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. 2021;149(4):778–89.
75. Cancer today [Internet]. [cited 2021 Aug 25]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
76. Vries E de, 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. *International Journal of Cancer*. 2003;107(1):119–26.
77. 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.
78. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2021 Aug 29]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
79. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in Dermatology*. 2009 Jan;27(1):3–9.
80. Olsen CM, Green AC, Pandeya N, Whiteman DC. Trends in Melanoma Incidence Rates in Eight Susceptible Populations through 2015. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019 Jun;139(6):1392–5.
81. 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 Jul 27;8(1):e1215391.
82. Panorama des cancers en France. INCa. Edition 2021.
83. Autier P, Koechlin A, Boniol M. The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. *European Journal of Cancer*. 2015 May 1;51(7):869–78.
84. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. In: Reichrath J, editor. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2020 Sep 29]. p. 123–39. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*). Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_6)

85. Beddingfield III FC. The Melanoma Epidemic: Res Ipsa Loquitur. *The Oncologist*. 2003;8(5):459–65.
86. Shaikh WR, Dusza SW, Weinstock MA, Oliveria SA, Geller AC, Halpern AC. Melanoma Thickness and Survival Trends in the United States, 1989–2009. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Nov 12;108(1):d1v294.
87. 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. *European Journal of Cancer*. 2018 Mar;92:108–18.
88. Baade P, Meng X, Youlden D, Aitken J, Youl P. Time trends and latitudinal differences in melanoma thickness distribution in Australia, 1990–2006. *International Journal of Cancer*. 2012;130(1):170–8.
89. 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. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2014 Apr;62(2):95–108.
90. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
91. Defossez G, Uhry Z, Delafosse P, Dantony E, d'Almeida T, Plouvier S, et al. Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing. *BMC Cancer*. 2021 Jun 24;21(1):726.
92. Thuret (a ), THURET (A.), GUIZARD (A.V.), DANZON (A.), BELOT (A.). Mélanome cutané infiltrant en France : évolution de l'incidence en fonction des facteurs histopronostiques sur la période 1998-2005. - Résultats de votre recherche - Banque de données en santé publique. In 2012 [cited 2021 Oct 6]. Available from: <http://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=448227>
93. Les cancers en France - Édition 2017- Ref : ETKFRANCE18.
94. Gaulin C, Sebaratnam DF, Fernández-Peñas P. Quality of life in non-melanoma skin cancer. *Australasian Journal of Dermatology*. 2015;56(1):70–6.
95. Abedini R, Nasimi M, Noormohammad Pour P, Moghtadaie A, Tohidinik HR. Quality of Life in Patients with Non-melanoma Skin Cancer: Implications for Healthcare Education Services and Supports. *J Cancer Educ*. 2019 Aug;34(4):755–9.
96. Albert MR, Weinstock MA. Keratinocyte Carcinoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2003;53(5):292–302.
97. Gordon R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology Nursing*. 2013 Aug 1;29(3):160–9.
98. Nouri K. Skin cancer. New York: McGraw-Hill Professional. 2007.
99. 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;
100. 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](https://doi.org/10.1007/978-2-287-71050-6_6).

101. Miller SJ. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines of care for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg*. 2000 Mar;26(3):289–92.
102. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Société Française de Dermatologie. 2009.
103. Salomon D, Adatto M, Skaria AM. La chirurgie micrographique selon Mohs : concept, technique et indications. *Revue Médicale Suisse*. 2006;5.
104. Ultraviolet (UV) radiation and skin cancer [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ultraviolet-\(uv\)-radiation-and-skin-cancer](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ultraviolet-(uv)-radiation-and-skin-cancer)
105. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Feb 1;7(Suppl 1):5–19.
106. Eide MJ, Krajeta 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.
107. Weinstock MA. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer: clinical issues, definitions, and classification. *J Invest Dermatol*. 1994 Jun;102(6):4S–5S.
108. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer. In: Reichrath J, editor. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer* [Internet]. New York, NY: Springer; 2014 [cited 2021 Oct 7]. p. 120–40. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0437-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0437-2_7)
109. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(5):1069–80.
110. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. *International Journal of Dermatology*. 2002;41(10):652–8.
111. 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.
112. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018 Feb 1;78(2):237–47.
113. 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. *International Journal of Cancer*. 2010;127(9):2190–8.
114. Lewis KG, Weinstock MA. Trends in Nonmelanoma Skin Cancer Mortality Rates in the United States, 1969 through 2000. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007 Oct 1;127(10):2323–7.
115. Stang A, Jöckel K-H. Declining mortality rates for nonmelanoma skin cancers in West Germany, 1968–99. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(3):517–22.
116. 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.
117. HALNA JM, CRANDADAM M, BUEMI A. Epidemiologic study of skin cancers from french population (1988-1996). Report of cancer registration of « Haut-Rhin » area. *Nouv dermatol*. 2000;19(1):48–55.

118. 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;41(1):28–44.
119. 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. *European Journal of Cancer*. 2005 Jan;41(1):45–60.
120. 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. *European Journal of Cancer*. 2005 Sep;41(14):2040–59.
121. 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. *European Journal of Cancer*. 2009 Nov;45(17):3054–63.
122. 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. *European Journal of Cancer*. 2005 Sep 1;41(14):2040–59.
123. Xu LY, Koo J. Predictive value of phenotypic variables for skin cancer: Risk assessment beyond skin typing. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(11):1275–83.
124. Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes M-C. Melanocytic nevi in very young children: The role of phenotype, sun exposure, and sun protection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005 Jan 1;52(1):40–7.
125. Bauer J, Garbe C. Acquired Melanocytic Nevi as Risk Factor for Melanoma Development. A Comprehensive Review of Epidemiological Data. *Pigment Cell Research*. 2003;16(3):297–306.
126. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: Clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005 Feb 1;52(2):197–203.
127. 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 Mar 1;139(3):665–72.
128. 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. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2012 Dec;65(12):1329–36.
129. Cho E, Rosner BA, Colditz GA. Risk Factors for Melanoma by Body Site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May 1;14(5):1241–4.
130. Greene MH, Clark WH, Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med*. 1985 Apr;102(4):458–65.
131. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic Nevi and Melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Apr 1;22(4):528–32.
132. 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 May 5;21(3):197–203.
133. Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med*. 1992 Dec 3;327(23):1649–62.
134. Lee W, Black J, Alberg AJ. Non-melanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jul;19(7):1686–95.

135. Spanogle JP, Clarke CA, Aroner S, Swetter SM. Risk of second primary malignancies following cutaneous melanoma diagnosis: A population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010 May 1;62(5):757–67.
136. 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. *International Journal of Cancer*. 1995;62(4):377–81.
137. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *European Journal of Cancer*. 2009 Nov;45(17):3054–63.
138. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019 Aug 1;81(2):489–99.
139. 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.
140. Asgari MM, Warton EM, Whittemore AS. Family History of Skin Cancer Is Associated With Increased Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg*. 2015 Apr;41(4):481–6.
141. Firnhaber JM. Diagnosis and Treatment of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma. *AFP*. 2012 Jul 15;86(2):161–8.
142. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma Skin Cancer in Solid Organ Transplant Recipients: Update on Epidemiology, Risk Factors, and Management. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2012;
143. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Review: Ultraviolet radiation and skin cancer. *International Journal of Dermatology*. 2010;49(9):978–86.
144. IARC. Solar and Ultraviolet Radiation [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. 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>
145. Arnold M, Kvaskoff M, Thuret A, Guénel P, Bray F, Soerjomataram I. Cutaneous melanoma in France in 2015 attributable to solar ultraviolet radiation and the use of sunbeds. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(10):1681–6.
146. DM P, SL W, J F, L T, DB T. Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-VIII-2002>
147. Melanoma Skin Cancer Statistics [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>
148. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *In Vivo*. 2014 Nov 1;28(6):1005–11.
149. Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR, editors. *Textbook of Melanoma: Pathology, Diagnosis and Management*. London: CRC Press; 2003. 708 p.

150. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001 Jan;12(1):69–82.
151. Melanoma and sun exposure: where are we now? - Whiteman - 1999 - *International Journal of Dermatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-4362.1999.00712.x>
152. Armstrong BK. Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? *J Dermatol Surg Oncol*. 1988 Aug;14(8):835–49.
153. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *International Journal of Cancer*. 1997;73(2):198–203.
154. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic Site, Sun Exposure, and Risk of Cutaneous Melanoma. *JCO*. 2006 Jul 1;24(19):3172–7.
155. Kvaskoff M, Pandeya N, Green AC, Perry S, Baxter C, Davis MB, et al. Site-Specific Determinants of Cutaneous Melanoma: A Case–Case Comparison of Patients with Tumors Arising on the Head or Trunk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Dec 1;22(12):2222–31.
156. Kvaskoff M, Siskind V, Green A èle C. Risk Factors for Lentigo Maligna Melanoma Compared With Superficial Spreading Melanoma: A Case-Control Study in Australia. *Archives of Dermatology*. 2012 Feb 1;148(2):164–70.
157. Kvaskoff M, Pandeya N, Green AC, Perry S, Baxter C, Davis MB, et al. Solar elastosis and cutaneous melanoma: A site-specific analysis. *International Journal of Cancer*. 2015;136(12):2900–11.
158. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2001 Oct 1;63(1):8–18.
159. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of Tanning Beds and Incidence of Skin Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1588–93.
160. The International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *International Journal of Cancer*. 2007;120(5):1116–22.
161. Le Clair MZ, Cockburn MG. Tanning bed use and melanoma: Establishing risk and improving prevention interventions. *Preventive Medicine Reports*. 2016 Jun 1;3:139–44.
162. 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. *American Journal of Epidemiology*. 2017 Feb 1;185(3):147–56.
163. Solarium Use and Risk for Malignant Melanoma: Meta-analysis and Evidence-based Medicine Systematic Review. *AR* [Internet]. 2018 Jan 20 [cited 2021 Oct 7];38(2). Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/38/2/1187.abstract>
164. O’Sullivan DE, Brenner DR, Demers PA, Villeneuve PJ, Friedenreich CM, King WD, et al. Indoor tanning and skin cancer in Canada: A meta-analysis and attributable burden estimation. *Cancer Epidemiol*. 2019 Apr;59:1–7.
165. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Jul 24;345:e4757.



166. Wehner MR, Shive ML, Chren M-M, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Oct 2;345:e5909.
167. Whiteman DC. Testing the divergent pathway hypothesis for melanoma: recent findings and future challenges. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2010 May 1;10(5):615–8.
168. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic Nevi, Solar Keratoses, and Divergent Pathways to Cutaneous Melanoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Jun 4;95(11):806–12.
169. Subramaniam P, Olsen CM, Thompson BS, Whiteman DC, Neale RE, for the QSkin Sun and Health Study Investigators. Anatomical Distributions of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in a Population-Based Study in Queensland, Australia. *JAMA Dermatology*. 2017 Feb 1;153(2):175–82.
170. 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. *JAMA Dermatol*. 2017 Dec;153(12):1270–7.
171. 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.
172. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018 Oct 1;79(4):689–95.
173. Facciola A, Venanzi Rullo E, Ceccarelli M, D'Andrea F, Coco M, Micali C, et al. Malignant melanoma in HIV: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(1):e13180.
174. Saladi RN, Persaud AN. The causes of skin cancer: a comprehensive review. *Drugs Today (Barc)*. 2005 Jan;41(1):37–53.
175. 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):10.1007/s10654-013-9812-0.
176. 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.
177. Idorn LW, Wulf HC. Socioeconomic status and cutaneous malignant melanoma in Northern Europe. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):787–93.
178. 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.
179. Miura K, Green AC. Dietary Antioxidants and Melanoma: Evidence from Cohort and Intervention Studies. *Nutr Cancer*. 2015;67(6):867–76.
180. 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.
181. Dobbins SJ, Volkov A, Wakefield MA. Continued Impact of SunSmart Advertising on Youth and Adults' Behaviors. *Am J Prev Med*. 2015 Jul;49(1):20–8.

182. Køster B, Meyer MK, Andersson TM-L, Engholm G, Dalum P. Sunbed use 2007–2015 and skin cancer projections of campaign results 2007–2040 in the Danish population: repeated cross-sectional surveys. *BMJ Open*. 2018 Aug 29;8(8):e022094.
183. Les appareils de bronzage et la nouvelle réglementation [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/appareils-bronzage-et-nouvelle-reglementation-0>
184. Risques solaires et cancers Les habitudes et connaissances des Français décryptées [Internet]. [cited 2021 Jun 9]. Available from: [/presse/2018/risques-solaires-et-cancers-les-habitudes-et-connaissances-des-francais-decryptees](#)
185. O’Gorman SM, Murphy GM. Photosensitizing medications and photocarcinogenesis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2014;30(1):8–14.
186. Young A r., Magnus I a., Davies A c., Smith N p. A comparison of the phototumorigenic potential of 8-MOP and 5-MOP in hairless albino mice exposed to solar simulated radiation. *British Journal of Dermatology*. 1983;108(5):507–18.
187. Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma in Patients Treated with PUVA. Vol. 310, *New England Journal of Medicine*. 1984. p. 1156–61.
188. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2759-64. doi: 10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2759::aid-cncr2820731118>3.0.co;2-c. PMID: 8194017.
189. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 Feb 1;40(2):177–86.
190. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990 Mar;49(3):506–9.
191. Molina BD, Leiro MGC, Pulpón LA, Mirabet S, Yañez JF, Bonet LA, et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Oct;42(8):3001–5.
192. Perrett C m., Walker S l., O’Donovan P, Warwick J, Harwood C a., Karran P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(1):198–204.
193. Haylett A k., Felton S, Denning D w., Rhodes L e. Voriconazole-induced photosensitivity: photobiological assessment of a case series of 12 patients. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(1):179–85.
194. Vadnerkar A, Nguyen MH, Mitsani D, Crespo M, Pilewski J, Toyoda Y, et al. Voriconazole exposure and geographic location are independent risk factors for squamous cell carcinoma of the skin among lung transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010 Nov;29(11):1240–4.
195. McLaughlin J m., Equils O, Somerville K t., Aram J a., Schlamm H t., Welch V l., et al. Risk-adjusted relationship between voriconazole utilization and non-melanoma skin cancer among lung and heart/lung transplant patients. *Transplant Infectious Disease*. 2013;15(4):329–43.
196. Zwald FO, Spratt M, Lemos BD, Veledar E, Lawrence C, Marshall Lyon G, et al. Duration of voriconazole exposure: an independent risk factor for skin cancer after lung transplantation. *Dermatol Surg*. 2012 Aug;38(8):1369–74.

197. D'Arcy ME, Pfeiffer RM, Rivera DR, Hess GP, Cahoon EK, Arron ST, et al. Voriconazole and the Risk of Keratinocyte Carcinomas Among Lung Transplant Recipients in the United States. *JAMA Dermatology*. 2020 Jul 1;156(7):772–9.
198. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma Associated With Long-term Voriconazole Therapy: A New Manifestation of Chronic Photosensitivity. *Arch Dermatol*. 2010 Mar 1;146(3):300–4.
199. Johnson BE, Gibbs NK, Ferguson J. Quinolone antibiotic with potential to photosensitize skin tumorigenesis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 1997 Feb 1;37(3):171–3.
200. Klecak G, Urbach F, Urwyler H. Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumors. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 1997 Feb 1;37(3):174–81.
201. Su K a., Habel L a., Achacoso N s., Friedman G d., Asgari M m. Photosensitizing antihypertensive drug use and risk of cutaneous squamous cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*. 2018;179(5):1088–94.
202. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing Agents and the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug;133(8):1950–5.
203. Kaae J, Boyd H, Hansen A, Wulf H, Wohlfahrt J, Melbye M. Photosensitizing Medication Use and Risk of Skin Cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010 Nov 1;19:2942–9.
204. O'Gorman SM, Murphy GM. Photosensitizing medications and photocarcinogenesis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2014 Feb 1;30(1):8–14.
205. Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sørensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case–control study. *Br J Cancer*. 2008 Nov 4;99(9):1522–8.
206. Davis R, Wells CH, Taylor AR. Photolytic decomposition of indapamide. *J Pharm Sci*. 1979 Aug;68(8):1063–4.
207. Sélection d'un médicament dans une classe thérapeutique donnée : l'exemple des «inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase» [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cited 2021 Aug 2]. Available from: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-14/selection-d-un-medicament-dans-une-classe-therapeutique-donnee-l-exemple-des-inhibiteurs-de-l-hmg-coa-reductase>
208. Statines [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>
209. McTaggart F, Jones P. Effects of Statins on High-Density Lipoproteins: A Potential Contribution to Cardiovascular Benefit. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008;22(4):321–38.
210. Liao JK, Laufs U. PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89–118.
211. Liao JK. Effects of Statins on 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibition Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 5;96(5A):24F-33F.

212. Azemawah V, Movahed MR, Centuori P, Penaflor R, Riel PL, Situ S, et al. State of the Art Comprehensive Review of Individual Statins, Their Differences, Pharmacology, and Clinical Implications. *Cardio-vasc Drugs Ther.* 2019 Oct 1;33(5):625–39.
213. Meurer L. Drug-Induced Liver Injury from Statins. :13.
214. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Heart Failure Risk Reduction: Hydrophilic or Lipophilic Statins? CRD. 2020;145(6):384–6.
215. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circulation Research.* 2019 Jan 18;124(2):328–50.
216. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care.* 2013 Aug 1;36(Supplement 2):S325–30.
217. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, Al-Rasadi K, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015 Mar 16;11(1):1–23.
218. Mueller AM, Liakoni E, Schneider C, Burkard T, Jick SS, Krähenbühl S, et al. The Risk of Muscular Events Among New Users of Hydrophilic and Lipophilic Statins: an Observational Cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2021 Sep;36(9):2639–47.
219. Farnier M. Histoire des statines. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 2013 Oct 1;7(5):407–12.
220. Komajda M. Efficacité et effets indésirables des statines: évidences et polémiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 2018 May 1;202(5):817–35.
221. Weintraub WS. Perspective on Trends in Statin Use. *JAMA Cardiol.* 2017 Jan 1;2(1):11–2.
222. Usage des statines : une structure de consommation à améliorer, un potentiel d'économies majeur pour le système de soins. *La caisse nationale de l'Assurance maladie;* 2013.
223. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clinics in Dermatology.* 2016 Sep;34(5):571–81.
224. Reidenberg MM. Statins, lack of energy and ubiquinone. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 May;59(5):606–7.
225. Banach M, Serban C, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations--A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Pharmacol Res.* 2015 Sep;99:329–36.
226. Poljšak B, Dahmane R. Free Radicals and Extrinsic Skin Aging. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:135206.
227. Rusciani L, Proietti I, Rusciani A, Paradisi A, Sbordoni G, Alfano C, et al. Low plasma coenzyme Q10 levels as an independent prognostic factor for melanoma progression. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2006 Feb 1;54(2):234–41.
228. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy in autoimmunity: From protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol.* 2006 May;6(5):10.1038/nri1839.
229. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Statins, regulatory T cells, and pediatric graft coronary artery disease. *Pediatr Transplant.* 2009 Feb;13(1):139–40.
230. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. The double-edged sword of statin immunomodulation. *International Journal of Cardiology.* 2009 Jun;135(1):128–30.

231. Jang TJ. Prevalence of Foxp3 Positive T Regulatory Cells is Increased during Progression of Cutaneous Squamous Tumors. *Yonsei Med J.* 2008 Dec 31;49(6):942–8.
232. Mausner-Fainberg K, Luboshits G, Mor A, Maysel-Auslender S, Rubinstein A, Keren G, et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T cells. *Atherosclerosis.* 2008 Apr 1;197(2):829–39.
233. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. *New England Journal of Medicine.* 2012 Nov 8;367(19):1792–802.
234. Kubatka P. Statins in oncological research: From experimental studies to clinical practice. 2014;16.
235. Kuzu OF, Noory MA, Robertson GP. The Role of Cholesterol in Cancer. *Cancer Res.* 2016 Apr 15;76(8):2063–70.
236. Jamnagerwalla J, Howard LE, Allott EH, Vidal AC, Moreira DM, Castro-Santamaria R, et al. Serum cholesterol and risk of high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018 Jun;21(2):252–9.
237. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al. Large Scale Cohort Study of the Relationship Between Serum Cholesterol Concentration and Coronary Events With Low-Dose Simvastatin Therapy in Japanese Patients With Hypercholesterolemia. *Circulation Journal.* 2002;66(12):1087–95.
238. Yang K, Marley A, Tang H, Song Y, Tang JY, Han J. Statin use and non-melanoma skin cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Oncotarget.* 2017 Aug 8;8(43):75411–7.
239. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol.* 2012 May 14;18(18):2147–60.
240. Tang L, Wang K. Chronic Inflammation in Skin Malignancies. *J Mol Signal [Internet].* [cited 2018 Mar 23];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911907/>
241. Maru GB, Gandhi K, Ramchandani A, Kumar G. The Role of Inflammation in Skin Cancer. In: Aggarwal BB, Sung B, Gupta SC, editors. *Inflammation and Cancer [Internet].* Basel: Springer Basel; 2014 [cited 2020 Jun 25]. p. 437–69. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 816). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-0348-0837-8\\_17](http://link.springer.com/10.1007/978-3-0348-0837-8_17)
242. Cha YI, DuBois RN. NSAIDs and Cancer Prevention: Targets Downstream of COX-2. *Annual Review of Medicine.* 2007;58(1):239–52.
243. Vainio H, Morgan G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chemoprevention of cancer. *Ann Chir Gynaecol.* 2000;89(3):173–6.
244. Wang D, DuBois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut.* 2006 Jan;55(1):115–22.
245. Khan YS, Gutiérrez-de-Terán H, Åqvist J. Molecular Mechanisms in the Selectivity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs [Internet]. ACS Publications. American Chemical Society; 2018 [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.biochem.7b01019>
246. Cianchi F, Cortesini C, Bechi P, Fantappiè O, Messerini L, Vannacci A, et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression correlates with tumor angiogenesis in human colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2001 Dec;121(6):1339–47.

247. Hu H, Xie Y, Yang G, Jian C, Deng Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of melanoma: a meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*. 2014 Jan 1;23(1):62–8.
248. Harris RE, Beebe-Donk J, Namboodiri KK. Inverse association of non-steroidal anti-inflammatory drugs and malignant melanoma among women. *Oncol Rep*. 2001 Jun;8(3):655–7.
249. Curiel-Lewandrowski C, Nijsten T, Gomez ML, Hollestein LM, Atkins MB, Stern RS. Long-Term Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Decreases the Risk of Cutaneous Melanoma: Results of a United States Case–Control Study. *J Invest Dermatol*. 2011 Jul 1;131(7):1460–8.
250. Ma Y, Yu P, Lin S, Li Q, Fang Z, Huang Z. The association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and skin cancer: Different responses in American and European populations. *Pharmacological Research*. 2020 Feb;152:104499.
251. Les médicaments de l'HTA [Internet]. VIDAL. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hypertension-arterielle/medicaments.html>
252. Pillon F, Michiels Y, Faure S. Prise en charge de l'hypertension artérielle. *Actualités Pharmaceutiques*. 2014 Jan;53(532):25–9.
253. Kokko JP. Site and mechanism of action of diuretics. *The American Journal of Medicine*. 1984 Nov 5;77(5, Supplement 1):11–7.
254. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci*. 2000 Jan;319(1):10–24.
255. Anti-hypertenseurs d'action centrale [Internet]. [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-hypertenseurs-d-action-centrale>
256. Girerd X, Hanon O, Vaïsse B. Trends in the use of cardiovascular prevention treatments in France between 2007 and 2017. 2018;(7):8.
257. Haute Autorité de santé. Fiche mémo: prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Sept 2016. 2016;150.
258. Battistoni A, Volpe M. Recent Warnings about Antihypertensive Drugs and Cancer Risk: Where Do They Come From? *Eur Cardiol*. 2020 Apr 30;15:e16.
259. Battistoni A, Tocci G, Coluccia R, Burnier M, Ruilope LM, Volpe M. Antihypertensive drugs and the risk of cancer: a critical review of available evidence and perspective. *Journal of Hypertension*. 2020 Jun;38(6):1005–15.
260. Loffing J, Loffing-Cueni D, Hegyi I, Kaplan MR, Hebert SC, Le Hir M, et al. Thiazide treatment of rats provokes apoptosis in distal tubule cells. *Kidney International*. 1996 Oct 1;50(4):1180–90.
261. Gold B, Mirvish SS. N-Nitroso derivatives of hydrochlorothiazide, niridazole, and tolbutamide. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1977 Apr;40(1):131–6.
262. Research C for DE and. FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls (Valsartan, Losartan, and Irbesartan). FDA [Internet]. 2021 Oct 5 [cited 2021 Oct 6]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
263. Lindberg H, Nielsen D, Jensen BV, Eriksen J, Skovsgaard T. Angiotensin converting enzyme inhibitors for cancer treatment? *Acta Oncol*. 2004;43(2):142–52.

264. Arrieta O, Pineda-Olvera B, Guevara-Salazar P, Hernández-Pedro N, Morales-Espinosa D, Cerón-Lizarraga TL, et al. Expression of AT1 and AT2 angiotensin receptors in astrocytomas is associated with poor prognosis. *Br J Cancer*. 2008 Jul;99(1):160–6.
265. Lonati C, Morganti A. Are the antagonists of the renin-angiotensin system also anticancer agents? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015 Jun;22(2):99–102.
266. Soto-Pantoja DR, Menon J, Gallagher PE, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) inhibits tumor angiogenesis in human lung cancer xenografts with a reduction in vascular endothelial growth factor. *Mol Cancer Ther*. 2009 Jun;8(6):1676–83.
267. Daling JR. Calcium Channel Blockers and Cancer: Is An Association Biologically Plausible? *American Journal of Hypertension*. 1996 Jul 1;9(7):713–4.
268. Tang H, Fu S, Zhai S, Song Y, Han J. Use of Antihypertensive Drugs and Risk of Malignant Melanoma: A Meta-analysis of Observational Studies. *Drug Saf*. 2018 Feb 1;41(2):161–9.
269. Tang H, Fu S, Zhai S, Song Y, Asgari MM, Han J. Use of antihypertensive drugs and risk of keratinocyte carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(3):279–88.
270. Gandini S, Palli D, Spadola G, Bendinelli B, Coccorocchio E, Stanganelli I, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018 Feb;122:1–9.
271. Bendinelli B, Masala G, Garamella G, Palli D, Caini S. Do Thiazide Diuretics Increase the Risk of Skin Cancer? A Critical Review of the Scientific Evidence and Updated Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Jul 27;21(9):92.
272. Kreutz R, Algharably EAH, Douros A. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *Journal of Hypertension*. 2019 Oct;37(10):1950–8.
273. Wang A, Stefanick ML, Kapphahn K, Hedlin H, Desai M, Manson JAE, et al. Relation of statin use with non-melanoma skin cancer: prospective results from the Women’s Health Initiative. *Br J Cancer*. 2016 Feb 2;114(3):314–20.
274. Ruitter R, Visser LE, Eijgelsheim M, Rodenburg EM, Hofman A, Coebergh J-WW, et al. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer*. 2010 Sep;46(13):2467–72.
275. McDonald E, Freedman DM, Alexander BH, Doody MM, Tucker MA, Linet MS, et al. Prescription diuretic use and risk of basal cell carcinoma in the nationwide U.S. Radiologic Technologists cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Aug;23(8):1539–45.
276. Torti DC, Christensen BC, Storm CA, Fortuny J, Perry AE, Zens MS, et al. Analgesic and Non Steroidal Anti-Inflammatory Use in Relation to Non Melanoma Skin Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Aug;65(2):304–12.
277. Gamba CA, Swetter SM, Stefanick ML, Kubo J, Desai M, Spaunhurst KM, et al. Aspirin is associated with lower melanoma risk among postmenopausal Caucasian women. *Cancer*. 2013;119(8):1562–9.
278. Wysong A, Ally MS, Gamba CS, Desai M, Swetter SM, Seiffert-Sinha K, et al. Non-melanoma skin cancer and NSAID use in women with a history of skin cancer in the Women’s Health Initiative. *Preventive Medicine*. 2014 Dec;69:8–12.

279. Jeter JM, Bonner JD, Johnson TM, Gruber SB. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Melanoma. *Journal of Skin Cancer*. :5.
280. Pandeya N, Olsen C m., Thompson B s., Dusingize J c., Neale R e., Green A c., et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug use and keratinocyte cancers: a large population-based cohort study of skin cancer in Australia. *British Journal of Dermatology*. 2019;181(4):749–60.
281. EK C, P R, BH A, MM D, MS L, DM F. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of basal cell carcinoma in the United States Radiologic Technologists study. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15;130(12):2939–48.
282. Clavel-Chapelon F, for the E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2015 Jun;44(3):801–9.
283. Duhamel-Thévenard C, Bureau J, Lepape A, Duru G, Garanderie DP de la, Leverge R. Le concept de dose définie journalière (DDD) appliqué au suivi des consommations d'antibiotiques dans deux services de réanimation. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1999 Jan 12;17(4):211–7.
284. Verdebout J. A European satellite-derived UV climatology available for impact studies. *Radiat Prot Dosimetry*. 2004;111(4):407–11.
285. Farland LV, Correia KF, Wise LA, Williams PL, Ginsburg ES, Missmer SA. P-values and reproductive health: what can clinical researchers learn from the American Statistical Association? *Hum Reprod*. 2016 Nov;31(11):2406–10.
286. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187–220.
287. Thiébaud 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.
288. Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28(11):2670–7.
289. Pintilie M. Analysing and interpreting competing risk data. *Stat Med*. 2007 Mar 15;26(6):1360–7.
290. Pottegård A, Hallas J. New use of prescription drugs prior to a cancer diagnosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Feb;26(2):223–7.
291. Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *American Journal of Epidemiology*. 2008 Feb 15;167(4):492–9.
292. Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term Use of Cholesterol-Lowering Drugs and Cancer Incidence in a Large United States Cohort. *Cancer Res*. 2011 Mar 1;71(5):1763–71.
293. Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer*. 2004 Feb 9;90(3):635–7.
294. Koomen ER, Joosse A, Herings RMC, Casparie MK, Bergman W, Nijsten T, et al. Is statin use associated with a reduced incidence, a reduced Breslow thickness or delayed metastasis of melanoma of the skin? *European Journal of Cancer*. 2007 Nov;43(17):2580–9.
295. Farwell WR, Scranton RE, Lawler EV, Lew RA, Brophy MT, Fiore LD, et al. The Association Between Statins and Cancer Incidence in a Veterans Population. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Jan 16;100(2):134–9.



296. Friedman GD, Flick ED, Udaltsova N, D JCP, Quesenberry CP, Habel LA. Screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361 859 recipients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008;17(1):27–36.
297. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to statins and risk of common cancers: a series of nested case-control studies. *BMC Cancer*. 2011 Sep 26;11:409.
298. Jagtap D, Rosenberg CA, Martin LW, Pettinger M, Khandekar J, Lane D, et al. Prospective Analysis of Association Between Use of Statins and Melanoma Risk in the Women’s Health Initiative. *Cancer*. 2012 Oct 15;118(20):5124–31.
299. Lin BM, Li W-Q, Cho E, Curhan GC, Qureshi AA. Statin Use and Risk of Skin Cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):682–93.
300. Li X, Wu XB, Chen Q. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Feb 4;110(3):802–7.
301. Dore DD, Lapane KL, Trivedi AN, Mor V, Weinstock MA. Association Between Statin Use and Risk for Keratinocyte Carcinoma in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Ann Intern Med*. 2009 Jan 6;150(1):9–18.
302. Haukka J, Sankila R, Klaukka T, Lonnqvist J, Niskanen L, Tanskanen A, et al. Incidence of cancer and statin usage—Record linkage study. *International Journal of Cancer*. 2010;126(1):279–84.
303. Wang A, Tang JY, Stefanick ML. Relation of statin use with non-melanoma skin cancer: Prospective results from the Women’s Health Initiative. *Womens Health (Lond)*. 2016 Sep;12(5):453–5.
304. Asgari MM, Tang J, Epstein EH, Chren M-M, Margaret Warton E, Quesenberry CP, et al. Statin Use and Risk of Basal Cell Carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jul;61(1):66–72.
305. Arnspang S, Pottegård A, Friis S, Clemmensen O, Andersen KE, Hallas J, et al. Statin use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide study in Denmark. *Br J Cancer*. 2015 Jan 6;112(1):153–6.
306. Yang K, Marley A, Tang H, Song Y, Tang JY, Han J. Statin use and non-melanoma skin cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Oncotarget*. 2017 Aug 8;8(43):75411–7.
307. Les traitements médicamenteux en grand conditionnement : la situation 5 ans après l’autorisation | L’Assurance Maladie [Internet]. [cited 2021 Sep 20]. Available from: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2010-traitements-medicamenteux-grand-conditionnement>
308. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018 Apr 1;78(4):673-681.e9.
309. Saba G, Weill A, Païta M, Ricordeau P, Bourrel R, Nouailher-Lagarde M, Dematons MN, Crochet B, Guilhot J, Fender P, Allemand H and the Dyslipidémie group. Dyslipidemia: how well were practice guidelines followed before initiating treatment with lipid-lowering agents in 2002 in France? *Rev Med Ass Maladie* 2003;34,4:221-231.
310. Ray WA. Evaluating Medication Effects Outside of Clinical Trials: New-User Designs. *American Journal of Epidemiology*. 2003 Nov 1;158(9):915–20.

311. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin<sup>†</sup> - Brenner - 2008 - Photochemistry and Photobiology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2021 Oct 11]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x>
312. Siiskonen SJ, Koomen ER, Visser LE, Herings RMC, Guchelaar H-J, Stricker BHC, et al. Exposure to phototoxic NSAIDs and quinolones is associated with an increased risk of melanoma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Jul;69(7):1437–44.
313. Ljunggren B, Bjellerup M, Martin Carter D. Dose-response Relations in Phototoxicity due to 8-Methoxypsoralen and UV-A in Man. *Journal of Investigative Dermatology*. 1981 Feb;76(2):73–5.
314. Gniadecki R. Depletion of membrane cholesterol causes ligand-independent activation of Fas and apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004 Jul;320(1):165–9.
315. Tang JY, So P-L, Epstein EH. Novel Hedgehog pathway targets against Basal Cell Carcinoma. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Nov 1;224(3):257–64.
316. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19;420(6917):860–7.
317. Katona BW, Weiss JM. Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):368–88.
318. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, et al. Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2021 Apr 2];21(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177823/>
319. Kehm RD, Hopper JL, John EM, Phillips K-A, MacInnis RJ, Dite GS, et al. Regular use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk for women at familial or genetic risk: a cohort study. *Breast Cancer Research*. 2019 Apr 18;21(1):52.
320. Friis S, Sørensen HT, McLaughlin JK, Johnsen SP, Blot WJ, Olsen JH. A population-based cohort study of the risk of colorectal and other cancers among users of low-dose aspirin. *British Journal of Cancer*. 2003 Mar;88(5):684–8.
321. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, Rodriguez C, Henley SJ, Calle EE. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Apr 18;99(8):608–15.
322. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to cyclooxygenase-2 inhibitors and risk of cancer: nested case-control studies. *Br J Cancer*. 2011 Jul 26;105(3):452–9.
323. Asgari MM, Maruti SS, White E. A Large Cohort Study of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Melanoma Incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jul 2;100(13):967–71.
324. Joosse A, Koomen ER, Casparie MK, Herings RMC, Guchelaar H-J, Nijsten T. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Melanoma Risk: Large Dutch Population-Based Case-Control Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009 Nov;129(11):2620–7.
325. Sørensen HT, Friis S, Nørgård B, Møllekjær L, Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Risk of cancer in a large cohort of nonaspirin NSAID users: a population-based study. *Br J Cancer*. 2003 Jun 2;88(11):1687–92.
326. Brasky TM, Liu J, White E, Peters U, Potter JD, Walter RB, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer risk in women: Results from the Women's Health Initiative. *International Journal of Cancer*. 2014;135(8):1869–83.
327. Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, Sørensen HT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer. *Cancer*. 2012;118(19):4768–76.

328. Jeter J, Han J, Martinez M, Alberts D, Qureshi A, Feskanich D. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Acetaminophen, and Risk of Skin Cancer in the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control*. 2012 Sep;23(9):1451–61.
329. Cook NR, Lee I-M, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cancer The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005 Jul 6;294(1):47–55.
330. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, Cantrell W, Lin H-Y, Bailey H, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Dec 15;102(24):1835–44.
331. Grau MV, Baron JA, Langholz B, Karagas M, Greenberg ER, Stukel TA, et al. Effect of NSAIDs on the recurrence of nonmelanoma skin cancer. *International Journal of Cancer*. 2006;119(3):682–6.
332. Nunes AP, Lapane KL, Weinstock MA. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and keratinocyte carcinomas of the skin among participants in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20(9):922–9.
333. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of nonmelanoma skin cancer. *International Journal of Cancer*. 2015;137(1):144–53.
334. Vogel U, Christensen J, Wallin H, Friis S, Nexø BA, Tjønneland A. Polymorphisms in COX-2, NSAID use and risk of basal cell carcinoma in a prospective study of Danes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2007 Apr 1;617(1):138–46.
335. Milán T, Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M. Lifestyle differences in twin pairs discordant for basal cell carcinoma of the skin. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(1):115–23.
336. Butler GJ, Neale R, Green AC, Pandeya N, Whiteman DC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005 Dec 1;53(6):966–72.
337. Asgari MM, Chren M-M, Warton EM, Friedman GD, White E. Association of Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Arch Dermatol*. 2010 Apr;146(4):388–95.
338. Muranushi C, Olsen CM, Green AC, Pandeya N. Can oral nonsteroidal antiinflammatory drugs play a role in the prevention of basal cell carcinoma? A systematic review and metaanalysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 Jan;74(1):108-119.e1.
339. Muranushi C, Olsen CM, Pandeya N, Green AC. Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Prevent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2015 Apr 1;135(4):975–83.
340. Zhang B, Liang X, Ye L, Wang Y. No Chemopreventive Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Nonmelanoma Skin Cancer: Evidence from Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014 mai;9(5):e96887.
341. Moore N, Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-P, Lignot S, Lassalle R, et al. Choice of the denominator in case population studies: event rates for registration for liver transplantation after exposure to NSAIDs in the SALT study in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013;22(2):160–7.
342. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *Journal of Internal Medicine*. 2017;282(4):322–31.

343. Actualité - Risque de cancers de la peau associés aux médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide - ANSM [Internet]. [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/risque-de-cancers-de-la-peau-associes-aux-medicaments-contenant-de-lhydrochlorothiazide>
344. Koomen ER, Herings RMC, Guchelaar HJ, Nijsten T. Melanoma incidence and exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cancer Epidemiol.* 2009 Nov;33(5):391–5.
345. Schmidt S a. j., Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen H t. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2015;29(8):1545–54.
346. Nardone B, Majewski S, Kim AS, Kiguradze T, Martinez-Escala EM, Friedland R, et al. Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer Associated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Receptor Blockers and Thiazides: A Matched Cohort Study. *Drug Saf.* 2017 Mar 1;40(3):249–55.
347. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Gaist D. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Intern Med.* 2018 Aug;178(8):1120–2.
348. Drucker AM, Hollestein L, Na Y, Weinstock MA, Li W-Q, Abdel-Qadir H, et al. Association between antihypertensive medications and risk of skin cancer in people older than 65 years: a population-based study. *CMAJ.* 2021 Apr 12;193(15):E508–16.
349. León-Muñoz LM, Duarte-Salles T, Llorente A, Díaz Y, Puente D, Pottegård A, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer in a large nested case-control study in Spain. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2021;30(9):1269–78.
350. Westerdahl J, Olsson H, Måsbäck A, Ingvar C, Jonsson N. Risk of malignant melanoma in relation to drug intake, alcohol, smoking and hormonal factors. *Br J Cancer.* 1996 May;73(9):1126–31.
351. Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR, Strom BL, Stolley PD, Zauber AG, et al. Calcium Channel Blockers and the Risk of Cancer. *JAMA.* 1998 Apr 1;279(13):1000–4.
352. Vries E de, 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. *British Journal of Dermatology.* 2012;167(s2):1–13.
353. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Lee C-N, Hsu C-K, Liao T-C, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer: a nationwide Taiwanese case-control study. *Br J Cancer.* 2019 Nov 26;121(11):973–8.
354. Friis S, Sørensen HT, Mellekjær L, McLaughlin JK, Nielsen GL, Blot WJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of cancer. *Cancer.* 2001;92(9):2462–70.
355. Christian JB, Lapane KL, Hume AL, Eaton CB, Weinstock MA. Association of ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers with Keratinocyte Cancer Prevention in the Randomized VATTTC Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2008 Sep 3;100(17):1223–32.
356. HYPERTENSION IN FRANCE: PREVALENCE, TREATMENT AND MANAGEMENT IN 2015 AND TEMPORAL TRENDS SINCE 2006.
357. Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Haute Autorité de Santé – 2013.
358. Jackson R, Bellamy M. Antihypertensive drugs. *BJA Education.* 2015 Dec 1;15(6):280–5.

359. Su KA, Habel LA, Achacoso NS, Friedman GD, Asgari MM. Photosensitizing Antihypertensive Drug Use and Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Br J Dermatol*. 2018 Nov;179(5):1088–94.
360. Lee YS, Yi J-S, Lim HR, Kim TS, Ahn IY, Ko K, et al. Phototoxicity Evaluation of Pharmaceutical Substances with a Reactive Oxygen Species Assay Using Ultraviolet A. *Toxicological Research*. 2017 Jan 15;33(1):43–8.
361. Rosenthal T, Gavras I. Renin–Angiotensin Inhibition in Combating Malignancy: A Review. *Anticancer Research*. 2019 Sep 1;39(9):4597–602.
362. Sanomachi T, Suzuki S, Togashi K, Sugai A, Seino S, Okada M, et al. Spironolactone, a Classic Potassium-Sparing Diuretic, Reduces Survivin Expression and Chemosensitizes Cancer Cells to Non-DNA-Damaging Anticancer Drugs. *Cancers*. 2019 Oct;11(10):1550.
363. Gold A, Eini L, Nissim-Rafinia M, Viner R, Ezer S, Erez K, et al. Spironolactone inhibits the growth of cancer stem cells by impairing DNA damage response. *Oncogene*. 2019 Apr;38(17):3103–18.
364. Lacarelle B. Quelles interactions entre aliments et médicaments ? 2008;4.
365. Støer NC, Botteri E, Thoresen GH, Karlstad Ø, Weiderpass E, Friis S, et al. Drug Use and Cancer Risk: A Drug-Wide Association Study (DWAS) in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]*. 2020 Nov 3 [cited 2021 Mar 3]; Available from: <https://cebp.aacrjournals.org/content/early/2020/11/24/1055-9965.EPI-20-1028>
366. UK Biobank - UK Biobank [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.ukbiobank.ac.uk/>
367. Theodosakis N, Langdon CG, Micevic G, Krykbaeva I, Means RE, Stern DF, et al. Inhibition of isoprenylation synergizes with MAPK blockade to prevent growth in treatment-resistant melanoma, colorectal, and lung cancer. *Pigment cell & melanoma research*. 2019 Mar;32(2):292.
368. Schuckmann LA von, Khosrotehrani K, Ghiasvand R, Hughes MCB, Pols JC van der, Malt M, et al. Statins may reduce disease recurrence in patients with ulcerated primary melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(6):1049–55.
369. Pratt LA. Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005–2008. 2011;(76):8.
370. Appropriateness of Prescribing Practices for Serotonergic Antidepressants | Psychiatric Services [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ps.53.2.179>
371. Sternbach H. Are antidepressants carcinogenic? A review of preclinical and clinical studies. *J Clin Psychiatry*. 2003 Oct;64(10):1153–62.
372. Cosgrove L, Shi L, Creasey DE, Anaya-McKivergan M, Myers JA, Huybrechts KF. Antidepressants and Breast and Ovarian Cancer Risk: A Review of the Literature and Researchers' Financial Associations with Industry. *PLOS ONE*. 2011 avr;6(4):e18210.
373. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. *ansm*; 2013 Dec.
374. Morgan J, Oseroff A r., Cheney R t. Expression of the peripheral benzodiazepine receptor is decreased in skin cancers in comparison with normal skin. *British Journal of Dermatology*. 2004;151(4):846–56.
375. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Strom BL, Harlap S, et al. Relation of benzodiazepine use to the risk of selected cancers: breast, large bowel, malignant melanoma, lung, endometri-

um, ovary, non-Hodgkin's lymphoma, testis, Hodgkin's disease, thyroid, and liver. *Am J Epidemiol*. 1995 Jun 15;141(12):1153–60.

376. Hartz A, Ross JJ. Cohort study of the association of hypnotic use with mortality in postmenopausal women. *BMJ Open*. 2012 Sep 18;2(5):e001413.
377. Kripke DF. Possibility that certain hypnotics might cause cancer in skin. *Journal of Sleep Research*. 2008;17(3):245–50.
378. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. HAS; 2009 Jan.
379. Hálfðánarson ÓÖ, Fall K, Ogmundsdóttir MH, Lund SH, Steingrímsson E, Ogmundsdóttir HM, et al. Proton pump inhibitor use and risk of breast cancer, prostate cancer, and malignant melanoma: An Icelandic population-based case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2019;28(4):471–8.
380. Kétoprofène sous forme topique et risque de photosensibilisation : rappel des règles de bon usage [Internet]. VIDAL. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://www.vidal.fr/actualites/14018-ketoprofene-sous-forme-topique-et-risque-de-photosensibilisation-rappel-des-regles-de-bon-usage.html>
381. Kowalska J, Rok J, Rzepka Z, Wrześniok D. Drug-Induced Photosensitivity—From Light and Chemistry to Biological Reactions and Clinical Symptoms. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jul 26;14(8):723.
382. Blais L, Desgagné A, LeLorier J. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors and the Risk of Cancer: A Nested Case-Control Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000 Aug 14;160(15):2363–8.
383. Fröhlich GM, Rufibach K, Enseleit F, Wolfrum M, von Babo M, Frank M, et al. Statins and the Risk of Cancer After Heart Transplantation. *Circulation*. 2012 Jul 24;126(4):440–7.
384. Ramirez CC, Ma F, Federman DG, Kirsner RS. Use of Cyclooxygenase Inhibitors and Risk of Melanoma in High-Risk Patients. *Dermatologic Surgery*. 2006 Mar 21;31(7):748–53.
385. Clouser MC, Roe DJ, Foote JA, Harris RB. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on non-melanoma skin cancer incidence in the SKICAP-AK trial. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009;18(4):276–83.

**Titre :** Expositions médicamenteuses et risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N

**Mots clés :** pharmaco-épidémiologie, cohorte prospective, statines, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antihypertenseurs, cancers cutanés

**Résumé :** Les cancers cutanés sont les néoplasmes les plus fréquents en France et leur incidence est en constante augmentation. L'exposition solaire est actuellement le seul facteur de risque pour lequel une prévention est possible. Plusieurs études ont suggéré que l'exposition à certains médicaments était associée au risque de cancers cutanés, soit en augmentant ce risque, via un effet photosensibilisant par exemple, soit en le diminuant, via un effet anti-inflammatoire pour certaines molécules. Cependant, les études pharmaco-épidémiologiques évaluant les liens entre médicaments et risque de cancers cutanés restent relativement peu nombreuses, avec des résultats souvent contradictoires. En outre, très peu ont inclus des données sur l'exposition solaire ou le phénotype pigmentaire des participants, qui sont pourtant des facteurs de risque importants et sont essentiels pour évaluer un éventuel rôle du caractère photosensibilisant des médicaments étudiés. Enfin, peu d'études ont évalué le risque en fonction de la dose ou la durée des traitements.

L'objectif de cette thèse était d'explorer les relations entre plusieurs classes de médicaments largement utilisées en France et dans le monde (statines, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), antihypertenseurs) et le risque de cancers cutanés dans la cohorte prospective E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN)), qui suit 98 995 femmes françaises nées entre 1925 et 1950 depuis 1990. Dans cette cohorte, les données de remboursement de médicaments ont été fournies par la MGEN depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004. Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen de modèles à risques proportionnels de Cox.

Nos résultats suggèrent des associations modestes entre la prise de certaines classes de médicaments et le risque de cancers cutanés, avec notamment une association inverse entre l'utilisation de statines et le risque de carcinome basocellulaire (CBC), et une association positive entre la prise d'AINS hors aspirine et le risque de mélanome, tandis qu'il n'y avait pas d'association globale entre prise d'antihypertenseurs et risque de cancers cutanés. Cependant, nous avons observé diverses associations différentielles selon l'exposition résidentielle aux UV, le phénotype pigmentaire ou les classes de certains grands types de médicaments.

Ces résultats suggèrent des relations complexes entre expositions médicamenteuses et risque de cancers cutanés, qui pourraient refléter un rôle contradictoire de certains mécanismes impliqués tels que photosensibilisation et inflammation.

**Title:** Exposure to drugs and skin cancer risk in the E3N prospective cohort

**Keywords:** pharmacoepidemiology, prospective cohort, statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensive drugs, skin cancers

**Abstract:** Skin cancers are the most common neoplasms in France and their incidence is constantly increasing. Solar exposure is currently the only risk factor for which prevention is possible. Several studies have suggested that exposure to certain drugs is associated with the risk of skin cancer, either by increasing this risk, for example through a photosensitizing effect, or by decreasing it, e.g. via an anti-inflammatory effect. However, pharmacoepidemiological studies evaluating the relation between drugs and the risk of skin cancers remain relatively scarce, with often contradictory results. In addition, very few included data on participants' exposure to the sun or their pigmentary phenotype, which are important risk factors that are essential to assess a possible role of the photosensitizing nature of the drugs under study. Finally, few studies have evaluated the risks according to the dose or duration of treatments.

The aim of this doctoral project was to study the relationships between exposure to different drugs widely used in France and worldwide (statins, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antihypertensive drugs) and the risk of skin cancer in E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN)), a prospective cohort study including 98,995 women insured by a national health plan covering teachers and coworkers (MGEN), born between 1925 and 1950 and followed since 1990. In this cohort, healthcare reimbursement data have been provided by the MGEN since January 1, 2004. Statistical analyses were performed using Cox proportional hazards models.

Our results suggest modest global associations between the use of certain drug classes and the risk of skin cancers, with in particular an inverse association between statin use and basal cell carcinoma (BCC) risk, and a positive association between NSAID use other than aspirin and melanoma risk, while no global association between antihypertensive drugs and skin cancer risk was found. However, we observed various differential associations according to residential UV exposure, pigmentary traits or classes of certain major types of drugs.

These results suggest complex relationships between exposures to drugs and skin cancer risk, which may reflect antagonism of certain mechanisms involved such as photosensitivity and inflammation.