

# Rayonnement ultraviolet

Richard P. Gallagher, Tim K. Lee, Chris D. Bajdik et Marilyn Borugian

*C'est le rayonnement solaire (ou la lumière du soleil) qui constitue la principale source de rayonnement ultraviolet. Toutefois, l'exposition à des sources artificielles, en particulier dans les salons de bronzage, revêt de plus en plus d'importance du point de vue des effets sur la santé humaine, étant donné que la fréquentation de ce type d'établissement a augmenté chez les jeunes. Le Centre international de recherche sur le cancer a noté qu'on possède suffisamment de preuves tirées d'études sur les animaux et les humains pour établir que les rayons ultraviolets sont cancérigènes pour l'homme.*

*Le cancer de la peau est le type de cancer qui a été le plus souvent étudié en regard du rayonnement ultraviolet. La nature ainsi que le moment de l'exposition au soleil semblent constituer des déterminants importants à la fois du degré de risque et du type de cancer de la peau. Le mélanome malin de la peau et le carcinome basocellulaire sont liés beaucoup plus étroitement aux mesures de l'exposition intermittente au rayonnement ultraviolet (surtout pendant l'enfance ou l'adolescence) qu'aux mesures de l'exposition cumulative. Au contraire, le carcinome spinocellulaire est davantage lié à une exposition continue ou cumulative au soleil. Dans le cas du cancer de la lèvre, il existe une relation causale avec l'exposition au soleil pendant toute la vie.*

*On estime que les rayons ultraviolets solaires sont à l'origine d'environ 93 % des cancers de la peau et d'à peu près la moitié des cancers de la lèvre. Cela représente environ 4 500 cancers potentiellement mortels (mélanome malin de la peau) par année au Canada ainsi que 65 000 cancers moins graves (carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire et cancer de la lèvre). Le port de vêtements appropriés, la prévention des coups de soleil et un usage judicieux des écrans solaires permettraient de prévenir au moins la moitié de ces cancers et de sauver environ 450 vies par année. En outre, les médecins et les programmes d'éducation publique peuvent*

*améliorer considérablement la proportion des mélanomes qui sont diagnostiqués à un stade précoce. Les lésions qui ne se sont pas encore enfoncées dans le derme sont associées à un taux de mortalité inférieur à 5 %.*

*Selon diverses études récentes, il semblerait y avoir une relation inverse entre l'exposition au rayonnement ultraviolet et le risque de lymphome non hodgkinien et de cancer du côlon, du sein et de la prostate; des chercheurs ont avancé que ce phénomène pourrait être attribuable aux plus fortes concentrations sériques de vitamine D, stimulées par une exposition élevée au soleil pendant toute la vie. D'autres études qui ont été réalisées à l'intérieur de cohortes et ont utilisé du sérum entreposé avant le diagnostic donnent à penser que les personnes présentant de fortes concentrations de vitamine D présentent des taux d'incidence inférieurs de certains cancers, en particulier le cancer du côlon. Toutefois, vu qu'il est possible d'augmenter les concentrations sériques de vitamine D par la prise de suppléments, sans augmenter le risque de cancer de la lèvre, de la peau et d'autres cancers connus liés au rayonnement UV, il n'apparaît pas justifié pour l'instant de modifier les politiques de santé relatives à l'exposition. Il y a lieu de mener d'autres recherches dans ce domaine.*

## Introduction

Le rayonnement optique à l'intérieur du spectre électromagnétique englobe les rayons ultraviolets (UV), la lumière visible et les rayons infrarouges. L'expression rayons UV, telle qu'elle est utilisée dans le présent document, est définie comme le rayonnement dont les longueurs d'onde vont de 100 à 400 nanomètres (nm) (OMS 1994)<sup>1</sup>. Ce rayonnement peut être caractérisé de façon plus précise selon la longueur d'onde en rayons UVA (315 à 400 nm), UVB (280 à 315 nm) et UVC (100 à 280 nm).

C'est le rayonnement solaire (ou la lumière du soleil) qui constitue la principale source de rayons UV. Les rayons ultraviolets C (UVC) du soleil sont à peu près entièrement bloqués par l'atmosphère terrestre et constituent donc une source négligeable d'effets indésirables sur la santé. Les rayons ultraviolets B (UVB), pour leur part, sont responsables de l'érythème (coup de soleil) et associés à un risque accru de cancer de la peau et à l'immunosuppression. Ils sont par contre indispensables à la synthèse de la vitamine D qui, selon certaines études récentes, pourrait réduire le risque de cancer du côlon, de la prostate et du sein. Les rayons ultraviolets A (UVA) contribuent au vieillissement de la peau et, récemment, ils ont été mis en cause avec les UVB dans l'apparition de cancers de la peau chez les animaux et l'immunosuppression chez les humains. Bien que le soleil représente la principale source d'UVA, l'usage de lampes émettant des UVA dans les lits de bronzage utilisés à des fins esthétiques a soulevé certaines préoccupations au sujet des sources artificielles d'exposition humaine.

Le Centre international de recherche sur le cancer a noté qu'on dispose maintenant d'assez de preuves tirées d'études réalisées chez des animaux et chez l'homme pour établir que les rayons UV sont cancérigènes pour l'homme (CIRC 1992)<sup>2</sup>. Dans l'ensemble, cette revue portera sur l'exposition globale aux rayons UV sans tenter de distinguer les effets des types de rayonnements énumérés ci-dessus. Nous avons décidé de procéder ainsi car la majorité des données concernant les effets des rayons UV sur la santé humaine concerne l'exposition déclarée au soleil. Lorsque des sources artificielles de rayons UV sont utilisées dans des études animales, il est souvent possible de distinguer les effets des UVA de ceux des UVB. Il a cependant été impossible jusqu'ici d'établir des distinctions semblables dans les études épidémiologiques chez l'humain, lesquelles,

pour la plupart, sont rétrospectives et dépendent de la mémoire des sujets. En règle générale, nous ne ferons pas référence à des études animales dans cette revue, sauf lorsqu'il n'existe aucune autre donnée.

## **Le cancer et le rayonnement ultraviolet**

La présente revue met d'abord l'accent sur la relation positive entre les rayons UV et les trois principaux types de cancer de la peau : le mélanome malin de la peau (MMP), le carcinome basocellulaire (CB) et le carcinome spinocellulaire (CS). En outre, nous examinerons la relation potentielle des rayons UV avec le cancer de la lèvre et le mélanome choroidien (œil). Certaines données récentes ont évoqué la possibilité d'une association entre les rayons UV et le lymphome non hodgkinien. Nous examinerons cette hypothèse ainsi que l'hypothèse selon laquelle l'exposition au soleil pourrait réduire le risque de cancer du côlon, du sein et de la prostate en favorisant la synthèse de la vitamine D et donc l'élévation des concentrations sériques de cette vitamine. Enfin, nous analyserons toutes les données afin d'évaluer l'impact des rayons UV sur le fardeau du cancer au Canada.

## **Le mélanome malin de la peau**

### *Les rayons solaires ultraviolets*

L'incidence du MMP, standardisée pour l'âge et le sexe, a augmenté de façon marquée au cours des 25 dernières années au Canada (Gallagher et coll., 1990; Gaudette et Gao, 1998)<sup>3,4</sup>, de sorte que le MMP constitue un problème de santé important du point de vue de la santé de la population. Des études ont révélé que le principal facteur de risque environnemental est l'exposition aux rayons UV solaires et artificiels et que le principal facteur modificateur de l'exposition à ces rayons est la sensibilité individuelle, laquelle dépend de la pigmentation de la peau et de la sensibilité au soleil.

On estime que l'exposition aux rayons UV solaires est à l'origine d'environ 93 % des cas de mélanome au Canada (Armstrong et Kricger, 1993)<sup>5</sup>. Les premières études

descriptives ont fait ressortir des associations entre la latitude de résidence et l'incidence du mélanome ainsi que la mortalité attribuable à ce cancer dans les populations caucasiennes (Lancaster, 1956; Elwood et coll., 1974; Fears et coll., 1976)<sup>6,7,8</sup>. L'association n'était cependant pas aussi forte qu'elle aurait pu l'être s'il y avait eu une relation simple et directe entre l'exposition totale aux rayons UV et l'incidence du mélanome. Les chercheurs ont alors émis l'hypothèse que la nature et le moment de l'exposition pouvaient être plus pertinents que l'exposition totale à vie dans la genèse du MMP (Elwood et Hislop, 1982; Holman et coll., 1983)<sup>9,10</sup>.

Au cours des 15 années qui ont suivi, plus de 25 études de cohorte et études cas-témoins se sont penchées sur cette question et sur d'autres hypothèses concernant le rayonnement ultraviolet solaire; ces études ont été évaluées dans la recension d'Elwood et Jopson (1997)<sup>11</sup>. Sur les 29 études présentées dans le tableau 1, 22 évaluaient au moins une mesure de l'exposition solaire intermittente, habituellement définie comme les heures de loisirs passées au soleil. Dans 16 de ces études, les chercheurs ont observé une association positive statistiquement significative entre une exposition intermittente et le risque de mélanome ( $p < 0,05$ ). Au contraire, l'exposition solaire chronique ou continue, habituellement définie comme étant d'origine professionnelle, a été évaluée dans 20 études dont la majorité a montré soit l'absence de risque accru soit une diminution du risque chez les personnes affichant les taux d'exposition les plus élevés. Onze études ont examiné l'exposition totale au soleil, mais aucune de ces études n'a mis en évidence une association, sauf deux (celles de Grob et coll.<sup>28</sup> et de Rodenas et coll.<sup>39</sup>), qui ont révélé un risque accru de mélanome parmi les sujets ayant subi les plus fortes expositions. Ces deux études portaient toutefois sur des sujets méditerranéens, qui diffèrent des Canadiens, étant donné qu'ils vivent, en général, dans des pays ayant un fort ensoleillement, et peut-être en raison d'autres facteurs de risque de mélanome. On ne peut donc extrapoler directement ces résultats à la population canadienne.

En ce qui a trait aux autres facteurs de risque de mélanome, les différences entre les populations sur lesquelles portent les études sur l'exposition au soleil et le mélanome peuvent avoir une incidence sur les estimations du risque parce que la pigmentation rend certaines personnes plus susceptibles au mélanome que d'autres. La quasi-totalité des études cas-témoins et des études de cohorte menées au début des années 80 sur ce type de tumeur ont établi que les personnes qui avaient le teint, les cheveux et les yeux clairs présentaient de façon constante un risque élevé de MMP<sup>12-45</sup>. De plus, des chercheurs ont noté que le risque de MMP est invariablement plus élevé chez les personnes dont la peau a tendance à brûler plutôt qu'à bronzer au soleil<sup>20,21,43-46</sup>. Enfin, la présence d'éphélides (taches de rousseur)<sup>41,47</sup> ou de *nævi* mélaniques acquis augmente considérablement le risque<sup>42-44,47,48</sup>, et on a observé un effet synergique de ces deux facteurs dans au moins une étude<sup>45</sup>.

Dans l'ensemble, les résultats indiquent qu'une exposition solaire intermittente est associée à un risque accru de mélanome dans les populations au teint clair, alors qu'une exposition constante ou professionnelle ne provoque aucune augmentation du risque ou entraîne une diminution du risque. L'exposition solaire totale ne semble pas associée à une augmentation ou à une baisse du risque, sauf dans les populations méditerranéennes où un teint plus foncé pourrait modifier l'effet d'une telle exposition. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on interprète les résultats, essentiellement négatifs, associés à l'exposition cumulative au soleil, car la majorité des études ont été menées dans des pays occidentaux hautement développés, où l'on travaille principalement à l'intérieur. Cette réalité limite le nombre d'heures d'exposition pouvant être accumulées par la majorité des gens et peut empêcher les études de faire ressortir un quelconque effet lié à l'exposition cumulative.

Si ces données révèlent que la nature de l'exposition au soleil joue un rôle important dans le MMP, d'autres résultats de recherches, en particulier des recherches menées en Australie, indiquent que le moment de l'exposition peut aussi revêtir

**TABEAU 1**  
**Tableau récapitulatif des études cas-témoins sur l'exposition aux rayons solaires UV et les mélanomes malins de la peau**

Lieu de l'étude	Années du diagnostic	Nombre total de cas/témoins	RC (IC à 95 %) dans la catégorie d'exposition au soleil la plus élevée			Référence
			Intermittente	Professionnelle	Totale	
Norvège	1974-1975	78/131	2,4 (1,0-5,8)	1,4 (0,6-3,5)	–	Klepp et Magnes 1979 <sup>12</sup>
Royaume-Uni	1971-1976	111/342	1,5 (0,9-2,5)	–	–	Adam et coll. 1981 <sup>13</sup>
Écosse	1978-1980	113/113	0,6 (0,2-1,2)	0,4 (0,1-0,7)	–	Mackie et Aitchison 1982 <sup>14</sup>
États-Unis	1978-1979	111/107	2,5 (1,1-5,8)	–	–	Lew et coll. 1983 <sup>15</sup>
États-Unis	1978-1981	114/228	2,4 (1,2-5,0)	–	1,6 (1,0-2,6)	Rigel et coll. 1983 <sup>16</sup>
Canada	1979-1981	595/595	1,7 (1,1-2,7)	0,9 (0,6-1,5)	1,2 (0,7-2,0)	Elwood et coll. 1985 <sup>17</sup>
États-Unis	1974-1980	404/521	–	0,7 (0,3-1,3)	0,6 (0,4-0,9)	Graham et coll. 1985 <sup>18</sup>
Royaume-Uni	1980-1982	58/333	6,5 (non indiqué)	–	–	Sorahan et Grimley 1985 <sup>19</sup>
États-Unis	1972-1982	1 103/585	1,7 (1,2-2,3)	2,5 (1,4-4,4)	1,1 (0,8-1,6)	Dubin et coll. 1986 <sup>20</sup>
Royaume-Uni	1981-1984	83/83	–	1,7 (0,3-8,6)	–	Elwood et coll. 1986 <sup>21</sup>
Australie	1980-1981	511/511	1,1 (0,7-1,8)	–	0,7 (0,4-1,1)	Holman et coll. 1986 <sup>22</sup>
Australie	1979-1980	183/183	1,9 (0,5-7,4)	–	2,3 (0,9-6,1)	Green et coll. 1986 <sup>23</sup>
Italie	1983-1985	103/205	0,9 (0,5-1,7)	–	0,6 (0,4-1,0)	Cristofolini et coll. 1987 <sup>24</sup>
Italie	1984-1986	208/416	–	2,1 (0,6-6,8)	–	Zanetti et coll. 1988 <sup>25</sup>
Danemark	1982-1985	474/926	1,8 (1,2-2,5)	0,7 (0,5-0,9)	–	Osterlind et coll. 1988 <sup>26</sup>
Allemagne	1987	200/200	–	5,5 (1,2-25,3)	–	Garbe et coll. 1989 <sup>27</sup>
France	1986-1988	207/295	8,4 (3,6-19,7)	2,5 (1,2-5,1)	3,8 (2,2-6,5)	Grob et coll. 1990 <sup>28</sup>
Suède	1978-1983	523/505	1,8 (1,2-2,6)	0,6 (0,4-1,0)	–	Beitner et coll. 1990 <sup>29</sup>
États-Unis	1979-1982	289/527	1,5 (1,0-2,4)	1,8 (0,9-4,0)	1,7 (1,1-2,8)	Dubin et coll. 1990 <sup>30</sup>
Italie	–	260/416	2,3 (1,4-3,8)	–	–	Zanetti et coll. 1992 <sup>31</sup>
URSS	–	–	3,4 (0,6-17,4)	–	–	Zaridze et coll. 1992 <sup>32</sup>
États-Unis	1977-1979	324/415	2,0 (1,3-3,3)	0,7 (0,5-1,0)	–	Herzfeld et coll. 1993 <sup>33</sup>
Pan-européenne	1991-1994	420/447	6,1 (1,8-20,3)	0,3 (0,1-0,9)	–	Autier et coll. 1994 <sup>34</sup>
Pays-Bas	–	128/168	2,4 (1,3-4,2)	–	–	Nelemans et coll. 1994 <sup>35</sup>
États-Unis	1984-1987	256/273	–	0,6 (0,3-1,2)	0,9 (0,5-1,6)	White et coll. 1994 <sup>36</sup>
Suède	1988-1990	400/640	1,2 (0,8-1,8)	0,8 (0,6-1,0)	–	Westerdahl et coll. 1994 <sup>37</sup>
États-Unis	1981-1986	452/930	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (0,5-1,5)	–	Holly et coll. 1995 <sup>38</sup>
Espagne	1988-1993	105/138	4,9 (2,2-10,9)	3,7 (1,7-7,5)	5,4 (2,4-12,0)	Rodenas et coll. 1996 <sup>39</sup>
États-Unis	1987-1989	548/494	T et C 2,6 (1,2-5,6)	0,5 (0,2-1,1)	–	Chen et coll. 1996 <sup>40</sup>
			MS 2,4 (1,2-4,8)	0,6 (0,2-1,1)		
			MI 2,7 (1,2-5,8)	0,3 (0,1-0,9)		
			T 2,7 (1,6-4,5)	0,9 (0,6-1,3)		

Adaptation de Elwood et Jopson; Int J Cancer, 1997;73:198-203.

RC = Rapport de cotes  
 IC à 95 % = Intervalle de confiance à 95 %  
 T et C = Tête et cou  
 MS = Membre supérieur  
 MI = Membre inférieur  
 T = Tronc

**TABLEAU 2**  
**Tableau récapitulatif des études cas-témoins et des études de cohorte sur l'usage des lampes solaires et des lits de bronzage et le mélanome malin de la peau**

Lieu de l'étude	Années du diagnostic	Nombre de cas/témoins	Exposition	RC sommaire	Référence
Est du Danemark	1982-1985	474/926	Lampe solaire et lit de bronzage	0,7 (0,5-1,0)	Osterlind et coll. 1988 <sup>26</sup>
Écosse	1979-1984	180/197	Lampe solaire et lit de bronzage	2,9 (1,3-6,4)	Swerdlow et coll. 1988 <sup>60</sup>
Sud de l'Ontario, Canada	1984-1990	583/608	Lampe solaire et lit de bronzage	Hommes : 1,9 (1,2-3,0) Femmes : 1,5 (1,0-2,1)	Walter et coll. 1990 <sup>61</sup>
Allemagne	1984-1987	856/705	Lit de bronzage	1,5 (0,9-2,4)	Garbe et coll. 1993 <sup>63</sup>
Pan-européenne	1991-1993	420/447	Lampe solaire ou lit de bronzage	Global : Lampes : 1,3 (0,8-2,0) Lits : 0,8 (0,6-1,2) Bronzage : Lampes : 1,8 (1,0-3,2) Lits : 1,0 (0,6-1,4)	Autier et coll. 1994 <sup>62</sup>
Sud de la Suède	1988-1990	400/640	Lampe solaire ou lit de bronzage	Global : 1,3 (0,9-1,8)	Westerdahl et coll. 1994 <sup>37</sup>
Californie, États-Unis	1981-1986	452/930	Lampe solaire	0,9 (0,7-1,2)	Holly et coll. 1995 <sup>38</sup>
Connecticut, États-Unis	1987-1989	624/512	Lampe solaire	1,13 (0,8-1,5)	Chen et coll. 1998 <sup>64</sup>
Sud de la Suède	1995-1997	571/913	Lit de bronzage	1,2 (0,9-1,6)	Westerdahl et coll. 2000 <sup>65</sup>
Suède et Norvège	1991-1999	Cohorte de 106 379	Lit de bronzage et lampe solaire	1,55 (1,0-2,3)	Veierod et coll. 2003 <sup>66</sup>

RC = Rapports de cotes

Les rapports de cotes présentés sont ajustés pour tenir compte des autres facteurs de risque connus de mélanome (susceptibilité et exposition au soleil) lorsque cet ajustement a été effectué dans l'étude.

une certaine importance. Khat et coll.<sup>49</sup> ont montré que des personnes issues de pays bénéficiant d'un faible ensoleillement, comme le Royaume-Uni, qui s'étaient établies en Australie après l'âge de 15 ans avaient une mortalité due au MMP inférieure à celle des personnes qui avaient immigré à un plus jeune âge. D'autres études ont mis en lumière un risque de mélanome sensiblement moins élevé chez les personnes qui se sont établies en Australie après l'âge de neuf ans que chez les Australiens de naissance, et ce, même en tenant compte de l'exposition à vie<sup>43,44</sup>. Une étude américaine a montré que le fait de passer les premières années de sa vie dans les États du Sud fortement ensoleillés entraînait un risque accru d'être atteint de mélanome à l'âge adulte, même chez les sujets qui s'étaient ensuite établis dans des États peu ensoleillés<sup>50</sup>. Les résultats de ces études donnent à penser que l'exposition au soleil pendant l'enfance pourrait être particulièrement déterminante en ce qui concerne le risque de développer ultérieurement un MMP.

En résumé, puisque les taux de mélanome sont sensiblement supérieurs chez les personnes à la peau blanche vivant dans des

régions bénéficiant d'un fort ensoleillement<sup>51</sup> comparativement à des endroits peu ensoleillés, les niveaux ambiants de rayonnement solaire contribuent nettement à l'incidence du mélanome. Les études analytiques indiquent que la nature et le moment de l'exposition sont aussi des facteurs importants, surtout en ce qui concerne le risque individuel. Armstrong<sup>52</sup> a résumé de façon succincte les données disponibles et avancé l'hypothèse que pour un profil particulier d'exposition intermittente aux rayons UV solaires, le risque de mélanome augmente de façon monotone avec l'augmentation de l'exposition et, pour un certain niveau d'exposition, le risque de mélanome augmente de façon monotone à mesure que l'exposition devient plus intermittente.

Selon de récentes études, il y aurait au moins deux autres mécanismes étiologiques qui pourraient provoquer un mélanome<sup>53-55</sup>. Ces études pourraient se révéler très importantes, car elles laissent entendre que l'association entre le mélanome et les facteurs de susceptibilité de l'hôte (couleur de la peau, sensibilité au soleil, nombre de nævi, densité des éphélides), et peut-être même le degré d'exposition au

soleil nécessaire à l'apparition d'une affection maligne, peut varier d'un mécanisme à l'autre. Si cela se confirme, cela voudra dire que les rapports de risques associés à la fois aux facteurs de susceptibilité et à l'exposition au soleil présentés dans les études épidémiologiques antérieures pourraient avoir été considérablement « dilués » en raison du regroupement (inapproprié) de lésions distinctes sur le plan étiologique.

Enfin, une proportion relativement faible de mélanomes malins est attribuable à ce qu'on appelle syndrome du nævus atypique, syndrome du nævus dysplasique ou encore mélanomes atypiques multiples familiaux. Au départ, on croyait qu'il s'agissait d'une expression phénotypique d'une mutation d'une lignée germinale qui prédispose au mélanome familial. Plus récemment, des chercheurs ont découvert une mutation spécifique d'une lignée germinale (CDKN2A) sur le chromosome 9p21, qui est associée au mélanome dans environ 50 % à 80 % des familles où l'incidence du mélanome est très élevée<sup>56,57</sup>. On croit maintenant que ces mutations de lignées germinales seraient transmises d'une génération à l'autre selon le mode

autosomique dominant, avec une pénétrance variable, et que les personnes qui sont porteuses de ces mutations seraient à haut risque de mélanome. Toutefois, ces mutations sont responsables de moins de 10 % des mélanomes, et ce pourcentage sera sans aucun doute revu à la baisse à mesure que l'on obtiendra des données venant d'études en population plutôt que d'études familiales. Fait intéressant, la présence de mutations de type CDKN2A ne semble pas influencer sensiblement sur la relation entre les rayons UV solaires et le risque de mélanome chez les porteurs<sup>58</sup>. Les antécédents familiaux déclarés de mélanome chez un parent au premier degré (sans recherche de la mutation CDKN2A) ne sont associés qu'à un risque environ deux fois plus élevé de mélanome<sup>59</sup>.

### **Les rayons ultraviolets artificiels**

Au total, 14 études ont évalué le risque de mélanome chez les utilisateurs de lampes solaires et de lits de bronzage<sup>21,22,26,37,38,46,60-67</sup>, quoiqu'il ait été impossible d'interpréter convenablement les résultats de quatre d'entre elles en raison du nombre relativement peu élevé des données présentées<sup>21,22,46,67</sup>. Le tableau 2 présente divers résultats tirés des dix études dont les données sont relativement complètes. Comme la majorité des études réalisées à ce jour ne comptent qu'un faible nombre de sujets exposés, leur puissance statistique est limitée. Les rapports de risques sont donc instables et les intervalles de confiance associés aux estimations du risque sont grands. Pour cette raison, on a récemment mené une méta-analyse visant à faire la synthèse des connaissances actuelles<sup>68</sup>. Dix études présentaient une estimation du risque dans le cas des personnes ayant utilisé des lits de bronzage ou des lampes solaires. Pour effectuer l'analyse, on a ajusté, dans la mesure du possible, les rapports de risques en fonction de la susceptibilité de l'hôte et de son degré d'exposition au soleil. On a noté que les personnes ayant déjà utilisé des lits de bronzage ou des lampes solaires présentaient un risque de MMP de 25 % supérieur à celui des personnes jamais exposées, ce qui est statistiquement significatif (IC à 95 % : 1,05-1,49). Par rapport aux sujets n'ayant jamais utilisé de lampe solaire ou de lit de bronzage, ceux dont la durée d'exposition était la plus

longue ou la fréquence d'exposition, la plus élevée avaient un risque relatif de 1,61 (IC à 95 % : 1,21-2,12). Les résultats de l'analyse donnent à penser que, globalement, le corpus existant de données épidémiologiques indique que l'utilisation de lits de bronzage ou de lampes solaires accroît effectivement le risque de MMP.

Il faut cependant faire preuve de prudence au moment d'interpréter les résultats de la méta-analyse, car il est probable que les facteurs liés à l'hôte provoquent au moins une certaine confusion résiduelle. Par ailleurs, les personnes qui utilisent un lit de bronzage sont plus susceptibles de s'adonner également à des bains de soleil. Si, dans les analyses, on ne tient pas compte de ce type d'exposition de manière adéquate, il est possible que le risque accru attribué à l'utilisation de lits de bronzage soit en fait dû, en tout ou en partie, aux expositions au soleil. Notons enfin qu'au début des années 80, ceux qui s'adonnaient au bronzage artificiel à des fins de loisir subissaient une exposition considérable aux UVB, alors que plus tard, ceux qui s'adonnaient à ce type de bronzage (principalement commercialisé) s'exposaient surtout à des UVA. Ainsi, une analyse qui porterait sur ces deux types d'exposition pourrait avoir pour effet de regrouper des types d'exposition qualitativement distincts. Il faut cependant noter que les rapports de risques des études plus récentes ne semblent pas sensiblement différents de ceux que l'on a signalés dans les études menées antérieurement.

Il faudrait effectuer davantage de recherche dans ce domaine afin de répondre aux questions non résolues entourant la relation entre les rayons UV artificiels et le MMP. Toutefois, contrairement à ce que l'on affirme dans certaines publicités populaires, les données actuelles n'indiquent pas que le bronzage artificiel réduit le risque de MMP.

### **Les UVA solaires**

Les rayons UV solaires qui atteignent la surface de la Terre sont composés dans une proportion d'environ 95 % d'UVA et dans une proportion de 5 % d'UVB; les UVC sont entièrement filtrés par l'atmosphère terrestre<sup>2</sup>. Des études récentes ont montré

qu'il était possible d'induire des mélanomes malins avec des rayons UVA chez des poissons appartenant à l'espèce xiphophore<sup>69</sup>. En particulier, une sensibilité particulière aux longueurs d'onde situées entre 365 et 405 nm a été notée. Ces résultats évoquent la possibilité que les rayons UVA puissent aussi induire des MMP chez l'humain<sup>70</sup>. Cela a amené d'autres chercheurs à émettre l'hypothèse que l'arrivée sur le marché d'écrans solaires efficaces contre les UVB au cours des années 60 et leur adoption généralisée peu de temps après pourraient avoir entraîné par inadvertance l'augmentation de l'incidence des MMP, par suite d'une exposition accrue aux UVA<sup>71</sup>. Les auteurs avancent que les personnes au teint clair pourraient s'exposer au soleil pendant des périodes plus longues qu'auparavant parce que l'apparition de l'érythème est retardée par l'usage de l'écran solaire. Ainsi, des personnes présentant une susceptibilité au mélanome pourraient s'exposer aux UVA pendant de plus longues périodes. Un essai randomisé mené par Autier et coll. visait à vérifier l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'écrans solaires offrant un facteur de protection solaire (FPS) plus élevé pousse les gens à s'exposer plus longtemps au soleil<sup>72</sup>. On a remis aléatoirement aux sujets de l'étude un écran solaire non étiqueté ayant un FPS de 10 ou de 30 avant leurs vacances et on leur a donné comme consigne d'utiliser l'écran solaire au besoin et de noter le temps passé au soleil. Les membres des deux groupes ont utilisé des quantités comparables d'écran solaire, ont signalé des coups de soleil semblables et ont pris le même nombre de jours de vacances, en moyenne. Cependant, les sujets qui avaient reçu l'écran solaire offrant un FPS de 30 ont passé significativement plus de temps au soleil chaque jour que ceux de l'autre groupe. Par conséquent, même si on dispose de certaines données empiriques corroborant l'hypothèse selon laquelle l'utilisation d'un écran solaire pousse les gens à s'exposer plus longtemps au soleil, ces observations s'appliquent autant aux UVB qu'aux UVA. Il convient de noter que la hausse de l'incidence des MMP a débuté avant l'arrivée des écrans solaires<sup>73</sup> et que les données actuelles sur l'incidence semblent indiquer que les taux de mélanome standardisés pour l'âge chez les jeunes se stabilisent et commencent

peut-être même à fléchir<sup>74</sup>. Cette tendance se dessine alors qu'augmente la popularité des écrans solaires à FPS très élevé qui devraient permettre une exposition plus importante que jamais aux UVA (et aux UVB).

## Les cancers de la peau autres que le mélanome

### *Les rayons ultraviolets solaires*

Des données écologiques recueillies aux États-Unis au cours des années 70 sur la relation entre les rayons UV solaires et les deux principales formes de cancer de la peau autre que le mélanome, notamment le carcinome basocellulaire (CB) et le carcinome spinocellulaire (CS), ont révélé un gradient d'incidence du Nord au Sud à l'intérieur du pays dans la population blanche. Il existait une bonne corrélation entre ce gradient et les indices de rayonnement UV obtenus à l'aide d'appareils de mesure Robertson-Berger placés à proximité des endroits où l'on a recueilli l'information sur l'incidence du cancer<sup>75</sup>. Cette corrélation étroite a renforcé l'hypothèse prédominante selon laquelle, chez les personnes de race blanche, les deux principales formes de cancer de la peau autre que le mélanome étaient directement liées à l'exposition cumulative aux rayons UV solaires. Toutefois, les résultats récents de plusieurs études analytiques rigoureuses (tableau 3) tendent à indiquer que la relation entre le CS et le CB et les rayons UV est aussi complexe que celle qui est observée dans le cas du MMP.

La plupart des études<sup>76-88</sup> utilisaient des questions relativement simples pour obtenir de l'information sur l'exposition au soleil des sujets. Les résultats d'une étude<sup>84</sup> sont difficiles à interpréter étant donné que le CB et le CS ont été combinés dans l'analyse. De plus, la population égyptienne étudiée diffère de celle des autres études du point de vue des caractéristiques du risque lié à la pigmentation.

Les études ultérieures ont été conçues précisément pour distinguer les contributions de l'exposition solaire intermittente et continue au risque et semblent montrer des différences entre le CB et le CS<sup>89-93</sup>. Dans l'ensemble, les études ne laissent voir

qu'une relation très faible sinon nulle entre des mesures de l'exposition récréative intermittente et le CS, mais montrent des associations significatives avec le CB. En effet, les études de Kricker et coll.<sup>89</sup> et de Gallagher et coll.<sup>90</sup> suggèrent toutes deux un gradient dose-réponse du risque de CB en fonction d'une exposition récréative croissante aux rayons UV, en particulier chez les jeunes. Quant au CS, le fardeau de la preuve semble indiquer que le risque est lié à des mesures d'une exposition constante (professionnelle ou cumulative). Dans l'étude de Gallagher et coll.<sup>91</sup>, ce type de cancer de la peau est lié à des expositions au cours des dix années précédant le diagnostic, alors que les études de Rosso et coll.<sup>92</sup> et d'English et coll.<sup>93</sup> laissent entrevoir une relation avec l'exposition professionnelle à plus long terme.

Les résultats de ces études devront être confirmés. Il semble toutefois que le mélanome malin de la peau et le CB partagent certaines caractéristiques quant à leur relation avec les rayons UV solaires. En effet, ces deux types de lésions semblent liées beaucoup plus étroitement aux mesures de l'exposition intermittente aux rayons UV, particulièrement au début de la vie, qu'aux mesures de l'exposition cumulative à vie. Le carcinome spinocellulaire semble se distinguer par le fait qu'il est davantage associé à l'exposition continue ou cumulative au soleil qu'à l'exposition intermittente. En outre, on possède pour l'instant peu de données selon lesquelles il existe une étroite relation entre la maladie et l'exposition au soleil pendant l'enfance ou l'adolescence.

### *L'exposition aux rayons UV artificiels*

On a relevé peu d'études portant spécifiquement sur la relation possible entre l'usage de lits de bronzage et de lampes solaires et le risque de cancer de la peau autre que le mélanome<sup>76,94</sup>. Les quelques rares études réalisées jusqu'ici sont résumées dans le tableau 4. Dans l'ensemble, elles ne montrent qu'une légère augmentation du risque, à l'exception de l'étude réalisée par Aubrey et MacGibbon<sup>76</sup>. Toutefois, l'augmentation d'un facteur 13 du nombre de cas de CS chez les sujets qui utilisent des lampes solaires « à tubes longs » a été observée chez un nombre restreint de sujets. Les résultats doivent donc être

interprétés avec prudence. Il est urgent d'effectuer des études analytiques rigoureuses, avec des données d'exposition quantitative et un bon ajustement pour tenir compte des facteurs de susceptibilité et de l'exposition concomitante au soleil, afin d'établir clairement le risque.

## Le cancer de la lèvre

Le cancer de la lèvre est rare au Canada : entre 1984 et 1988, il comptait pour seulement 0,2 % des cancers chez la femme et 1,3 % chez l'homme; en 2003, ces taux ont chuté à 0,1 % chez la femme et à 0,4 % chez l'homme<sup>95,96</sup>. Chez les hommes, cette diminution est vraisemblablement attribuable au déclin du tabagisme et à la réduction constante du nombre de personnes qui travaillent à l'extérieur<sup>96,97</sup>. Selon toute vraisemblance, les diminutions proportionnelles observées chez les hommes et les femmes sont aussi attribuables aux augmentations de l'incidence d'autres sièges de cancer. L'évaluation des taux d'incidence de ce cancer est compliquée par le fait que les diagnostics regroupent diverses néoplasies de la lèvre extérieure et de la cavité buccale<sup>2</sup>. Des données descriptives révèlent que le cancer de la lèvre est plus répandu chez l'homme que chez la femme. Dans une même région géographique, les taux d'incidence sont plus élevés chez les populations au teint clair que chez celles à la peau foncée<sup>51</sup>. L'évaluation des données australiennes sur la mortalité et l'incidence montre que les taux de cancer de la lèvre sont inférieurs chez les immigrants issus de régions peu ensoleillées que chez les Australiens nés dans le pays<sup>98,99</sup>. Ce résultat rappelle celui qui est observé dans le cas du mélanome malin en Australie<sup>49</sup> et pourrait indiquer l'importance de l'exposition au soleil pendant la jeunesse dans le développement du cancer de la lèvre.

Plusieurs études ont indiqué que les personnes qui travaillent à l'extérieur, comme les agriculteurs<sup>100-102</sup> et les pêcheurs<sup>103</sup>, ont des risques élevés de cancer de la lèvre comparativement à la population masculine générale ou aux autres hommes. Une étude cas-témoins menée à Los Angeles pour évaluer les facteurs de risque associés aux différences dans l'incidence du cancer

**Tableau 3**  
**Tableau récapitulatif des études cas-témoins et des études de cohorte sur les rayons solaires UV et les cancers de la peau autres que le mélanome**

Lieu de l'étude	Années du diagnostic	Type d'étude	Nombre de cas	Nombre de sujets témoins	RC (IC à 95 %) dans la catégorie d'exposition au soleil la plus élevée			Référence
					Intermittente	Professionnelle	Total	
Canada	1977-1978	Cas-témoins	92	174	CS : 4,6 (0,58-36,53)	CS : 9,12 (0,99-84,47)		Aubrey et MacGibbon, 1985 <sup>76</sup>
Australie	1987	Transversale	42	2 095 sujets au total		CS et CB : 1,76 (0,77-4,05)		Green et coll. 1988 <sup>77</sup>
États-Unis	1985-1986	Transversale	33 CB 35 CS	808 sujets		CB : 1,11 (0,5-2,44) CS : 2,53 (1,18-5,40)		Strickland et coll. 1989 <sup>78</sup> Vitasa et coll. 1990 <sup>79</sup>
Canada	1988	Cas-témoins	538 CB	738		CB : 1,29 (1,12-1,46)		Hogan et coll. 1989 <sup>80</sup>
Australie	1985-1987	Transversale	66 CB 21 CS	1 770 sujets au total	CB : 0,6 (0,3-1,3) CS : 3,9 (0,5-30,9)	CB : 1,3 (0,6-2,8) CS : 5,5 (1,1-28,2)		Green et Battistutta, 1990 <sup>81</sup>
États-Unis	1980-1984	Cohorte	771 CB	73 366 cohorte totale			CB <sup>e</sup> : ≈ 1,4 (calculé)	Hunter et coll. 1990 <sup>82</sup>
États-Unis	1982-1990	Cohorte	197 CS	107 900 cohorte totale			CS <sup>f</sup> : ≈ 1,4 (calculé)	Grodstein et coll. 1995 <sup>83</sup>
Égypte	1991	Cas-témoins	136 CB et CS	145		CB et CS <sup>b</sup> : 7,7 (4,0-14,6)	CB et CS <sup>d</sup> : 6,1 (2,3-16,0)	Khwsy et coll. 1994 <sup>84</sup>
Australie	1987	Cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte	226 CB	1 015	CB : 3,86 (1,93-7,75)			Kricker et coll. 1995 <sup>89</sup>
Canada	1983-1984	Cas-témoins	226 CB 180 CS	406	CB : 2,6 (1,1-6,5) <sup>c</sup> CS : 1,6 (0,6-4,5) <sup>c</sup>	CB : 1,4 (0,8-2,4) CS <sup>a</sup> : 4,0 (1,2-13,1)	CB : 1,3 (0,7-2,4) CS : 1,0 (0,4-2,1)	Gallagher et coll. 1995 <sup>90,91</sup>
Pan-européenne	1989-1993	Cas-témoins	1 549 CB 228 CS	1 795	CB : 1,47 (1,18-1,83) CS : 0,63 (0,39-1,03)	CB : 0,84 (0,65-1,10) CS : 1,60 (0,93-2,75)		Rosso et coll. 1996 <sup>92</sup>
Australie	1987	Cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte	132 CS	1 031	CS sur la peau habituellement exposée : 1,3 (0,57-2,90) CS sur la peau habituellement non exposée : 0,94 (0,36-2,60)	CS sur la peau habituellement exposée : 1,3 (0,58-2,80) CS sur la peau habituellement non exposée : 1,8 (0,55-5,60)		English et coll. 1998 <sup>93</sup>

RC = Rapport de cotes; IC à 95 % = Intervalle de confiance à 95 %

<sup>a</sup> Exposition professionnelle au soleil au cours des 10 ans avant le diagnostic

<sup>b</sup> Travail à l'extérieur par opposition à travail à l'intérieur

<sup>c</sup> Exposition récréative au soleil, âge 0 à 19 ans

<sup>d</sup> Forte exposition au soleil par opposition à légère exposition

<sup>e</sup> Sujets qui utilisaient un écran solaire et avaient une exposition d'au moins 8 heures par semaine comparativement à ceux qui avaient moins de 8 heures d'exposition.

<sup>f</sup> Sujets qui utilisaient un écran solaire et passaient régulièrement du temps à l'extérieur comparativement à ceux qui ne passaient pas régulièrement de temps à l'extérieur.

**TABLEAU 4**  
**Tableau récapitulatif des études cas-témoins et des études transversales sur l'usage des lampes solaires et des lits de bronzage et les cancers de la peau autres que le mélanome**

Lieu de l'étude	Années du diagnostic	Nombre de cas/témoins	Exposition	RC sommaire dans la catégorie d'exposition la plus élevée (IC à 95 %)	Référence
Canada	1977-1978	92/174	Lampe solaire	13,42 (1,38-130,48)	Aubrey et MacGibbon 1985 <sup>76</sup>
Irlande	Inconnu	63 CS et 58 CB/121	Lumière solaire artificielle	0,3 ns (calculé)	O'Loughlin et coll. 1985 <sup>85</sup>
Irlande	1984-1985	396 CB et CS /396	Lampe solaire et lits de bronzage	0,7 ns (calculé)	Herity et coll. 1989 <sup>86</sup>
Canada	Années 60 aux années 80	857/2 753	Photothérapie médicale ou lit de bronzage	1,33 (1,04-1,70)	Hogan et coll. 1991 <sup>87</sup>
États-Unis	1980-1986	1 805	Bains de soleil ou lampe solaire	1,04 (0,67-1,63)	Karagas et coll. 1992 <sup>88</sup>
Canada	1984-1985	226 CB et 180 CS/406	Lampe solaire	CB : 1,2 (0,7-2,2) CS : 1,4 (0,7-2,7)	Bajdik et coll. 1996 <sup>94</sup>

RC = Rapport de cotes; IC à 95 % = Intervalle de confiance à 95 %

de la lèvre selon le sexe a montré que le risque était plus élevé chez les personnes au teint clair ainsi que chez les fumeurs<sup>104</sup>. Un risque accru était étroitement lié à l'exposition cumulative au soleil pendant toute la vie (risque relatif [RR] pour le quartile supérieur 13,5, IC à 95 % : 4,5-40,6) et au temps passé à l'extérieur chaque année. Parmi les personnes qui avaient une exposition au soleil élevée pendant toute leur vie, le risque était deux fois plus élevé chez les femmes qui utilisaient une protection pour les lèvres une fois par jour ou moins que chez celles qui utilisaient une telle protection au moins deux fois par jour. Ces résultats semblent indiquer que l'association plus étroite observée entre les UV et l'incidence du cancer chez les hommes comparativement aux femmes pourrait s'expliquer, en partie, par le fait que les femmes font un usage accru de protection pour les lèvres. En somme, il semble exister une relation de causalité entre le cancer de la lèvre et l'exposition à vie au soleil.

### Le mélanome de l'œil

Le mélanome oculaire est une affection rare dont le taux d'incidence est d'environ sept cas par million d'habitants au Canada<sup>51</sup>. Peu d'études ont été réalisées sur ce cancer en raison de sa rareté, et la connaissance de l'étiologie de ce cancer est limitée. De plus, étant donné que les sujets atteints de ce cancer sont largement dispersés, les quelques rares études qui ont été réalisées se sont généralement limitées à des

questionnaires téléphoniques ou postaux. Ceux-ci génèrent habituellement des données de qualité probablement inférieure à celles obtenues lors d'entrevues en personne pour l'évaluation de certains importants facteurs de susceptibilité au mélanome liés à l'hôte.

La première étude cas-témoins<sup>105</sup> a évalué l'exposition cumulative au soleil ainsi que l'exposition intermittente et constante et n'a signalé aucune différence entre les cas et les témoins, bien que les rapports de cotes n'aient pas été présentés dans cet article, et cette étude avait une puissance statistique limitée (65 cas et 65 témoins). L'étude a indiqué que les sujets qui ont le teint clair et les yeux bleus ou gris étaient à risque élevé de mélanome choroïdien; des résultats semblables ont été observés dans des études ultérieures<sup>106-108</sup>.

Tucker et coll.<sup>106</sup> ont observé un risque élevé de mélanome oculaire chez des sujets nés dans le Sud des États-Unis (et donc probablement exposés à des niveaux supérieurs de rayons UV pendant leur jeunesse) comparativement aux sujets nés dans le Nord du pays. L'étude de Tucker a noté des rapports de cotes élevés pour les sujets qui ont indiqué qu'ils s'adonnaient au jardinage à l'extérieur, mais des associations semblables n'ont pas été relevées pour d'autres activités extérieures. Aucun risque élevé lié à l'exposition solaire n'a été observé dans l'étude de Holly et coll.<sup>107</sup>, l'évaluation portant sur la tendance à bronzer ou à avoir un coup de soleil

et les activités pendant les loisirs ou les vacances<sup>107</sup>. Seddon et coll.<sup>108</sup> ont comparé 197 patients atteints de mélanome oculaire à 385 témoins recrutés par appel téléphonique à composition aléatoire et ont observé un risque relatif élevé mais non statistiquement significatif de mélanome oculaire chez les sujets ayant l'exposition extérieure déclarée la plus élevée comparativement à ceux qui avaient l'exposition la plus faible.

Des indications plus récentes de l'existence d'une association entre le mélanome oculaire et les rayons UV proviennent d'une étude cas-témoins australienne portant sur les cas de mélanome oculaire diagnostiqués dans ce pays entre 1996 et le milieu de 1998. L'étude, faisant intervenir des témoins appariés sur le plan de la fréquence en fonction de l'âge et du sexe, a révélé que les risques étaient plus élevés chez les personnes aux yeux gris, noisette ou bleus<sup>109</sup>. Les chercheurs ont observé, après avoir tenu compte des facteurs de susceptibilité phénotypiques, que le risque de cancer augmentait en fonction du quartile d'exposition solaire jusqu'à l'âge de 40 ans (RR dans le quartile le plus élevé = 1,8; IC à 95 % : 1,1 - 2,8)<sup>110</sup>. Fait intéressant, il n'y avait aucune indication d'une quelconque augmentation de la fréquence des mutations germinales du gène CDKN2A chez 62 cas de mélanome oculaire et chez les témoins qui leur étaient appariés selon l'origine ethnique. Cette observation donne à penser que les facteurs de prédisposition génétiques ne jouent pas un rôle aussi



important dans le cas du mélanome oculaire que dans celui du MMP<sup>111</sup>.

En général, les données en faveur d'associations entre l'exposition aux rayons UV solaires et le mélanome oculaire ont été faibles jusqu'ici. Comme aucune hausse de l'incidence de ce type de cancer n'a été observée pendant la période où l'incidence du mélanome cutané connaissait une augmentation marquée, il semble peu probable que le mélanome oculaire devienne un problème de santé publique de premier plan. Tant qu'on ne possédera pas de mesures plus exactes de l'exposition passée au soleil, il n'y a pas lieu de croire que d'autres études de la relation avec l'exposition aux rayons UV solaires fourniront des données probantes.

Trois études portant sur l'usage de lampes solaires et de lits de bronzage<sup>106-108</sup> ont établi qu'au moins une mesure de l'exposition était liée à un risque accru de mélanome oculaire; seulement deux de ces estimations de risque sont statistiquement significatives. La prévalence de l'exposition est toutefois très faible, c'est pourquoi on doit interpréter ces résultats avec prudence. Il faudra effectuer d'autres études et disposer de meilleures données quantitatives sur l'exposition aux UV artificiels avant de pouvoir tirer des conclusions plus solides concernant un éventuel lien de causalité.

## Lymphome non Hodgkinien

### *Les rayons solaires ultraviolets*

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est le 5<sup>e</sup> cancer en importance au Canada du point de vue de l'incidence<sup>96</sup>. Il est clair que les facteurs connus pour accroître le risque de LNH, dont le sida (syndrome d'immunodéficience acquise), n'expliquent qu'une partie de la hausse d'incidence<sup>112-113</sup> observée au cours des 20 à 30 dernières années dans ce groupe de cancers.

Dernièrement, des chercheurs se sont fondés sur des données descriptives pour avancer l'hypothèse que l'exposition au soleil pourrait jouer un rôle important dans l'étiologie de LNH. Cette hypothèse repose sur un certain nombre d'éléments de preuve. Premièrement, l'augmentation de l'incidence des LNH correspond

généralement aux augmentations observées pour les MMP et les cancers de la peau autres que le mélanome<sup>114-115</sup>. Cela donne à penser que les facteurs qui sont à l'origine des augmentations des cancers de la peau pourraient également intervenir dans les LNH. Le facteur le plus important dans le cas des MMP et des cancers de la peau autres que le mélanome est l'exposition au soleil<sup>17,22,26,46,89-93</sup>.

Le deuxième élément de preuve nous est fourni par des gradients de risque parallèles pour le LNH, le MMP et le CS avec la proximité de l'équateur. À l'intérieur du Royaume-Uni<sup>116</sup>, on observe un gradient d'incidence pour le LNH, les taux les plus élevés étant relevés dans le Sud, tout comme dans le cas du MMP. La durée moyenne de l'ensoleillement intense dans le Sud du Royaume-Uni est 50 % plus élevée que dans le Nord<sup>117</sup>. Les taux de LNH varient énormément entre les pays de l'hémisphère Nord. En effet, les pays dont la population vit au Sud du 40<sup>e</sup> degré de latitude nord ont des taux qui sont environ 50 % plus élevés que ceux des populations vivant au nord du 50<sup>e</sup> degré de latitude nord<sup>118</sup>. En se fondant sur des tableaux de rayonnement solaire ambiant, McMichael et Giles ont reporté sur une carte les taux d'incidence du LNH tirés de 49 registres du cancer en fonction des rayons UV solaires ambiants. Ils ont noté une forte corrélation statistiquement significative entre le rayonnement solaire ambiant déterminé par la latitude à laquelle vit la population et l'incidence du LNH et du MMP standardisée pour l'âge. Cette relation était la même chez les hommes et chez les femmes. Les auteurs soulignent qu'aucun gradient n'est observé dans certains pays, dont le Canada. Étant donné que la majorité de la population canadienne vit à proximité de la frontière sud du pays, ces données n'ont rien d'étonnant. Une étude distincte n'a mis en évidence aucun gradient de latitude aux États-Unis pour ce qui est du LNH<sup>119</sup>, mais ce résultat n'était fondé que sur des données de mortalité, car il n'existait pas de données sur l'incidence pour l'ensemble du pays.

Un autre élément de preuve provient d'études portant sur des deuxièmes tumeurs

primaires survenant dans des cohortes de patients atteints de LNH et des cohortes de patients atteints de cancer de la peau. Adami et coll.<sup>114</sup> ont mis en évidence un risque significativement accru de CS (RR 5,5) et de MMP (RR 2,8) chez des patients atteints de LNH. En outre, un risque accru de LNH a été observé chez des patients qui avaient été atteints de CS dans le passé. Contrairement à ces observations, le risque d'aucune autre deuxième tumeur primaire ne semblait élevé dans des cohortes de patients atteints de LNH et de CS, ce qui évoque la possibilité qu'un même agent causal soit à l'origine de ces deux tumeurs. Les auteurs ont signalé la possibilité d'un biais de surveillance dans les cohortes; mais l'absence d'un risque élevé d'autres cancers va à l'encontre cette explication.

Une autre étude menée en Suisse a montré un risque deux fois plus élevé d'être atteint d'un LNH subséquent dans une cohorte de 11 878 patients atteints de CB<sup>120</sup>. Fait intéressant, des risques significativement accrus d'une ampleur comparable ont été notés pour le cancer de la lèvre, le CS et le MMP, qui sont tous, à l'instar du CB, reconnus pour être étroitement liés à l'exposition au soleil. Les chercheurs n'ont relevé des taux d'incidence significativement accrus pour aucun autre siège de cancer dans la cohorte de CB. Il est possible que de telles augmentations des taux de deuxièmes tumeurs primaires soient attribuables à une immunosuppression sous-jacente dans les cohortes. Il a déjà été établi que le CS et le LNH sont tous les deux plus fréquents chez des personnes qui présentent un déficit immunitaire, comme les greffés du rein et les patients atteints du sida. Mais, comme nous le soulignerons, les rayons UV solaires et artificiels peuvent entraîner une immunosuppression. Certains auteurs ont avancé l'hypothèse que ce déficit immunitaire serait l'une des raisons pour lesquelles, en plus de leur capacité de provoquer des lésions de l'ADN, les rayons UV provoquent le cancer de la peau. De plus, on a relevé peu de données en faveur d'un excès de MMP et de cancer de la lèvre parmi des patients qui présentaient un déficit immunitaire résultant d'une greffe rénale ou du sida. Cela donne à penser que les effets

indépendants de lésions de l'ADN et d'immunosuppression causés par les rayons UV pourraient expliquer l'excès de LNH observé dans les cohortes de patients atteints du cancer de la peau.

Les études réalisées sur des immigrants sont souvent utiles lorsqu'il s'agit d'évaluer l'importance de facteurs environnementaux, étant donné que l'exposition change souvent de façon considérable par rapport au pays d'origine. Ainsi, les données concernant les taux de LNH relevés chez les personnes originaires de pays ayant un faible ensoleillement, comme le Royaume-Uni, qui s'installent dans des pays à fort ensoleillement, comme l'Australie et la Nouvelle-Zélande, et vice versa, sont très utiles à cet égard. Leur faiblesse réside cependant dans le fait que les modifications de l'ensoleillement sont vraisemblablement accompagnées de modifications de l'alimentation (ou d'autres facteurs liés aux habitudes de vie) qui peuvent entrer en ligne de compte dans le LNH. Les données sur l'incidence du cancer en Australie montrent que les taux de LNH chez les immigrants originaires du Royaume-Uni sont comparables à ceux des Australiens nés dans le pays et beaucoup plus élevés que ceux des ressortissants qui sont demeurés au Royaume-Uni et au Pays de Galles<sup>121</sup>. L'augmentation du risque de LNH chez les immigrants originaires du Royaume-Uni est comparable à celle qui est observée dans le cas du MMP. Chez les immigrants britanniques en Nouvelle-Zélande, on observe un risque considérablement accru de LNH tant chez les hommes que chez les femmes par rapport au risque prévu d'après les taux relevés en Angleterre et au Pays de Galles<sup>122</sup>. En revanche, les hommes et les femmes d'origine néo-zélandaise qui immigraient au Royaume-Uni affichaient des taux de LNH inférieurs à ceux qui étaient attendus d'après les taux observés en Nouvelle-Zélande.

Plusieurs études ont relevé un risque accru de LNH chez les agriculteurs<sup>123</sup>. S'il est vrai que, selon certaines données, cette hausse du risque pourrait être attribuable à l'usage de produits chimiques en agriculture, les données ne sont pas probantes. Les agriculteurs subissent

également de fortes expositions cumulatives aux rayons UV solaires. De même, les soldats américains qui ont servi au Vietnam auraient, selon certaines études seulement, des taux élevés de LNH<sup>124-125</sup>. Si certains chercheurs ont laissé entendre que ce phénomène pourrait être attribuable à l'exposition à des herbicides, il reste que la forte exposition au soleil au Vietnam pourrait avoir joué un rôle.

C'est en induisant une immunosuppression systématique que les rayons UV pourraient accroître le risque de LNH. Il existe une importante quantité de données selon lesquelles les rayons UV induiraient des changements marqués du statut immunitaire chez l'humain. Des expositions chroniques à des niveaux élevés d'UVB provoqueraient une immunosuppression par l'induction des lymphocytes T cytotoxiques<sup>126</sup>. Hersey et coll.<sup>127</sup> ont également signalé que l'exposition de volontaires humains à des rayons UVA pendant 30 minutes par jour sur une période de douze jours entraînait une réduction de l'activité des cellules NK (cellules tueuses naturelles), qui s'accompagnait d'une baisse du nombre de ces cellules circulantes. On sait aussi que les lymphocytes T sont beaucoup plus sensibles aux effets cytotoxiques des rayons UVB que les fibroblastes<sup>128</sup>. Cela signifie que, même à des niveaux d'exposition relativement faibles, les rayons UV pourraient avoir un effet sur certaines cellules qui jouent un rôle déterminant dans la fonction immunitaire humaine. Granstein<sup>129</sup> et Murphy et coll.<sup>130</sup> ont également noté que des doses assez faibles de rayons UV provoquent une déplétion des cellules de Langerhans de l'épiderme et une réduction de leurs niveaux d'activité. Les cellules de Langerhans jouent un rôle important dans l'immunité car ce sont elles qui présentent les antigènes aux cellules de l'organisme chargées d'élaborer les anticorps. Enfin, les résultats de recherches sur des animaux indiquent que les rayons UV ont des effets immunosuppresseurs sur le système immunitaire des souris et qu'ils inhibent leur capacité de rejeter des tumeurs antigéniques transplantées dues aux UV<sup>131-132</sup>, dont le mélanome<sup>133</sup>.

Les données selon lesquelles les UVA provoqueraient un déficit immunitaire de

façon presque aussi efficace que les UVB pourraient être particulièrement importantes, étant donné que l'usage des lits de bronzage à UVA a augmenté rapidement en Europe au cours des dernières années, en particulier chez les jeunes. On a laissé entendre que ce phénomène pourrait être lié aux augmentations des cas de LNH observés chez les jeunes Européens<sup>134</sup>.

En dépit des données tirées d'études descriptives indiquant que l'exposition à la lumière solaire pourrait être positivement liée au LNH, les données provenant des études cas-témoins rigoureuses menées à ce jour ne vont pas dans ce sens. En fait, selon une récente étude australienne, il y aurait une relation inverse entre l'exposition au soleil et le LNH<sup>135</sup>. Des résultats semblables ont été observés dans une étude scandinave<sup>136</sup>. Après ajustement pour tenir compte de variables de confusion potentielles, une étude cas-témoins menée en Suède et au Danemark a révélé que le risque de LNH diminuait à mesure qu'augmentait la fréquence des voyages vers des « destinations soleil » et la fréquence des bains de soleil à l'âge de 20 ans et de 5 à 10 ans avant l'entrevue. On a remarqué une association semblable, quoique non statistiquement significative, dans le cas de la maladie de Hodgkin. Ces résultats donnent à penser que l'augmentation de la fréquence des cas de cancer de la peau observée chez les personnes qui ont déjà été atteintes d'un LNH, et vice versa, pourrait ne pas être liée à une exposition aux rayons UV, d'où l'importance de mener d'autres études sur le LNH, la maladie de Hodgkin et le rayonnement UV solaire et artificiel.

### **Les rayons solaires UV et les cancers du côlon, du sein, de l'ovaire et de la prostate**

Plusieurs articles de synthèse<sup>137,138</sup> qui ont examiné surtout des données de laboratoire, ainsi que les résultats de certaines études épidémiologiques, ont laissé entendre que l'exposition au soleil pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de certains cancers, dont le cancer du côlon, de la prostate, du sein et peut-être d'autres cancers féminins. Le mécanisme d'action proposé consiste en l'inhibition de la prolifération et en

l'induction de la différenciation des cellules munies de récepteurs de la vitamine D par le métabolite actif de la vitamine D [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Cette hypothèse n'est pas nouvelle; en effet, en 1980, une étude de corrélation écologique qui portait sur la latitude du lieu de résidence et la mortalité due au cancer du côlon a révélé que le taux de mortalité associé au cancer du côlon s'amenuisait à mesure que diminuait la latitude (en Amérique du Nord)<sup>139</sup>.

On croit que le rôle que jouent les rayons UVB solaires dans la stimulation de la synthèse de la vitamine D pourrait être un mécanisme par lequel le soleil influe sur l'incidence de ces cancers internes. Si une certaine quantité de vitamine D provient de l'alimentation, principalement de la consommation de poisson, d'œufs et de lait enrichi de vitamine D, la plus grande partie de la vitamine D est synthétisée à partir du déhydro-7 cholestérol dans la peau sous l'effet des rayons UVB du soleil<sup>140</sup>. Elle subit ensuite une hydroxylation qui la transforme en 25(OH)D dans le foie, puis elle est transformée en 1,25(OH)<sub>2</sub>D bioactive dans le rein. Comme nous l'avons indiqué précédemment, ce métabolite agit comme une hormone et est capté par de nombreux organes. On trouve des récepteurs de la vitamine D dans les tissus du sein et de la prostate<sup>140</sup>. De plus, certaines données indiquent que la prolifération de cellules cultivées de cancer de la prostate<sup>141,142</sup>, de cancer du sein<sup>143,144</sup> et de cancer du côlon<sup>145,146</sup> est inhibée par la vitamine D. Enfin, des études animales *in vivo* semblent montrer une inhibition par la vitamine D de tumeurs du côlon<sup>147</sup> et de tumeurs mammaires<sup>143</sup> induites par un agent cancérigène chez des rats.

### **Le cancer du côlon**

Garland et Garland<sup>139</sup> ont noté que les taux de mortalité dus au cancer du côlon étaient plus faibles dans les régions des États-Unis qui bénéficiaient d'un fort ensoleillement que dans les régions moins ensoleillées. Ils ont avancé l'hypothèse que cette différence pourrait être attribuable à la capacité des rayons solaires de stimuler la synthèse de la vitamine D. Une étude de corrélation écologique plus détaillée, qui faisait appel aux taux d'incidence et tentait également de tenir compte de la durée de résidence dans une région avant le diagnostic, a

également révélé que le risque de cancer du côlon semblait inférieur dans les régions des États-Unis qui bénéficiaient d'un fort ensoleillement<sup>148</sup>. Dans leur analyse de l'apport alimentaire chez les femmes âgées atteintes du cancer du côlon, Bostick et coll.<sup>149</sup> ont découvert un effet protecteur modeste du calcium et de la vitamine D dans l'alimentation.

Dans un certain nombre d'études, on a associé l'apport alimentaire en vitamine D et en calcium à une diminution du risque de cancer du côlon et de l'apparition de polypes adénomateux<sup>150-152</sup>. Cependant, dans au moins une de ces études, il y avait une forte corrélation entre la consommation de vitamine D et l'utilisation de préparations multivitaminées, ce qui soulève la possibilité que l'effet attribué à la vitamine D puisse en fait être dû à une autre vitamine<sup>152</sup>.

Plusieurs études de cohorte ont montré que le risque de cancer du côlon était moindre chez les sujets qui présentaient une concentration sérique élevée de vitamine D<sup>153-158</sup>. Dans une autre étude, on a montré que les concentrations sériques élevées de vitamine D offraient une faible protection, mais seulement dans certaines régions du côlon<sup>159</sup>.

Ce ne sont pas toutes les études sur le cancer du côlon et la vitamine D qui ont révélé l'existence d'un effet positif. Plusieurs études<sup>160,161</sup> (dont des études de cohorte) ont montré que cette vitamine n'offrait aucune protection ou, au mieux, qu'elle semblait offrir une certaine protection sans que cela soit statistiquement significatif<sup>162</sup>.

Actuellement, on dispose d'importantes indications selon lesquelles la vitamine D (peut-être à la suite d'une interaction avec le calcium) peut réduire le risque de cancer du côlon et le risque de formation de polypes adénomateux, lésions précurseurs du cancer du côlon. Ces indications reposent majoritairement sur des études de l'apport alimentaire en vitamine D. On dispose de peu de données directes montrant qu'une exposition accrue à la lumière du soleil réduit le risque. Les données proviennent d'études de corrélation écologique, lesquelles produisent des résultats moins fiables que les études analytiques.

### **Le cancer du sein et de l'ovaire**

Gorham et coll.<sup>163</sup> ont examiné les taux de mortalité par cancer du sein en URSS et ont relevé les taux les plus élevés dans les régions où l'ensoleillement était le plus faible. Cette relation semblait persister après ajustement pour tenir compte de facteurs socio-économiques, mais il a été impossible de tenir compte des facteurs ethniques et alimentaires. L'association pourrait avoir été attribuable à d'autres facteurs. Les études menées par Garland et coll.<sup>164</sup> et par Freedman et coll.<sup>165</sup> donnent elles aussi à penser que les taux de mortalité par cancer du sein sont plus faibles dans les régions qui bénéficient d'un climat ensoleillé. Cependant, les résultats de l'étude sur la santé des infirmières (Nurses' Health Study - NHS) ne corroborent pas l'existence d'un gradient géographique en ce qui concerne le cancer du sein<sup>166</sup>. Précisons toutefois qu'il s'agit d'études de corrélation écologique et qu'aucune mesure de l'exposition au soleil n'a été effectuée.

Une analyse des données de la US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) a évoqué la possibilité que l'exposition au soleil puisse réduire le risque de cancer du sein (RR dans le groupe ayant la plus forte exposition au soleil comparativement au groupe ayant la plus faible exposition, 0,54, IC à 95 % : 0,28-1,02)<sup>167</sup>. Selon les chercheurs, cette diminution du risque pourrait s'expliquer par l'élévation des concentrations sériques de vitamine D résultant d'une importante exposition au soleil. Une étude scandinave laisse entendre que les femmes chez qui l'on diagnostique un cancer du sein pendant l'été survivent plus longtemps que celles chez qui l'affection est diagnostiquée en hiver<sup>168</sup>. Les auteurs indiquent qu'il pourrait s'agir d'un effet bénéfique attribuable au soleil.

Des données d'une étude cas-témoins réalisée en Caroline du Nord ont montré des concentrations sériques significativement inférieures de 1,25-dihydroxy vitamine D chez des cas de cancer du sein que chez des témoins<sup>169</sup>. Plus récemment, des études portant sur l'apport alimentaire en vitamine D ont montré que les femmes qui consomment de grandes quantités de

la vitamine courent moins de risques de présenter une densité mammaire élevée<sup>170</sup> ou de développer un cancer du sein<sup>171</sup>. Aucune de ces études n'a porté sur l'effet possible de l'exposition aux rayons UV sur les concentrations de vitamine D chez les femmes.

Diverses études de la mortalité liée au cancer de l'ovaire<sup>165,172</sup> ont montré que les taux étaient plus faibles dans les régions bénéficiant d'un fort ensoleillement. Les données dont on dispose au sujet d'un possible effet protecteur de l'exposition au soleil contre le cancer du sein ou de l'ovaire sont plutôt modestes, tout comme celles indiquant que l'apport alimentaire en vitamine D ou que les concentrations sériques de vitamine D sont associés à l'un ou l'autre de ces deux types de cancer.

### **Le cancer de la prostate**

Plusieurs études géographiques de la mortalité due au cancer de la prostate aux États-Unis ont montré une diminution de la mortalité dans le Sud des États-Unis, correspondant à un effet de l'exposition au soleil<sup>165,173</sup>. Les auteurs ont posé l'hypothèse que cette observation pourrait être attribuable à l'effet des rayons UV sur la production de vitamine D. Schwartz et Hulka ont observé un risque accru de cancer de la prostate chez les hommes ayant des taux sériques supérieurs de protéine de liaison de la vitamine D<sup>174</sup>. Une étude des taux sériques de vitamine D au cours de la période prédiagnostique a trouvé un risque supérieur de cancer de la prostate chez les hommes ayant de faibles taux de 1,25-dihydroxy vitamine D, même s'il n'y avait aucune différence dans les taux de 25-dihydroxy vitamine D<sup>175</sup>. Une autre étude a produit des résultats semblables (Ahonen et coll. 2000)<sup>176</sup>. Plusieurs études n'ont cependant montré aucune association entre les concentrations sériques de la vitamine D ou de ses métabolites et le risque subséquent de cancer de la prostate<sup>177-181</sup>. Selon l'étude scandinave citée précédemment, le pronostic serait meilleur chez les hommes lorsqu'on diagnostique un cancer de la prostate à l'été plutôt qu'à l'hiver<sup>168</sup>. Une étude portant sur le polymorphisme des récepteurs de la vitamine D, les concentrations de vitamine D et le cancer de la prostate, menée auprès de médecins des

États-Unis, a révélé que les polymorphismes *BsmI* et *TaqI* n'avaient qu'un effet minime sur le risque de cancer de la prostate<sup>182</sup>.

Selon deux études<sup>183,184</sup> menées par John et coll., l'exposition au soleil réduirait le risque de cancer de la prostate. La première étude, menée à l'aide de données provenant de l'étude NHANES I, a révélé que le fait de vivre dans le Sud des États-Unis (par opposition au Nord) pouvait réduire le risque de souffrir de ce cancer<sup>183</sup>. Dans la seconde, une étude cas-témoins, on a mesuré l'exposition au soleil en comparant la réflectance de la peau d'une partie du corps exposée au soleil (c.-à-d. le front) et celle d'une partie du corps non exposée au soleil (c.-à-d. le creux de l'aisselle)<sup>184</sup>. Il est cependant possible que cette mesure soit davantage un indicateur de la capacité de bronzer et de ne pas brûler au soleil qu'une mesure de l'exposition au soleil comme telle. Selon d'autres mesures de l'exposition au soleil réalisées dans la même étude, il n'y aurait qu'une faible association, voire aucune, entre l'exposition au soleil et le risque de cancer de la prostate.

En résumé, les résultats des études dans lesquelles on établit un lien entre l'exposition au soleil et le risque ultérieur de cancer du côlon, de la prostate, du sein ou de l'ovaire ne montrent pas de manière convaincante qu'il existe une association entre l'exposition et les cancers internes. Cependant, lorsqu'on analyse ces résultats de façon globale, ils évoquent un possible effet protecteur au moins dans le cas du cancer colorectal, lequel effet pourrait résulter d'une stimulation entraînant l'augmentation des concentrations sériques de vitamine D. Bon nombre des études sont descriptives ou, lorsqu'elles sont analytiques, elles peuvent ne pas tenir compte de tous les facteurs de confusion. Les résultats d'un essai clinique randomisé publié récemment indiquent que les interventions visant à accroître les concentrations sériques de vitamine D et de calcium parmi les femmes ménopausées dans le but de réduire l'ostéoporose pourraient aussi réduire le risque de souffrir du cancer (Lappe et coll., 2007)<sup>185</sup>. Il convient toutefois de noter que les femmes faisant partie de l'étude ont fait l'objet d'un suivi de très courte durée, aussi l'étude a-t-elle une

puissance insuffisante pour évaluer des types précis de cancer. En outre, aucun groupe de traitement n'a reçu de la vitamine D seulement, ce qui rend difficile la détermination des effets de la vitamine en l'absence de suppléments de calcium. Enfin, on a obtenu une réduction de l'incidence du cancer sans augmenter l'exposition aux rayons UV solaires ou artificiels, ce qui indique clairement qu'il est possible d'obtenir les bienfaits associés à la vitamine sans accroître le risque de maladies liées aux rayons UV. Il faudrait donc effectuer d'autres travaux de recherche, et il serait tout à fait déraisonnable pour l'instant de laisser entendre qu'une augmentation de l'exposition au soleil, en particulier dans les populations au teint clair, constitue un moyen rationnel de prévenir le cancer.

### **Les effets des rayons UV sur l'incidence du cancer et la mortalité due au cancer au Canada**

#### **La fraction attribuable**

On peut estimer l'impact des cancers liés aux rayons UV au Canada en ayant recours aux données relatives à l'incidence et la mortalité. Le mélanome malin et les cancers de la peau autres que le mélanome, de même que le cancer de la lèvre, sont les principaux types de cancers liés à l'exposition aux rayons UV solaires ou artificiels. On a estimé qu'en 2007, 4 600 nouveaux cas de mélanome seraient diagnostiqués<sup>96</sup>. En 2003, il y a eu environ 350 nouveaux cas de cancer de la lèvre<sup>96</sup>. En outre, on a estimé qu'environ 69 000 nouveaux cas de carcinome basocellulaire, de carcinome spinocellulaire et d'autres lésions non mélanocytaires de la peau seraient diagnostiqués. Armstrong et Kricke<sup>5</sup> ont estimé qu'environ 93 % des MMP au Canada peuvent être attribués aux rayons UV solaires. Il est probable que le chiffre pour les cas de CS et de CB serait très semblable.

Il est plus difficile d'estimer le nombre de cancers de la peau qui sont attribuables à l'exposition aux rayons UV artificiels, en particulier ceux qui sont imputables à l'usage des lits de bronzage et des lampes solaires. Bien qu'une récente méta-analyse

ait montré une association positive entre l'exposition à des lits de bronzage et le MMP, les rapports de cotes sont relativement faibles pour la majorité des utilisateurs<sup>68</sup>. Parmi les personnes qui se servent le plus de ces appareils, les rapports de risques mis au jour dans la méta-analyse sont semblables à ceux que l'on observe dans les cas d'exposition au soleil. Cependant, vu la probabilité d'une correction imparfaite de l'effet d'une exposition concomitante au soleil, il se peut qu'au moins une partie du risque élevé observé chez les utilisateurs fréquents soit imputable aux bains de soleil à l'extérieur. Marrett<sup>186</sup> a estimé le risque attribuable de MMP dans la population associé à l'usage de lampes solaires et de lits de bronzage entre 6 et 15 % si le risque relatif réel se situe à environ 1,2, ce qui concorde avec les données agrégées présentées dans la méta-analyse. Ainsi, s'il est établi qu'il existe un lien de causalité entre l'exposition aux lampes solaires et aux lits de bronzage et le MMP, la plus grande partie de l'incidence du MMP observée aujourd'hui dans notre pays pourrait être attribuée à une forme ou une autre de rayons UV.

Les études réalisées jusqu'ici ne permettent pas d'estimer la proportion des cancers de la peau autres que le mélanome qui est attribuable à l'usage des lits de bronzage et des lampes solaires.

La proportion des cancers de la lèvre qui peut être attribuée à l'exposition solaire est difficile à estimer étant donné que d'autres facteurs, comme le fait de fumer la pipe et la cigarette, peuvent également jouer un rôle dans l'apparition de ce cancer. Cependant, selon l'étude de Pogoda et coll.<sup>104</sup>, l'utilisation par les femmes de rouge à lèvres plus d'une fois par jour réduit de 60 % le risque d'apparition de ce cancer. Il semble donc probable que quelque 50 % des cas incidents, probablement chez les deux sexes, soient attribuables à l'exposition au soleil. Aucune étude ne s'est encore penchée sur la question de l'exposition aux rayons UV artificiels et le risque de cancer de la lèvre, mais la fraction attribuable doit être très faible.

L'hypothèse initiale, selon laquelle l'exposition au soleil pourrait contribuer à faire augmenter l'incidence des lymphomes non hodgkiniens, est préoccupante. Cependant, selon les études analytiques réalisées jusqu'ici<sup>135,136</sup>, une exposition importante au soleil semble entraîner une diminution du risque plutôt qu'une augmentation. On mène actuellement des études sur une relation présumée, études qui en sont à l'étape de l'analyse des données. Jusqu'à ce que la relation soit établie de façon convaincante, il est impossible d'estimer l'impact des rayons UV sur l'incidence de cette maladie ou la mortalité qui y est associée.

De la même façon, il est impossible d'évaluer le rôle de la lumière solaire dans la prévention des cancers internes solides, étant donné qu'aucun lien de causalité n'a été établi de manière convaincante. D'autres études analytiques sont nécessaires pour élucider la relation entre l'exposition aux rayons UV solaires, les taux circulants de vitamine D et les cancers du côlon, de la prostate et du sein.

En résumé, on croit que chaque année environ 4 500 cancers potentiellement mortels de même que quelque 64 000 cancers de la peau moins graves (basocellulaires et spinocellulaires) et cancers de la lèvre sont liés directement à l'exposition aux rayons UV. Le mélanome oculaire, bien qu'il soit très rare, est vraisemblablement lié aux rayons UV, quoique son effet sur le fardeau de l'ensemble des cancers causés par le rayonnement UV au Canada soit probablement négligeable.

### *La prévention primaire*

Stern et coll.<sup>187</sup> ont estimé que l'usage régulier systématique d'écrans solaires pendant l'enfance (jusqu'à l'âge de 18 ans) pourrait réduire de 78 % l'incidence des cancers de la peau autres que le mélanome. Cette estimation est certainement optimiste pour plusieurs raisons : premièrement, il n'a pas été démontré que les écrans solaires réduisent l'incidence des CB (ou des mélanomes malins) chez les humains, bien qu'ils semblent prévenir efficacement le carcinome spinocellulaire de la peau<sup>188</sup>. De plus, cette réduction est fondée sur une estimation selon laquelle 80 % de l'exposition au soleil accumulée pendant toute la vie

surviendrait pendant l'enfance, ce qui semble être une estimation excessivement élevée<sup>189</sup>. Néanmoins, il est vraisemblable qu'avec le port de vêtements appropriés, la prévention des coups de soleil et un usage judicieux des écrans solaires il est possible de prévenir 50 % de ces tumeurs. On obtiendrait probablement un pourcentage comparable dans le cas des MMP. Chez les femmes, l'incidence du cancer de la lèvre est cinq fois plus faible que chez les hommes, probablement en raison de niveaux inférieurs d'exposition chronique aux UV, mais aussi parce que les femmes protègent leurs lèvres (en portant du rouge à lèvres ou d'autres baumes pour les lèvres contenant un filtre solaire). En outre, les femmes fument moins que les hommes et l'usage de la pipe est à peu près inexistant chez les femmes. Il est probable qu'environ 30 à 40 % des cancers de la lèvre chez l'homme pourront être prévenus à mesure que l'exposition professionnelle au soleil chutera chez les hommes; il s'agit toutefois d'une estimation seulement.

### *La mortalité*

Les décès attribuables aux cancers de la peau autres que le mélanome sont rares, et les statistiques officielles relatives à la mortalité constituent probablement une surestimation, de l'ordre de près de 60 %, des décès par cancers autres que le mélanome (Lewis et Weinstock, 2004)<sup>190</sup>, en raison des erreurs effectuées au moment de remplir les enregistrements des décès ou des erreurs dans le codage de la cause du décès. Il n'y a probablement pas plus de 100 décès par CS annuellement au Canada. De plus, des données indiquent que bon nombre des décès véritablement attribuables à un cancer de la peau autre que le mélanome surviennent chez des personnes souffrant de troubles psychiatriques concomitants<sup>190</sup>, état expliquant probablement le fait que ces personnes ont excessivement tardé à demander un traitement médical de leurs lésions. Il est peu probable que les campagnes de santé publique visant à réduire la mortalité par cancer de la peau influent sur ces décès. La mortalité due au cancer de la lèvre est également faible, ne dépassant probablement pas 20 décès par année. Selon des estimations récentes de la mortalité, on comptera annuellement quelque 900 décès attribuables au MMP au Canada<sup>96</sup>.

En tout, on peut donc attribuer de façon fiable aux rayons UV entre 850 et 870 décès par année.

### La prévention secondaire

La plupart des études portant sur le pronostic du MMP laissent entendre que le taux de mortalité n'est que d'environ 5 % dans le cas des lésions superficielles (profondeur inférieure à 0,76 mm)<sup>191</sup>. Il a été établi que les médecins et les programmes d'éducation publique peuvent réduire considérablement la proportion des mélanomes qui sont très profonds au moment du diagnostic<sup>192</sup>. S'il est vrai qu'on observe des diminutions de la mortalité due au mélanome au Canada, particulièrement chez les jeunes<sup>4</sup>, il est difficile d'attribuer ces baisses aux programmes d'éducation ou de détection précoce. Il faudrait effectuer une étude clinique randomisée sur la détection précoce pour déterminer si le dépistage systématique du MMP est une mesure rentable. Un tel essai débute actuellement en Australie, un pays où l'incidence de ce cancer est élevée. Même si Marrett et coll.<sup>47</sup> ont montré que presque 70 % des mélanomes pourraient, en théorie, être détectés si l'on procédait au dépistage chez environ seulement 30 % de la population du Canada, il n'est pas évident que des personnes à haut risque seraient en mesure de s'autosélectionner pour participer à un programme de surveillance. Même si les sujets pouvaient s'autosélectionner adéquatement, le fait de soumettre 30 % de la population canadienne à des tests de dépistage réguliers entraînerait des coûts prohibitifs. Ainsi, la mesure dans laquelle des tests de dépistage effectués par la population elle-même ou par des médecins pourraient réduire la mortalité due au mélanome n'est pas claire. Comme nous l'avons souligné ci-dessus, la mortalité due au CB et au CS est très faible au Canada, et le dépistage de ces lésions ne permettrait de prévenir que peu de décès.

Les réductions de la mortalité réalisables grâce aux programmes de détection précoce du cancer de la lèvre mis en œuvre par les dentistes et les hygiénistes dentaires seraient vraisemblablement faibles. Compte tenu des coûts encourus, les programmes de détection précoce des mélanomes oculaires ne permettraient pas d'obtenir des

réductions satisfaisantes de la mortalité par rapport aux coûts qui seraient encourus.

En résumé, d'après les connaissances que nous possédons actuellement, il y a lieu de croire que les manœuvres de prévention primaire visant à obtenir une exposition plus rationnelle aux rayons UV constitueraient le moyen le plus efficace de réduire l'incidence du cancer lié aux rayons UV au Canada. Il faut parallèlement intensifier la recherche pour déterminer si les taux d'incidence d'autres types de cancer, comme les cancers du côlon, de la prostate, du sein et de l'ovaire, de même que celle des lymphomes non hodgkiniens, seraient liés, inversement ou autrement, à l'exposition au rayonnement UV.

### Références

1. World Health Organization. Environmental health criteria 160 ultraviolet radiation. Geneva: WHO; 1994.
2. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 55 Solar and Ultraviolet Radiation. Lyon : International Agency for Research on Cancer; 1992.
3. Gallagher RP, Ma B, McLean DI, et al. Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma of the skin from 1973 through 1987. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:413–21.
4. Gaudette L, Gao R-N. Changing trends in melanoma incidence and mortality. *Health Rep* 1998;10:29–41.
5. Armstrong BK, Kricke A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993;3:395–401.
6. Elwood JM, Lee JA, Walter SD, et al. Relationship of melanoma and other skin cancer mortality to latitude and ultraviolet radiation in the United States and Canada. *Int J Epidemiol* 1974;3:325–32.
7. Fears TR, Scotto J, Schneiderman MA. Skin cancer, melanoma, and sunlight. *Am J Public Health* 1976;66:461–4.
8. Lancaster HO. Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. *Med J Aust.* 1956;1082–7.
9. Elwood JM, Hislop TG. Solar radiation in the etiology of cutaneous malignant melanoma in Caucasians. *Natl Cancer Inst Monograph* 1982;62:167–71.
10. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. A theory of the etiology and pathogenesis of human cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:651–6.
11. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997;73:198–203.
12. Klepp O, Magnus K. Some environmental and bodily characteristics of melanoma patients. A case-control study. *Int J Cancer* 1979;23:482–6.
13. Adam S, Sheaves J, Wright N, et al. A case-control study of the possible association between oral contraceptives and malignant melanoma. *Br J Cancer* 1981;44:45–50.
14. MacKie RM, Aitchison T. Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous malignant melanoma in Scotland. *Br J Cancer* 1982;46:955–60.
15. Lew RA, Sober AJ, Cook N, et al. Sun exposure habits in patients with cutaneous melanoma: a case-control study. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:981–6.
16. Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein MJ, et al. Relationship of fluorescent lights to malignant melanoma: another view. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:836–8.
17. Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, et al. Cutaneous malignant melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure: the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer* 1985;35:427–33.
18. Graham S, Marshall J, Haughey B, et al. An inquiry into the epidemiology of melanoma. *Am J Epidemiol* 1985;122:606–19.

19. Sorahan T, Grimley RP. The aetiological significance of sunlight and fluorescent lighting in malignant melanoma: a case-control study. *Br J Cancer* 1985;52:765-9.
20. Dubin N, Momeson M, Pasternack BS. Epidemiology of malignant melanoma: pigmentary traits, ultraviolet radiation, and the identification of high-risk populations. *Rec Results Cancer Res* 1986;102:56-75.
21. Elwood JM, Williamson C, Stapleton PJ. Malignant melanoma in relation to moles, pigmentation, and exposure to fluorescent and other lighting sources. *Br J Cancer* 1986;53:65-74.
22. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:403-14.
23. Green A, Bain C, MacLennan R, et al. Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. *Rec Results Cancer Res* 1986;102:76-97.
24. Cristofolini M, Francheschi S, Tasin L, et al. Risk factors for cutaneous malignant melanoma in a northern Italian population. *Int J Cancer* 1987;39:150-4.
25. Zanetti R, Rosso S, Faggiano F, et al. A case-control study of melanoma of the skin in the province of Torino, Italy. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1988;36:309-17.
26. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV light exposure. *Int J Cancer* 1988;42:319-24.
27. Garbe C, Kruger S, Stadler R, et al. Markers and relative risk in a German population for developing malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1989;28:517-23.
28. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, et al. Count of benign nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990;66:387-95.
29. Beitner H, Norell SE, Ringborg U, et al. Malignant melanoma: etiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol* 1990;122:43-51.
30. Dubin N, Pasternack BS, Moseson M. Simultaneous assessment of risk factors for malignant melanoma and non-melanoma skin lesions with emphasis on sun exposure and related variables. *Int J Cancer* 1990;19:811-9.
31. Zanetti R, Francheschi S, Rosso S, et al. Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a southern European population. *Eur J Cancer* 1992;28A:1172-6.
32. Zaridze D, Mukeria A, Duffy SW. Risk factors for skin melanoma in Moscow. *Int J Cancer* 1992;52:159-61.
33. Herzfeld PM, Fitzgerald EF, Hwang SA, et al. A case-control study of malignant melanoma of the trunk in white males in upstate New York. *Cancer Detec Prev* 1993;17(6):601-8.
34. Autier P, Dore J-F, Lejeune F, et al. Recreational exposure to sunlight and lack of information as risk factors for cutaneous malignant melanoma. Results of an EORTC case-control study in Belgium, France and Germany. *Melanoma Res* 1994;4:79-85.
35. Nelemans PJ, Rampen FHJ, Groenendal H, et al. Swimming and the risk of cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 1994;4:281-6.
36. White E, Kirkpatrick CS, Lee JAH. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. *Am J Epidemiol* 1994;139:857-68.
37. Westerdahl J, Olsson H, Masback A, et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in Southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994;140:691-9.
38. Holly EA, Aston DA, Cress RD, et al. Cutaneous malignant melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol* 1995;141:923-33.
39. Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz MT, et al. Sun exposure, pigmentary traits and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control* 1996;7:275-83.
40. Chen Y, Dubrow R, Holford TR, et al. Malignant melanoma risk factors by anatomic site: a case-control study and polychotomous logistic regression analysis. *Int J Cancer* 1996;67:636-43.
41. Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br Med J* 1984;288:99-102.
42. Green A, MacLennan R, Siskind V. Common acquired nevi and the risk of malignant melanoma. *Int J Cancer* 1985;35:297-300.
43. Holman CD, Armstrong BK. Pigmentary traits, ethnic origin, benign nevi, and family history as risk factors for cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:257-66.
44. Holman CD, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histologic type. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:75-82.
45. Osterlind A, Tucker MA, Hou-Jensen K, et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. I. Importance of host factors. *Int J Cancer* 1988;42:200-6.
46. Gallagher RP, Elwood JM, Hill GB. Risk factors for cutaneous malignant melanoma: the Western Canada Melanoma Study. *Rec Results Cancer Res* 1986;102:38-55.
47. Marrett LD, King WD, Walter SD, et al. Use of host factors to identify people at high risk of cutaneous malignant melanoma. *Can Med Assoc J* 1992;147:445-53.

48. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, et al. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:459-68.
49. Khatl M, Vail A, Parkin DM, et al. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Int J Cancer* 1992;135:1103-13.
50. Mack TM, Floderus B. Malignant melanoma risk by nativity, place of residence at diagnosis, and age at migration. *Cancer Causes and Control* 1991;2:401-11.
51. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. *Cancer Incidence in Five Continents Volume VII*. IARC Scientific Publication No. 143. Lyon : Centre international de recherche sur le cancer; 1997.
52. Armstrong BK. Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14:835-49.
53. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *JNCI* 2003; 95:806-812.
54. Purdue MP, From L, Kahn HJ, Armstrong BK, Kricke A, Gallagher RP, McLaughlin JR, Klar NS, Marrett LD. Etiologic factors associated with p53 immunostaining in cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer* 2005;117(3):486-93.
55. Siskind V, Whiteman DC, Aitken JF, Martin NG, Green AC. An analysis of risk factors for cutaneous melanoma by anatomical site (Australia). *Cancer Causes and Control* 2005;16:193-199.
56. Cannon-Albright LA, Meyer LJ, Goldgar DE, et al. Penetrance and expressivity of the chromosome 9p melanoma susceptibility locus (MLM). *Cancer Res* 1994;54: 6041-4.
57. Goldstein AM, Fraser MC, Clark WH Jr, et al. Age at diagnosis and transmission of invasive melanoma in 23 families with cutaneous malignant melanoma/dysplastic nevi. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1385-90.
58. Goldstein AM, Falk RT, Fraser MC, et al. Sun-related risk factors in melanoma-prone families with CDKN2A mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:709-10.
59. Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. *Int J Cancer* 1995;62:377-81.
60. Swerdlow AJ, English JS, MacKie RM, et al. Fluorescent lights, ultraviolet lamps and risk of cutaneous melanoma. *Br Med J* 1988;297:647-50.
61. Walter SD, Marrett LD, From L. The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. *Am J Epidemiol* 1990;131:232-43.
62. Autier P, Joarlette M, Lejeune F, et al. Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps and sunbeds: an EORTC multicentre case-control study in Belgium, France and Germany. *Int J Cancer* 1994; 58:809-13.
63. Garbe C, Weiss J, Kruger S, et al. The German Melanoma Registry and environmental risk factors implied. *Recent Results Cancer Res* 1993;128:69-89.
64. Chen Y-T, Dubrow R, Zheng T, Barnhill RL, Fine J, Berwick M. Sunlamp use and risk of cutaneous malignant melanoma; a population-based case-control study. *Int J Epidemiol* 1998;27:758-65.
65. Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer* 2000;82:1593-9.
66. Veierod MB, Weiderpass E, Thorn M, et al. A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *JNCI* 2003; 95: 1530-8.
67. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* 1989;2:487-90.
68. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds sunlamps and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev* 2005;14:562-6.
69. Setlow RB, Grist E, Thompson K, et al. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:6666-70.
70. Setlow RB, Woodhead AD. Temporal change in the incidence of malignant melanoma: explanation from action spectra. *Mutation Res* 1994;307:365-74.
71. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Rising trends in melanoma: an hypothesis concerning sunscreen effectiveness. *Ann of Epidemiol* 1993;3(1):103-10.
72. Autier P, Dore J-F, Negrier S, Lienard D, Panizzon R, Lejeune FJ, et al. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind randomized trial. *JNCI* 1999;91:1304-1309.
73. Osterlind A, Jensen OM. Trends in the incidence of malignant melanoma of the skin in Denmark, 1943-1982. *Recent Res Cancer Res* 1986;102:8-17.
74. Gallagher RP, Phillips N, Coldman AJ, et al. Future trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in white populations. In Altmeyer P, Hoffman K, Stucker M, Editors. *Skin Cancer and UV Radiation*. Berlin: Springer Verlag;1997. p. 501-6.
75. Scotto J, Fears TR, Fraumeni J. Incidence of non-melanoma skin cancer in the United States. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Publication No. 83-2433; April 1983.
76. Aubrey F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985;55:907-1011.
77. Green A, Beardmore G, Hart V, et al. Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1045-52.



78. Strickland PT, Vitasa BC, West SK, et al. Quantitative carcinogenesis in man: ultraviolet B dose dependence of skin cancer in Maryland watermen. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1910-3.
79. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, et al. Association of nonmelanocytic skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer* 1990;65:2811-7.
80. Hogan DJ, To T, Gran L, et al. Risk factors for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1989;28:591-4.
81. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990;46:356-61.
82. Hunter DJ, Colditz G, Stamfer M, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a prospective cohort of women. *Ann Epidemiol* 1990;1:13-23.
83. Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the Nurse's health study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1061-6.
84. Khwsky FE, Bedwani R, D'Avanzo B, et al. Risk factors for non-melanomatous skin cancer in Alexandria, Egypt. *Int J Cancer* 1994;56:375-8.
85. O'Loughlin C, Moriarty MJ, Herity B, et al. A re-appraisal of risk factors for skin carcinoma in Ireland. A case-control study. *Irish J Med Sci* 1985;154:61-5.
86. Herity B, O'Loughlin G, Moriarty MJ, et al. Risk factors for non-melanoma skin cancer. *Irish Med J* 1989;82(4):151-2.
87. Hogan DJ, To T, Wilson ER, et al. A study of acne treatments for the skin of the head and neck. *Br J Dermatol* 1991;125:343-8.
88. Karagas MR, Stuckel T, Greenberg R, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *J Am Med Assoc* 1992;267:3305-9.
89. Kricger A, Armstrong BK, English DR, et al. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995;60:489-94.
90. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of non-melanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:157-63.
91. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995;131:164-9.
92. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios' II: different sun exposure patterns in the etiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73:1447-54.
93. English DR, Armstrong BK, Kricger A, et al. Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 1998;77:347-53.
94. Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, et al. Non-solar ultraviolet radiation and risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1612-4.
95. Band PR, Gaudette LA, Hill GB, et coll. Développement du registre canadien du cancer: Incidence du cancer au Canada et dans les régions canadiennes, 1969-1988. *Ministre des Approvisionnement et Services Canada* 1993; Numéro de catalogue. C52-42/1992.
96. Institut national du cancer du Canada. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2007*; Toronto (Canada): Institut national du cancer du Canada, 2007. <http://www.cancer.ca>
97. Gallagher RP, Elwood JM, Yang CP. Is chronic sunlight exposure important in accounting for increases in melanoma incidence? *Int J Cancer* 1989;44:813-5.
98. Armstrong BK, Woodings TL, Stenhouse NS, et al. Mortality in migrants to Australia 1962-1971. Perth: University of Western Australia; 1983.
99. McCredie M, Coates MS. *Cancer Incidence in Migrants to New South Wales: 1972-1984*; New South Wales Cancer Registry, 1989. Woolloomooloo (NSW): 1989; New South Wales Cancer Council. p. 22-23; 62-3.
100. Gallagher RP, Threlfall WJ, Jeffries E, et al. Cancer and aplastic anemia in British Columbia farmers. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:1311-5.
101. Olsen JH, Jensen OM. Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93,810 cancer cases, 1970-1979. *Scand J Work Environ Health* 1987;13 Suppl 1:1-91.
102. Wiklund K, Dich J. Cancer risks among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:81-90.
103. Spitzer WO, Hill GB, Chambers LW, et al. The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip. *New Engl J Med* 1975;293:419-24.
104. Pogoda JM, Preston-Martin S. Solar radiation, lip protection and lip cancer risk in Los Angeles County. *Cancer Causes Control* 1996;7:458-63.
105. Gallagher RP, Elwood JM, Rootman J, et al. Risk factors for ocular melanoma: Western Canada Melanoma Study. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:775-8.
106. Tucker MA, Shields JA, Hartge P, et al. Sunlight exposure as risk factor for intra-ocular melanoma. *New Engl J Med* 1985;313:789-92.
107. Holly EA, Aston DA, Char DH, et al. Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. *Cancer Res* 1990;50:5773-7.
108. Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, et al. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1274-80.

109. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles G, Armstrong BK. Eye colour and cutaneous nevi predict risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2001;92:906-12.
110. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles G, Armstrong BK. Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. *Int J Cancer* 2002;101:175-82.
111. Vajdic C, Krickler A, Duffy DL, Aitken JF, Stark M, ter Huurne J, Martin NG, Armstrong BK, Hayward NK. Ocular melanoma is not associated with CDKN2A or MC1R variants—a population-based study. *Melanoma Res* 2003;13:409-13.
112. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992;52 Suppl;5432-40.
113. Holford TR, Zheng T, Mayne S, et al. Time trends of non-Hodgkin's lymphoma: are they real? What do they mean? *Cancer Res* 1992;52 Suppl:5443-6.
114. Adami J, Frisch M, Yuen J, et al. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *Br Med J* 1995;1491-5.
115. Cartwright R, McNally R, Staines A. The increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the possible role of sunlight. *Leuk Lymph* 1994;14(5-6):387-94.
116. Bentham G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *Br Med J* 1996;312:1128-31.
117. Swerdlow A, Dos Santos Silva I. Atlas of Cancer Incidence in England and Wales 1968-1985. Oxford: Oxford University Press; 1994.
118. McMichael AJ, Giles GG. Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma? *Br J Cancer* 1996;73:945-50.
119. Hartge P, Devesa SS, Grauman D, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and sunlight. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:298-300.
120. Levi F, LaVecchia C, Van-Cong T, et al. Incidence of invasive cancers following basal cell skin cancer. *Int J Cancer* 1998;147:722-6.
121. Giles GG, Farrugia H, Silver B, et al. Cancer in Victoria 1982-1987. Melbourne: Anti-Cancer Council of Victoria; 1992.
122. Swerdlow AJ, Cooke KR, Skegg DCG, et al. Cancer incidence in England and Wales and New Zealand and in migrants between the two countries. *Br J Cancer* 1995;72:236-43.
123. Blair A, Zahm SH. Cancer among farmers. *J Occup Med* 1991;6:335-54.
124. Boyle CA, Decoufle P, O'Brien TR. Long term health consequences of military service in Vietnam. *Epidemiol Rev* 1989;2:1-27.
125. O'Brien TR, Decoufle P, Boyle CA. Non-Hodgkin's lymphoma in a cohort of Vietnam veterans. *Am J Public Health* 1991;81:758-60.
126. Hersey P, Haran G, Hasic E, et al. Alteration of T-cell subsets, and induction of suppression T-cell activity in normal subjects after exposure to sunlight. *J Immunol* 1983;31:171-4.
127. Hersey P, MacDonald M, Henderson C, et al. Suppression of natural killer cell activity in humans by radiation from solarium lamps depleted of UV-B. *J Invest Dermatol* 1988;90:305-10.
128. Arlett FE, Lane JE, Harcourt SA, et al. Hypersensitivity of human lymphocytes to UV-B and solar irradiation. *Cancer Res* 1993;53:1-6.
129. Granstein RD. Ultraviolet radiation effects on immunologic function. *Regional Immunol* 1990;3(2):112-19.
130. Murphy G, Morris P, Young A, et al. Low dose ultraviolet B radiation depletes human epidermal Langerhans cells. *Br J Dermatol* 1993;129:674-7.
131. Fisher MS, Kripke ML. Systematic alteration induced in mice by UV irradiation and its relationship to UV carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:1688-92.
132. Willis I, Menter JM, Whyte HJ. The rapid induction of cancers in the hairless mouse utilizing the principle of photoaugmentation. *J Invest Dermatol* 1981;76:404-8.
133. Wolfe P, Donawho CK, Kripke ML. Effect of sunscreens on UV radiation induced enhancement of melanoma growth in mice. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:99-105.
134. Hjalgrim H, Frisch M, Begtrup K, et al. Recent increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma among young men and women in Denmark. *Br J Cancer* 1996;73:951-4.
135. Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM, Turner J, Grulich AE, Fritschi L, Milliken S, Kaldor J, Benke G, Krickler A. Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer* 2004;112:865-71.
136. Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, Torrang A, Rostgaard K, Munksgaard L, Adami J, Hansen M, Porwitt-MacDonald A, Jensen BA, Roos G, Pedersen BB, Sundstrom C, Glimelius B, Adami H-O. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *JNCI* 2005;97:199-209.
137. Ainsleigh HG. Beneficial effects of sun exposure on cancer mortality. *Prev Med* 1993;22:132-40.
138. Studzinski GP, Moore DC. Sunlight—can it prevent as well as cause cancer? *Cancer Res* 1995;55:4014-22.
139. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9:227-31.
140. Webb AR, Holick MF. The role of sunlight in the cutaneous production of Vitamin D<sub>3</sub>. *Annual Rev Nutr* 1988;8:375-99.
141. Miller GJ, Stapleton GE, Ferrara JA, et al. The human prostatic cell line LNCaP expresses biologically active specific receptors for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Cancer Res* 1992;52:515-20.

142. Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D. Vitamin D and prostate cancer: 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and actions in human prostate cancer cell lines. *Endocrinology* 1993;132:1952-60.
143. Colston KW, MacKay AG, James SY, et al. EB1089: a new vitamin D analogue that inhibits the growth of breast cancer cells in-vivo and in-vitro. *Biochem Pharmacol* 1992;44:2273-80.
144. Frampton RJ, Omond SA, Eisman JA. Inhibition of human cancer cell growth by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> metabolites. *Cancer Res* 1983;43:4443-7.
145. Cross HS, Huber C, Peterlik M. Antiproliferative effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs on human colon adenocarcinoma cells (CACO-2): influence of extracellular calcium. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;179:57-62.
146. Thomas MG, Tebbutt S, Williamson RCN. Vitamin D and its metabolites inhibit cell proliferation in human rectal mucosa and a colon cancer cell line. *Gut* 1992;33:1660-3.
147. Pence BC, Budding F. Inhibition of dietary fat-promoted colon carcinogenesis by supplemental calcium or vitamin D<sub>3</sub>. *Carcinogenesis* 1988;9:187-90.
148. Emerson JC, Weiss NS. Colorectal cancer and solar radiation. *Cancer Causes Control* 1992;3:95-9.
149. Bostick RM, Potter JD, Sellers TA, et al. Relation of vitamin D, and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women: the Iowa Women's health study. *Am J Epidemiol* 1993;137:1302-17.
150. Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willett W. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps. *JAMA* 2003;290:2959-67.
151. Marcus PM, Newcomb P. The association of calcium, vitamin D and colon and rectal cancer in Wisconsin women. *Int J Epidemiol* 1998;27:788-93.
152. White E, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epi Biomarkers Prev* 1997;6:769-774.
153. Garland C, Barrett-Connor E, Ross AH, et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19 year prospective study in men. *Lancet* 1985;i:307-9.
154. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, et al. Serum 25-dihydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* II 1989;ii:76-8.
155. Tangrea J, Helzlsouer K, Pietinen P, Taylor P, Hollis B, Virtamo J, Albanes D. Serum levels of vitamin D metabolites and the subsequent risk of colon and rectal cancer in Finnish men. *Cancer Cause Control* 1997;8:615-25.
156. Kearney J, Giovannucci E, Colditz G, Stampfer M, Hunter DJ, Speizer F, Wing A, Willett W. Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. *Am J Epidemiol* 1996;143:907-17.
157. Martinez ME, Giovannucci E, Colditz G, Stampfer M, Hunter DJ, Speizer F, Wing A, Willett. Calcium vitamin D and the occurrence of colon cancer among women. *JNCI* 1996;88:1375-1382.
158. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev* 2004;13:1502-8.
159. Platz EA, Hankinson S, Hollis B, Colditz G, Hunter DJ, Speizer FE, Giovannucci E. Plasma 1,25 dihydroxyvitamin and 25 hydroxyvitamin D and adenomatous polyps of the distal colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev* 2000;9:1059-65.
160. Braun MM, Helzlsouer K, Hollis B, Comstock G. Colon cancer and serum vitamin D metabolite levels 10-17 years prior to diagnosis. *Am J Epidemiol* 1995;142: 608-11.
161. Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson J, Lee I-M. Intakes of calcium and vitamin D and risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol* 2005;161:755-64.
162. Kampman E, Slattery M, Caan B, Potter JD. Calcium vitamin D sunshine exposure dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11: 459-66.
163. Gorham ED, Garland FC, Garland CF. Sunlight and breast cancer incidence in the U.S.S.R. *Int J Epidemiol* 1990;19:820-4.
164. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their roles in colon and breast cancer prevention. *Ann NY Acad Sci* 1999;889:107-19.
165. Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K, Sunlight and mortality from breast ovarian colon and prostate and non-melanoma skin cancer; a composite death certificate, case-control study. *Occup Environ Med* 2002; 59:257-62.
166. Laden F, Spiegelman D, Neas LM et al. Geographic variation in breast cancer incidence rates in a cohort of US women. *JNCI* 1997;89:1373-1378.
167. John EM, Schwartz GG, Dreon D, et al. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:399-406.
168. Rødsahl TE, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D<sub>3</sub> from sunlight may improve the prognosis of breast, colon, and prostate cancer (Norway). *Cancer Cause Cont* 2004; 15:149-58.
169. Janowsky EC, Lester G, Hulka B. Vitamin D and breast cancer [abstract]. *Proceedings of the Department of Defense Breast Cancer Research Program Meeting*. 1997 Oct 31-Nov; Washington D. C., (Vol III) p. 999-1000.
170. Berube S, Diorio C, Verhoek-Oftedahl W, Brisson J. Vitamin D, calcium and mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev* 2004;13:1466-72.

171. Shin M-H, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products and vitamin D and risk of breast cancer *JNCI* 2002;94:1301-11.
172. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in U.S. women. *Int J Epidemiol* 1994;23:1133-6.
173. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70(12):2861-9.
174. Schwartz GC, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? [hypothesis]. *Anticancer Res* 1990;10:1307-11.
175. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, et al. Vitamin D and prostate cancer: a pre-diagnostic study with stored sera. *Cancer Epidem Biomarker Prev* 1993;2:467-72.
176. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Cause Cont* 2000;11:847-52.
177. Gann PH, Ma J, Hennekens CH, et al. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev* 1996;5:121-6.
178. Nomura AMY, Stemmerman GN, Lee J, Kolonel LN, Chen TC, Turner A, Holick MF. Serum vitamin D metabolite levels and subsequent development of prostate cancer. (Hawaii, USA). *Cancer Causes Control* 1998;3:425-32.
179. Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willett WC, Giovannucci E. Plasma 1,25 dihydroxy and 25 hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2004;15:255-65.
180. Braun MM, Helzlsouer K, Hollis BW, Comstock GW. Prostate cancer and pre-diagnostic levels of serum vitamin D metabolites (Maryland, USA). *Cancer Causes Control* 1995;6:235-9.
181. Chan JM, Giovannucci E, Andersson S-O, Yuen J, Adami H-O, Wolk A. Dairy products, calcium, vitamin D and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998;9(6):559-66.
182. Ma J, Stampfer M, Gann P, Hough HL, Giovannucci E, Kelsey KT, Hennekens CH, Hunter DJ. Vitamin D polymorphisms, circulating vitamin D metabolites and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:385-90.
183. John EM, Dreon D, Koo J, Schwartz GG. Residential sunlight exposure is associated with a decreased risk of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Med* 2004;89-90:549-52.
184. John EM, Schwartz GG, Koo J, Van Den Berg D, Ingles SA. Sun exposure vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of advanced prostate cancer. *Cancer Res* 2005;65:5470-9.
185. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1586-1591.
186. Marrett LD. Non-solar sources of ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma: a review of the evidence. In Gallagher RP, Elwood JM, [editors]. *Epidemiological aspects of cutaneous malignant melanoma*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1994. p. 107-30.
187. Stern RS, Weinstein MC, Baker SG. Risk reduction for non-melanoma skin cancer with childhood sunscreen use. *Arch Dermatol* 1986;122:537-45.
188. Centre international de recherche sur le cancer. *IARC Handbooks on Cancer Prevention*. Vol 5 Sunscreens. CIRC Lyon, 2001.
189. Godar DE. UV doses of American children and adolescents. *Photochem Photobiol* 2001;74:787-93.
190. Lewis KG, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer mortality (1988-2000): the Rhode Island follow-back study. *Arch. Dermatol* 2004;140:837-842.
191. Soong S-J, Weiss HL. Predicting outcome in patients with localized melanoma. In Balch CM, Houghton A, Sober AJ, Soong S-J (eds) *Cutaneous Melanoma Quality Medical Publishing*, St. Louis, 1998.
192. MacKie RM, Hole D. Audit of public education campaign to encourage earlier detection of malignant melanoma. *Br Med J* 1992;304:1012-5.