



JUILLET 2011

UV (artificiels et solaires), vitamine D et cancers non cutanés

COLLECTION

Rapports & Synthèses

EXPOSITION SOLAIRE ET RISQUE
DE CANCERS NON CUTANÉS

VITAMINE D ET RISQUE
DE CANCERS

STATUT EN VITAMINE D
DE LA POPULATION FRANÇAISE

CABINES UV ET PRODUCTION
DE VITAMINE D

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE
DU PLAN CANCER 2009-2013.

Mesure 12

Renforcer la prévention des cancers liés à l'environnement en particulier dans le domaine professionnel

Action 12.5 Renforcer la prévention de l'exposition aux rayonnements UV

Ce document doit être cité comme suit : © UV (*artificiels et solaires*), *vitamine D et cancers non cutanés* collection, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2011.

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible sur le site Internet www.e-cancer.fr ou auprès de la direction de la communication de l'INCa à l'adresse suivante : diffusion@institutcancer.fr.

SYNTHÈSE

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Institut national du cancer (INCa) le 7 mars 2011 pour apporter un éclairage scientifique à certains messages, parus dans la presse grand public, qui évoquent un effet protecteur des UV sur l'incidence de certains cancers non cutanés. Les arguments avancés reposent sur les conclusions d'études épidémiologiques observationnelles conduites aux États-Unis, qui ont constaté une augmentation de risque de certains cancers corrélée à un niveau d'ensoleillement faible ou à une latitude de résidence éloignée des tropiques. Le rayonnement solaire étant la principale source de synthèse endogène de la vitamine D et cet effet étant influencé par la latitude de la localisation considérée, certains scientifiques ont postulé qu'une faible concentration sérique en vitamine D pouvait être à l'origine de l'augmentation du risque de certains cancers non cutanés (sein et côlon par exemple). Ces hypothèses scientifiques sont largement reprises par les promoteurs du bronzage en cabine UV pour justifier indirectement l'intérêt sanitaire de leur activité alors même que la pratique du bronzage par UV artificiels est, de par son effet cancérigène avéré sur la peau, fortement déconseillée par les autorités sanitaires françaises.

Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de clarifier, sur la base d'une analyse globale de la littérature scientifique, si les liens de causalité entre rayonnement UV-cancers (non cutanés) et vitamine D-cancers sont avérés.

Afin de structurer sa réponse, l'INCa a choisi de présenter les éléments scientifiques disponibles sur ce

thème en répondant à quatre questions qui constituent la trame de ce document :

- Existe-t-il un lien de causalité entre exposition solaire et protection contre certains cancers non cutanés ?
- Existe-t-il un lien de causalité entre faible concentration sérique en vitamine D et augmentation du risque de certains cancers ?
- Est-il justifié d'intervenir sur le statut en vitamine D de la population française ?
- Les appareils de bronzage UV qui sont, en France, limités en termes d'émission d'UVB sont-ils efficaces pour la production de vitamine D endogène ?

Ce travail s'appuie notamment sur le rapport d'expertise mené par le CIRC en 2008 « Vitamin D and cancer », sur le rapport de l'INCa « Installations de bronzage UV : état des lieux des connaissances sur les risques de cancer », publié en 2010, et sur une analyse de la littérature plus récente (2008-2011) qui a été réalisée et/ou revue par cinq experts compétents dans les domaines concernés.

Existe-t-il un lien de causalité entre exposition solaire et protection contre certains cancers non cutanés ?

La majorité des études qui suggèrent l'existence d'un lien entre exposition solaire et diminution du risque de cancer ou de mortalité par cancer est constituée d'études écologiques, dont les biais méthodologiques (inhérents à ce type d'étude) ne permettent pas de conclure à l'existence d'une relation causale entre exposition solaire et risque de cancer (autre que cutané). D'autre part, les études épidémiologiques récentes (études cas-témoins, cohortes) n'apportent que des niveaux de preuves limités (pour le cancer du sein, de la prostate et du côlon), car elles sont peu nombreuses et com-

portent des biais méthodologiques proches de ceux des études écologiques. Des facteurs confondants ou des biais méthodologiques divers pourraient expliquer des associations statistiquement significatives observées dans certaines études.

À ce jour, les études disponibles ne permettent de démontrer l'effet protecteur de l'exposition solaire sur certains cancers (sein, côlon, prostate) qu'avec un niveau de preuve limité.

Existe-t-il un lien de causalité entre faible concentration sérique en vitamine D et augmentation du risque de certains cancers ?

Outre son rôle dans la minéralisation osseuse, le métabolisme phosphocalcique et le maintien de l'homéostasie calcique, la vitamine D est également impliquée dans la production hormonale, la modulation de la réponse immunitaire et le contrôle de la prolifération cellulaire et de la différenciation. Ces propriétés pourraient permettre d'envisager un rôle potentiel de la vitamine D dans les processus de cancérogénèse.

Une analyse des études épidémiologiques (méta-analyses) publiées depuis le rapport du CIRC 2008 portant sur le lien entre vitamine D et cancers non cutanés a été réalisée dans le cadre de cette saisine. Elle conforte les conclusions de ce rapport montrant essentiellement une association entre un faible taux sérique en vitamine D et une augmentation du risque de cancer colorectal. Concernant le cancer du sein, les données sont contradictoires et doivent être réévaluées dans leur ensemble.

Concernant les cancers de la prostate, de la peau, de l'œsophage, de l'estomac, du rein, de l'endomètre, de l'ovaire et du lymphome non hodgkinien aucune association n'est observée. Des études d'intervention

permettraient de déterminer s'il existe un lien de causalité entre vitamine D et certains cancers.

Certaines études montrant l'augmentation du risque du cancer du pancréas, de la mortalité par cancer et de la mortalité globale associée à des taux sériques élevés de vitamine D doivent être prises en compte.

Au vu des données disponibles, il apparaît donc nécessaire de poursuivre les investigations pour déterminer plus précisément le rôle éventuel que pourrait avoir la vitamine D dans le développement de certains cancers internes (facteur protecteur/facteur de risque). D'autres études doivent permettre de mieux étudier l'effet des fortes doses avant que des recommandations de supplémentation en vitamine D puissent être énoncées pour la population générale.

Est-il justifié d'intervenir sur le statut en vitamine D de la population française ?

Du fait essentiellement de connaissances encore trop limitées sur les effets bénéfiques et délétères de la vitamine D sur les pathologies extraosseuses (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes), les valeurs seuils en vitamine D (apport ou concentration sérique) pour définir une insuffisance et une surcharge ne sont pas consensuelles. En l'absence de définition homogène, l'interprétation du statut vitaminique d'une population est difficile. Seul l'état de « carence » a été clairement corrélé à un état clinique particulier (augmentation du risque de pathologies osseuses). La carence toucherait, en France, 4,5 % des adultes, selon une étude de l'InVS de 2007 (5,5 % des femmes et 3,3 % des hommes). La notion de « déficience » en vitamine D couramment utilisée ne s'accompagne pas de manifestations cliniques particulières et n'est pas associée à un risque identifié. Des recommandations ont été établies pour la pré-

vention du risque de pathologies osseuses associées à l'état de carence en vitamine D dans le cadre d'une carence avérée ou pour certaines populations à risque de carence (nouveau-nés, femmes enceintes, enfants, personnes âgées).

Des études d'intervention, en particulier orientées vers les effets extraosseux de la vitamine D, sont nécessaires pour préciser des valeurs optimales qui pourraient être recommandées pour la population générale. La réévaluation des seuils de vitamine D ne pourrait, en aucun cas, conduire à recommander la pratique du bronzage par UV artificiels dont l'utilisation, à visée esthétique, présente un risque cancérigène avéré sur la peau.

Les appareils de bronzage UV qui sont, en France, limités en termes d'émission d'UVB sont-ils efficaces pour la production de vitamine D endogène ?

La source principale de vitamine D est issue de la photosynthèse endogène au niveau cutané sous l'influence des UVB du spectre ultraviolet. On observe une grande variation interindividuelle dans la synthèse cutanée de la vitamine D en réponse à l'exposition aux UVB. Lors d'une exposition au soleil, la production de vitamine D par l'organisme atteint très rapidement un plateau. Des expositions prolongées aux UV n'augmentent donc pas plus le taux de vitamine D, mais provoquent une augmentation linéaire des dommages à l'ADN des cellules exposées, même pour des doses inférieures à celles déclenchant le coup de soleil. Pour un individu à peau claire, une exposition au soleil de midi, 5 à 10 minutes, 2 à 3 fois par semaine, des avant-bras et du visage, est suffisante pour produire, lors d'une journée ensoleillée, la vitamine D nécessaire à l'organisme. De telles expositions courtes et répétées ne vont pas à l'encontre des messages de prévention qui visent à limiter les expo-

sitions dangereuses aux UV (12-16 heures, enfants, expositions prolongées sans protection) pour réduire les risques de mélanome cutané responsable, selon les estimations de l'InVS, de 1 570 décès en 2010 et dont l'incidence a plus que triplé entre 1980 et 2005.

Certaines études, réalisées sur un faible échantillon, établissent un lien entre production de vitamine D et expositions aux UV artificiels. Toutefois, 5 des 6 études analysées dans le cadre de ce travail présentent des conflits d'intérêt. L'étude de Tieden, *et al.*, qui ne présente pas de conflit d'intérêt, met en évidence qu'une répétition de sessions courtes d'expositions aux bancs solaires permet d'augmenter le niveau sérique de vitamine D (25-OH-D) et ce d'autant plus que le niveau d'UVB est élevé. Néanmoins, les auteurs de cette étude concluent que l'utilisation des UV artificiels comme source de vitamine D ne peut être recommandée du fait de leurs propriétés cancérigènes à long terme et de la fréquence des effets secondaires observés à très court terme. Aucune de ces études ne constate de bénéfice pour la santé des personnes exposées aux lampes de bronzage UV.

Parmi les études recensées dans cette synthèse, aucune n'a été menée sur des appareils correspondant aux caractéristiques strictement définies par la réglementation française (limitation en UVB à 1,5 % du rayonnement UV énergétique total et limitation de l'irradiance en UVB à 0,15 W/m² pour les appareils de type UV3). Les résultats présentés dans ces études ne peuvent donc pas être transposés en l'état aux appareils mis à disposition du public en France. Étant donné le potentiel cancérigène avéré des UV artificiels et la possibilité d'apport en vitamine D par voie orale (apports alimentaires, consommation d'aliments enrichis en vitamine D et/ou supplémentation en vitamine D), l'utilisation de bancs solaires comme source de vitamine D pour la population générale ne peut se justifier.

SOMMAIRE

1. QUESTION 1 : EXISTE-T-IL UN LIEN DE CAUSALITÉ ENTRE EXPOSITION SOLAIRE ET PROTECTION CONTRE CERTAINS CANCERS NON CUTANÉS ?	13
1.1 RAPPEL DES CONCLUSIONS DU CIRC (VITAMIN D AND CANCER, 2008)	13
1.1.1 Conclusions sur les études écologiques	13
1.1.2 Commentaires spécifiques à la publication de Boscoe <i>et al.</i> en 2006, fréquemment citée pour démontrer l'existence d'un effet protecteur de l'exposition solaire sur certains cancers non cutanés	14
1.1.3 Conclusions sur les études épidémiologiques	15
1.2 ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS LE RAPPORT DU CIRC 2008	16
1.2.1 Études écologiques recensés sur la période 2008-2011	16
1.2.2 Études épidémiologiques recensées sur la période 2008-2011	17
1.3 CONCLUSIONS DE LA RÉPONSE À LA QUESTION 1	19
2. QUESTION 2 : EXISTE-T-IL UN LIEN DE CAUSALITÉ ENTRE FAIBLE CONCENTRATION SÉRIQUE EN VITAMINE D ET AUGMENTATION DU RISQUE DE CERTAINS CANCERS ?	21
2.1 GÉNÉRALITÉS : RAPPEL DES EFFETS BIOLOGIQUES DE LA VITAMINE D	21
2.1.1 Biosynthèse, métabolisme et régulation de la vitamine D	21
2.1.2 Effets biologiques multiples de la vitamine D	23
2.1.3 Augmentation du nombre de publications scientifiques relatives à la vitamine D	23
2.1.4 Vitamine D et mortalité (toutes causes confondues) : le danger des faibles et des fortes doses sériques de vitamine D ?	24
2.2 VITAMINE D ET CANCER	25
2.2.1 Rappel des conclusions du rapport CIRC « Vitamin D and cancer », 2008	25
2.2.2 Études publiées depuis le rapport du CIRC 2008	26
● Cancer du côlon-rectum	26
● Cancer du sein	26
● Cancer de la prostate	27
● Cancer de la peau	27
● Cancers rares	27
2.3 CONCLUSIONS DE LA RÉPONSE À LA QUESTION 2	28

3. QUESTION 3 : EST-IL JUSTIFIÉ D'AMÉLIORER LE STATUT EN VITAMINE D DE LA POPULATION FRANÇAISE ?	31
3.1 DÉFINITION DES VALEURS SEUILS	31
3.2 STATUT VITAMINIQUE D DE LA POPULATION FRANÇAISE	32
3.3 POPULATION À RISQUE DE CARENCE	33
3.4 CONCLUSIONS DE LA RÉPONSE À LA QUESTION 3	33
4. QUESTION 4 : LES APPAREILS DE BRONZAGE UV QUI SONT, EN FRANCE, LIMITÉS EN TERMES D'ÉMISSION D'UVB SONT-ILS EFFICACES POUR LA PRODUCTION DE VITAMINE D ENDOGÈNE ?	35
4.1 SPECTRE D'ACTION UV EFFICACE POUR LA SYNTHÈSE DE LA VITAMINE D	35
4.2 SYNTHÈSE DE VITAMINE D PAR LE RAYONNEMENT UV SOLAIRE	36
4.3 CARACTÉRISTIQUES DU RAYONNEMENT DES LAMPES UV MISES À DISPOSITION DU PUBLIC EN FRANCE	38
4.4 SYNTHÈSE DE LA VITAMINE D PAR LES LAMPES DE BRONZAGE UV	39
4.5 CONCLUSIONS DE LA RÉPONSE À LA QUESTION 4	40
5. RETOUR SUR LES PRINCIPALES CONCLUSIONS DU RAPPORT INCa 2010	43
6. CONCLUSION GÉNÉRALE	45



INTRODUCTION

CONTEXTE

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi l'Institut national du cancer (INCa) le 7 mars 2011 pour apporter un éclairage scientifique à certains messages, parus dans la presse grand public, qui évoquent un effet protecteur des UV sur l'incidence de certains cancers non cutanés. Les arguments avancés reposent sur des conclusions d'études épidémiologiques observationnelles, principalement conduites aux États-Unis, qui ont constaté une augmentation de risque de certains cancers corrélée à un niveau d'ensoleillement faible ou à une latitude de résidence éloignée des tropiques. Le rayonnement solaire étant la principale source de synthèse endogène de la vitamine D et cet effet étant influencé par la latitude de la localisation considérée, certains scientifiques ont postulé qu'une faible concentration sérique en vitamine D pouvait être à l'origine de l'augmentation du risque de certains cancers non cutanés (sein et côlon par exemple). Ces hypothèses scientifiques sont largement reprises par les promoteurs du bronzage en cabine UV pour justifier indirectement l'intérêt sanitaire de leur activité, alors même que la pratique du bronzage par UV artificiels est, de par son effet cancérigène avéré sur la peau, fortement déconseillée par les autorités sanitaires françaises.

Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de clarifier, sur la base d'une analyse globale de la littérature scientifique, si les liens de causalité entre rayonnement UV-cancers (non cutanés) et vitamine D-cancers sont avérés.

La réponse de l'INCa à la saisine de la DGS s'appuie sur les conclusions du rapport du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Vitamin D and cancer »

paru en 2008, sur une actualisation et une analyse des données bibliographiques sur la période 2008-2011 ainsi que sur les conclusions du rapport publié par l'INCa en 2010, « Installations de bronzage UV : état des lieux des connaissances sur les risques de cancer ».

Ce rapport de synthèse répond à quatre interrogations :

- **Question 1** : existe-t-il un lien de causalité entre exposition solaire et protection contre certains cancers non cutanés ?
- **Question 2** : existe-t-il un lien de causalité entre faible concentration sérique en vitamine D et augmentation du risque de certains cancers ?
- **Question 3** : est-il justifié d'intervenir sur le statut en vitamine D de la population française ?
- **Question 4** : les appareils de bronzage UV qui sont, en France, limités en termes d'émission d'UVB sont-ils efficaces pour la production de vitamine D endogène ?

MÉTHODOLOGIE

L'actualisation et l'analyse des données scientifiques pertinentes ont été réalisées par ou avec l'aide de cinq experts scientifiques reconnus dans les domaines concernés (cf. tableau ci-après) :

- 3 experts, spécialisés dans le domaine des UV naturels et artificiels, qui avaient contribué à l'élaboration du rapport de l'INCa publié en 2010 « Installations de bronzage UV : état des lieux des connaissances sur les risques de cancer » (1 épidémiologiste/statisticien ayant participé en 2008 à l'élaboration du rapport du CIRC « Vitamin D and cancer », 2 experts en rayonnement ultraviolet, impliqués dans les comités techniques de normalisation concernant la mise à disposition du public des appareils UV et/ou ayant participé

aux groupes de travail institutionnels et internationaux sur le sujet) ;

- 1 expert spécialisé dans le domaine de la nutrition et cancer et membre du réseau national alimentation cancer recherche (NACRe), partenaire de l'INCa ;
- 1 expert spécialiste de la vitamine D, et impliqué antérieurement dans les groupes d'expertise de l'Afssa dans ce domaine.

La contribution de chacun des experts et la méthodologie de recherche bibliographique utilisée sont mentionnées au début de chaque chapitre.

Les déclarations publiques d'intérêt (DPI) des experts sollicités sont disponibles sur le site internet www.e-cancer.fr et ont été analysées suivant la grille de dépistage des conflits d'intérêts de l'INCa (DCI-2007).

L'INCa a assuré le pilotage des travaux d'expertise et d'analyse (choix des experts, échanges téléphoniques et électroniques et, le cas échéant, réunions dans les locaux de l'INCa). Le plan du rapport et les questions débattues ont été précisées avec les experts ainsi que leur implication dans la rédaction et la validation du rapport final.

L'INCa a coordonné et/ou réalisé la rédaction des différents chapitres consacrés aux quatre questions posées et a également veillé à la cohérence et à l'articulation du document.

L'INCa a effectué la synthèse du rapport. Celui-ci a ensuite été transmis aux experts pour relecture et validation finale. Le circuit de validation interne de l'INCa a également été respecté.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES CONTRIBUTIONS DES EXPERTS

Nom	Organisme	Spécialité	Implication dans l'expertise
Mathieu BONIOL	IPRI (International Prevention Research Institute)	Statisticien Épidémiologiste	Recherche bibliographique, analyse d'articles et rédaction de la question 1 Correction/relecture finale du rapport
Michèle GARABÉDIAN	Retraitée, Inserm U561 « Vitamine D, os et développement », Saint-Vincent-de-Paul	Médecin pédiatre	Correction/relecture de la question 2, partie « Généralités sur les effets biologiques de la vitamine D » et de la question 3
Paule LATINO-MARTEL	UMR U 557 INSERM, U 1 125 INRA, CNAM, Université Paris 13, réseau NACRe	Directrice de recherche	Recherche bibliographique, analyse d'articles et rédaction de la question 2, partie « Vitamine D et cancer » Corrections/relecture finale du rapport
Jean-Pierre CÉSARINI	ICNIRP, INSERM	Anatomopathologiste photobiologiste, expert Anses Membre WG8 TC61 CEN/CENELEC (norme EN 60335-2-27) et membre MT16 TC61 IEC (norme CEI 60335-2-27)	Participation à la réunion de calage de la partie 4 du 30/03/2011 et corrections/relecture de la question 4 Correction/relecture finale du rapport
Gilles DIXSAUT	AP-HP	Médecin de santé publique, médecin biologiste à l'assistance publique - hôpitaux de Paris (AP-HP)	Participation à la réunion de calage de la partie 4 du 30/03/2011 et corrections/relecture de la question 4 Correction/relecture finale du rapport

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES CONTRIBUTIONS INCa			
Nom	Organisme	Service	Implication dans l'expertise
Raphaëlle ANCELLIN Julie GAILLOT DE SAINTIGNON Isabelle TORDJMAN	INCa	Département Prévention	Coordination du groupe experts, rédaction, synthèse et mise en forme du rapport
Dominique BESSETTE	INCa	Responsable du département Prévention	Relecture et validation du rapport
Martine LE QUELLEC-NATHAN	INCa	Directrice de la santé publique Directrice générale adjointe	Relecture et validation du rapport



1. QUESTION 1 : EXISTE-T-IL UN LIEN DE CAUSALITÉ ENTRE EXPOSITION SOLAIRE ET PROTECTION CONTRE CERTAINS CANCERS NON CUTANÉS ?

La réponse à cette question est basée sur :

- le rappel des conclusions du rapport du CIRC « Vitamin D and Cancer », publié en 2008 ;
- une synthèse des études publiées depuis ce rapport réalisée par M. Boniol, statisticien, épidémiologiste. La recherche bibliographique a été effectuée *via* le moteur de recherche PubMed à partir des mots-clés suivants : « UV », « sun exposure », « cancer » sur l'année 2008 et jusqu'à mai 2011. Au total, 9 articles pertinents ont été retenus.

1.1 RAPPEL DES CONCLUSIONS DU CIRC (« VITAMIN D AND CANCER », 2008)

La relation entre exposition aux UV solaires et risque de différents cancers (cancers de la peau et divers cancers internes) a été analysée par un groupe de travail du CIRC dans le cadre du rapport « Vitamin D and cancer », publié en 2008, faisant un état des connaissances sur le rôle de la vitamine D sur les cancers (CIRC, « Vitamin D and Cancer », 2008.). Le CIRC a procédé à une revue systématique de la littérature des articles publiés jusqu'en 2008 sur UV et cancer :

- une vingtaine d'études écologiques concernant le lien entre latitude/exposition aux UVB et cancers, ainsi qu'une vingtaine d'études relatives aux seconds cancers après cancer cutané ont été analysées ;
- concernant les études épidémiologiques : 6 études cas-témoins et 3 études de cohortes ayant analysé le lien entre exposition aux UVB et cancers ont été analysées.

Une analyse de ces études est présentée ci-dessous. Le lien entre exposition aux UV solaires et artificiels

et cancer de la peau étant avéré, les études relatives aux cancers cutanés ont été exclues de cette analyse.

1.1.1 Conclusions sur les études écologiques

Ce rapport souligne que la majorité des publications ayant évalué l'association UV/cancers non cutanés repose sur une approche écologique (environ 40 études écologiques sur les 50 études recensées). L'objectif d'une étude écologique vise à analyser la plausibilité d'une association entre un effet sanitaire et des caractéristiques environnementales, sans toutefois pouvoir en déduire que le facteur environnemental étudié puisse être un facteur de causalité de l'évènement observé.

D'autre part, dans ces études, le niveau d'UV est approché, soit par l'utilisation de mesures d'UV réalisées par des radiomètres distribués de manière éparse sur les différents territoires, soit de façon indirecte par le niveau de latitude, utilisé comme approximation de l'ensoleillement en UVB (la quantité d'UVB diminue lorsque la latitude augmente).

De plus, il est souligné que d'autres facteurs, connus pour être des facteurs de risque de cancers, ont une distribution géographique particulière pouvant représenter des facteurs de confusion importants dans l'analyse des études écologiques.

Une vingtaine d'études écologiques est dédiée à l'analyse du risque de cancer après premier cancer cutané. Les auteurs de ces études considèrent le cancer cutané comme un indicateur d'expositions importantes aux UV et indirectement d'un taux de vitamine D sérique

élevé. Cependant, les mécanismes qui peuvent conduire à un second cancer après un cancer cutané incluent divers facteurs environnementaux et comportementaux, ainsi que des prédispositions individuelles connues ou non. Le groupe de travail du CIRC a considéré que les données de ces études ne permettraient pas d'appuyer l'hypothèse d'une réduction de l'incidence de cancers chez des sujets ayant eu auparavant un diagnostic de carcinome cutané non mélanocytaire.

Le résultat des études écologiques aux États-Unis suggère que la latitude est corrélée positivement à l'augmentation du risque de cancer du côlon et possiblement d'autres cancers. Ces études écologiques, de par leurs limites méthodologiques, ne peuvent permettre de conclure à l'existence d'un lien de causalité entre latitude et risque de développer ou de mourir d'un cancer non cutané. Elles contribuent seulement à proposer des hypothèses de travail qui devront être appuyées par des études épidémiologiques d'autre nature.

1.1.2 Commentaires spécifiques à la publication de Boscoe, *et al.*, en 2006, fréquemment citée pour démontrer l'existence d'un effet protecteur de l'exposition solaire sur certains cancers non cutanés

L'étude de Francis P. Boscoe et Schymura 2006 (Boscoe FP, *et al.*, 2006) a été fréquemment citée pour appuyer l'argumentaire concernant l'effet protecteur du soleil sur certains cancers non cutanés. Cette étude est une des nombreuses études écologiques prises en compte dans le rapport « Vitamin D and cancer » du CIRC. Francis P. Boscoe, *et al.*, ont observé une corrélation entre l'intensité du rayonnement en UVB solaire dans différents États des États-Unis et l'incidence/mortalité par cancer (corrélation inverse

pour 16 sites de cancers et corrélation positive pour 5 sites incluant les cancers de la peau) des populations résidentes sur les territoires étudiés sur la période 1993-2002.

Les résultats de cette étude sont limités par de nombreux biais de confusion inhérents aux études écologiques (hétérogénéité de la population étudiée de par leurs habitudes alimentaires, leurs habitudes comportementales d'exposition aux UV : vestimentaires, vacances ensoleillées, utilisation de protections vestimentaires ou de crème de protection solaire...). Contrairement aux autres études écologiques, la comparaison effectuée dans cet article tente d'ajuster les résultats sur différents facteurs que sont : l'âge, la proportion de foyers vivant sous le seuil de pauvreté, les revenus moyens, l'activité physique, la consommation d'alcool, le pourcentage de la population occupant un travail en extérieur, la proportion de population rurale, la qualité de l'air. Ces éléments d'« ajustement » proviennent principalement des données de recensement. Les auteurs considèrent que ces ajustements permettent de réduire les biais inhérents à l'approche écologique. Cependant ce type d'analyse ne permet pas d'éliminer les facteurs confondants, car les expositions ne sont pas mesurées à un niveau individuel ; ainsi un ajustement écologique ajouté à une comparaison écologique ne peut supprimer les biais de cette approche. De plus, les résultats d'un tel ajustement sont imprévisibles du fait de l'introduction de variables d'ajustement qui peuvent produire un biais écologique alors qu'aucun lien de confusion n'était au départ présent dans la relation exposition-maladie (Greenland S, *et al.*, 1989). Une analyse similaire de la relation entre incidence du cancer et expositions aux UV par une approche écologique en ajustant sur d'autres facteurs écologiques a été conduite par Waltz et Choldick en 2007 sur les données de Cancer Incidence in Five Continents (Waltz P, *et al.*, 2008).

Cette étude a permis de montrer la très forte sensibilité de l'ajustement sur ces facteurs confondants, et les résultats de cette approche sont extrêmement dépendants des facteurs d'ajustement inclus dans la modélisation. Les études écologiques de la relation exposition solaire/risque de cancer, ajustant ou non sur des facteurs confondants, sont donc d'un très faible niveau de preuve.

Les auteurs interprètent la corrélation entre exposition aux UV solaires et cancers non cutanés comme étant liée à des différences de niveau de vitamine D entre les populations. Or, la latitude ne peut être considérée comme un bon indicateur du niveau sérique en vitamine D. En effet, le niveau de vitamine D est fortement modifié par des facteurs individuels de type alimentaire (aliments enrichis, supplémentation en vitamine D), ou autres (notamment pigmentation de la peau, habitudes d'exposition aux UV par exemple). Ainsi, aux États-Unis et en Australie, les modifications de concentration sérique en vitamine D ne sont que très faiblement influencées par la latitude. Concernant les populations européennes, une revue systématique menée dans le cadre du rapport du CIRC 2008 conclut qu'il existe une augmentation du niveau sérique de vitamine D (25-OH-D) avec l'augmentation de la latitude pour les personnes âgées de plus de 65 ans (augmentation de 4,7 ng/mL en moyenne pour une augmentation de 10 degrés de latitude), mais que l'association n'est pas significative pour des populations plus jeunes. Ce résultat est donc contradictoire avec l'hypothèse de départ selon laquelle une latitude élevée est corrélée à un taux sérique faible en vitamine D. Il peut être expliqué notamment par le fait que les populations des pays nordiques sont connues pour avoir une alimentation riche en vitamine D, pour avoir plus recours à la supplémentation en vitamine D, pour avoir majoritairement la peau claire (favorisant la synthèse de précurseur de la vita-

mine D par la peau) et pour avoir un fort attrait pour les expositions au soleil.

En conclusion, comme toute approche écologique, l'étude de Francis P. Boscoe, *et al.*, de 2006, prise en compte dans le rapport du CIRC, est entachée d'un grand nombre de biais ne permettant pas de conclure sur un lien de causalité entre UV solaires et risque de cancers non cutanés.

1.1.3 Conclusions sur les études épidémiologiques

Comparées aux études écologiques, les études épidémiologiques (cohortes, cas-témoins, transversales) permettent de mieux contrôler les facteurs de confusion et d'apporter des niveaux de preuve plus élevés. Cependant, ces études, peu nombreuses et rarement conçues à l'origine pour étudier la relation exposition solaire et cancers, font l'objet des mêmes limites méthodologiques que les études écologiques. En outre, les niveaux d'exposition solaire ne sont généralement pas relevés à une échelle individuelle (lieu de résidence, latitude, différence climatique, sud *versus* nord, radiations solaires...). Pour les études cas-témoins recensées par le CIRC, l'estimation des expositions solaires notamment pendant l'enfance est sujette à des biais de mémorisation. Enfin, la zone géographique d'habitation ne prend pas en considération les habitudes individuelles d'exposition aux UV.

Six études cas-témoins et trois études de cohortes ont été analysées dans le rapport du CIRC « Vitamine D and cancer ». Elles montrent une diminution du risque de cancer du sein, du côlon et de la prostate liée à une exposition aux UV solaires (Kampman E, *et al.*, 2000; Luscombe CJ, *et al.*, 2001; Freedman DM, *et al.*, 2002; Bodiwala D, *et al.*, 2003; John EM, *et al.*, 2005; Knight JA, Lesosky M, *et al.*, 2007; Laden F, *et al.*, 1997; John EM, *et al.*, 2004; Chen J, *et al.*, 2008; Chen W, *et al.*, 2010).

Les études épidémiologiques analysées dans le rapport du CIRC 2008 contiennent ainsi de nombreux biais méthodologiques qui ne permettent de démontrer l'effet protecteur de l'exposition solaire pour les trois cancers étudiés (sein, côlon, prostate) qu'avec un niveau de preuve limité.

1.2 ÉTUDES PUBLIÉES DEPUIS LE RAPPORT DU CIRC 2008

1.2.1 Études écologiques recensées sur la période 2008-2011

Quatre études écologiques ont été recensées et analysées sur cette période.

L'étude de Colli et Grant 2008 rapporte une corrélation inverse entre l'irradiation UV solaire (rapportée par le site internet du National Oceanic and Atmospheric Administration) et l'incidence des cancers de la prostate (coefficient de corrélation = -0,42, $p < 0,01$) ainsi que la mortalité par cancer de la prostate (coefficient de corrélation = -0,53, $p < 0,001$) (données issues de différents registres du cancer américains). Les auteurs concluent que l'exposition aux UV protège du cancer de la prostate, bien que cette protection varie avec la saison. Il ressort de l'analyse de cette étude que l'approche écologique ne permet pas de conclure à un lien de causalité du fait de la non-prise en compte de nombreux facteurs confondants. De plus la corrélation observée est très faible.

L'étude de Chen, *et al.*, 2010 montre l'existence de corrélations inverses entre irradiation UVB en Chine et la mortalité par cancer tous cancers confondus (RR : 0,96 ; 95 % ; CI : 0,95-0,97, $p=0,710$) ainsi qu'avec l'incidence de certains cancers comme l'œsophage (RR : 0,73 ; 95 % ; CI : 0,68-0,78, $p=0,13$), l'estomac (RR : 0,87 ; 95 % ; CI : 0,83-0,91, $p=0,13$), le côlon-rectum (RR : 0,97 ; 95 % ; CI : 0,95-0,98, $p=0,28$) ou

le col de l'utérus (RR : 0,87 ; 95 % ; CI : 0,80-0,95). Cependant, l'association entre incidence (et mortalité) et UV ne montre qu'une très faible concordance. Cette étude présente, outre l'approche écologique, de nombreux biais : l'incidence et la mortalité proviennent de sources peu fiables, car non représentatives de la population chinoise ; la mesure de l'irradiation UV est réalisée d'après les extrapolations des mesures TOMS (Total Ozone Mapping Spectrometer) qui donnent une estimation grossière de l'irradiation UV.

L'étude de Moan, *et al.*, 2010 compare les tendances temporelles d'incidence de mélanomes cutanés (ici considérée comme un indicateur d'exposition solaire) aux tendances temporelles de mélanomes vulvaires. Les auteurs montrent qu'entre 1960 et 1987, l'incidence des mélanomes cutanés augmente en Suède, Allemagne de l'Est, États-Unis et en Australie (Victoria), alors que celle des mélanomes vulvaires diminue. En comparant la latitude ou la dose annuelle en UVA au ratio d'incidence entre mélanomes vulvaires et cutanés, les auteurs montrent que ce ratio diminue pour les lieux d'ensoleillement plus importants. Les auteurs concluent que les mélanomes vulvaires ne sont pas liés à l'exposition solaire et que la vitamine D a un effet protecteur contre ces cancers. De nombreuses approximations et incohérences existent dans cette étude pour lier exposition solaire et risque de mélanome vulvaire. Les mélanomes cutanés et les mélanomes vulvaires sont très différents en termes de population (âge), de diagnostic, pronostic, etc. La comparaison entre incidence des mélanomes cutanés et incidence des mélanomes vulvaires est par conséquent inadéquate. De plus, la méthodologie choisie (approche écologique) ne permet pas de conclure quant au lien de causalité.

L'étude de Tang, *et al.*, en 2010 menée sur des patients ayant été atteints de cancers cutanés a montré une

relation inverse entre un taux élevé de vitamine D sérique 25(OH)D et une diminution du risque de cancers cutanés. Les résultats de cette publication remettent donc en cause les conclusions des études menées sur les patients atteints de cancers cutanés dans lesquelles certains auteurs avaient postulé que le fait d'avoir eu un cancer non mélanocytaire pouvait être un bon marqueur du niveau sérique élevé de vitamine D. L'étude de Tang, *et al.*, présente toutefois une limite sur la définition des cas, car les cancers cutanés sont rapportés par les participants et n'ont pas une base histologique. Cependant, le biais de classification est vraisemblablement mineur du fait de la fréquence de cette maladie et de ses caractéristiques.

1.2.2 Études épidémiologiques recensées sur la période 2008-2011

Cinq études épidémiologiques (3 études cas-témoins, 1 étude transversale et 1 étude de cohorte) ont été recensées sur la période 2008-2011.

Karipidis, *et al.* 2007 ont publié une étude cas-témoins conduite en Australie entre 1987 et 1991. Cette étude a évalué le risque de gliome en fonction des expositions professionnelles aux radiations non ionisantes. Une augmentation du risque de gliome est observée pour des expositions les plus fortes aux UV solaires et artificiels chez les hommes (OR : 1,6 ; 95 % ; CI : 0,95-2,69, $p=0,03$). Cependant, cette association est inverse et non significative chez les femmes (OR : 0,54 ; 95 % ; CI : 0,27-1,07, $p=0,04$). Ces deux résultats pourraient n'être que le fait de facteurs confondants liés à l'exposition UV hors expositions professionnelles.

L'étude de Boffetta, *et al.*, 2008 est une étude cas-témoins multicentrique conduite entre 1998 et 2004 en France, Allemagne, Irlande, Italie et Espagne. La méthode de recrutement des cas et des témoins varie

d'un pays à l'autre (certains ont recruté des témoins hospitaliers). Cette étude évalue l'association entre expositions aux UV solaires et artificiels et risque de lymphomes (hodgkiniens (LH) et non hodgkiniens (LNH)) et de myélomes multiples (MM). Cette étude montre une réduction du risque de LNH à grandes cellules B après exposition personnelle aux UV (OR : 0,62 ; 95 % ; CI : 0,44-0,87 pour les expositions les plus fortes *versus* les expositions les plus faibles) ou professionnelle (OR : 0,63 ; 95 % ; CI : 0,37-1,04 pour les expositions les plus fortes *versus* les expositions les plus faibles). Les auteurs concluent que l'hypothèse d'un effet protecteur des UV vis-à-vis des LNH diffus à grandes cellules B est cohérente avec les résultats de cette étude. Toutefois, ils identifient certaines limites dans leur étude (biais de sélection pouvant être liés au faible taux de réponse de la population contrôle, biais de mémorisation liés aux expositions, faible nombre de cas pour chaque sous-type de lymphome étudié).

L'étude de Freedman, *et al.*, 2010a est une enquête transversale conduite aux États-Unis entre 2003 et 2005 sur 64 103 radiologues participant à la cohorte USRT (US Radiological Technologists). Cette étude basée sur une méthodologie présentant de nombreux biais (voir plus loin), montre une diminution non significative du risque de lymphome non hodgkinien (LNH) pour les personnes âgées de 20 à 39 ans associée à leur exposition moyenne annuelle aux UV solaires (OR : 0,64 ; 95 % ; CI : 0,40-1,03 pour les expositions les plus importantes *versus* les moins importantes). Les auteurs en concluent que les résultats obtenus apportent des preuves limitées concernant l'association UV et LNH.

L'étude de Freedman, *et al.*, 2010b repose sur la même enquête transversale que précédemment (conduite aux États-Unis entre 2003 et 2005 sur la cohorte USRT),

mais limitée aux 21 695 femmes radiologues ménopausées. Cette étude montre une diminution du risque de cancer colorectal pour les expositions solaires ambiantes les plus importantes *versus* les moins importantes (RR : 0,40 ; 95 % ; CI : 0,17-0,93, $p=0,035$) parmi les femmes ne prenant pas de traitement hormonal. L'exposition solaire est mesurée indirectement à partir des données extrapolées des mesures TOMS et à partir de la déclaration du nombre d'heures d'exposition solaire par semaine. L'estimation de l'exposition solaire dans cette étude est très approximative et peu détaillée. En effet, l'exposition UV ambiante repose sur les extrapolations pour l'été de mesures TOMS. L'exposition individuelle est estimée sur le temps passé en extérieur (entre 9 heures du matin et 3 heures de l'après-midi), pendant les journées de la semaine et pendant les week-ends en été. Cette estimation ne permet pas de prendre en compte les différentes saisons d'exposition, notamment le printemps où de nombreuses occasions d'expositions peuvent contribuer à l'exposition solaire totale, ni les expositions pendant les périodes de vacances. D'autre part, l'étude montre une association dans un sous-groupe uniquement, celui des femmes n'étant pas sous traitement hormonal. Aucun mécanisme biologique plausible permettant de corroborer l'hypothèse d'une telle interaction n'a été identifié. Enfin, l'estimation des odd-ratio pour les expositions solaires importantes (troisième tertile) repose sur un petit nombre de cas (7 cas pour l'exposition ambiante où le risque est le plus marqué).

L'étude de Karami, *et al.*, 2010 est une étude cas-témoins avec recrutement de témoins en milieu hospitalier conduite entre 1999 et 2003. Au total, 1 097 cas de cancer du rein et 1 476 témoins, recrutés dans 7 centres en Europe centrale et Europe de l'Est ont été inclus. Cette étude a porté sur l'exposition solaire professionnelle à partir de matrices emploi-exposition. Une dimi-

nution significative du risque de cancer du rein a été observée pour des expositions professionnelles importantes chez l'homme *versus* expositions faibles (OR : 0,76 ; 95 % ; CI : 0,58-1,00, $p=0,05$). Chez la femme, une augmentation du risque de cancer du rein a été observée (OR : 1,22 ; 95 % ; CI : 0,87-1,70, $p=0,26$). Les auteurs concluent que ces résultats suggèrent pour les hommes l'existence d'une relation inverse entre exposition solaire professionnelle et risque de cancers du rein. Toutefois, l'hétérogénéité du risque entre hommes et femmes observée dans cette étude pourrait être imputée à d'autres facteurs confondants ne permettant pas de conclure sur un lien de causalité entre exposition solaire professionnelle et le risque de cancer du rein.

L'étude de Yang, *et al.*, 2011 repose sur la cohorte de femmes suédoises « Swedish Women's Lifestyle and Health » âgées de 30 à 49 ans et recrutées entre 1991 et 1992. L'analyse porte sur 38 472 femmes suivies en moyenne pendant 14,9 années. Durant ce suivi, 754 décès ont été enregistrés dont 457 par cancers et 100 décès cardiovasculaires. L'analyse montre une diminution significative du risque de décès associé à l'exposition solaire (toutes causes confondues : HR : 0,7 ; 95 % ; CI : 0,6-0,9 pour un nombre de semaines annuelles supérieur à 1 passées à s'exposer au soleil entre l'âge de 20-29 et 30-39 ans). Une diminution non significative est observée pour les décès par cancer (HR : 0,8 ; 95 % ; CI : 0,6-1,1 pour un nombre de semaines annuelles supérieur à 1 passées à s'exposer au soleil entre l'âge de 20-29 et 30-39 ans). À l'inverse, l'exposition aux bancs solaires (UV artificiels) est associée à une augmentation significative du risque de décès, essentiellement par cancer (HR : 1,4 ; 95 % ; CI : 1,1-1,8 pour une exposition supérieure à une fois par mois sur 10 ans entre l'âge de 10-39 ans). La méthodologie employée dans cette étude est moins susceptible de générer des biais que les études décrites précédemment et l'ajustement

sur différents facteurs (tabac, alcool, etc.) permet d'éliminer certains facteurs confondants. Après ajustement sur différents facteurs (styles de vie, caractéristiques individuelles en termes de sensibilité aux UV), les auteurs concluent notamment que l'utilisation de solaires est associée à une augmentation de risque de mortalité toutes causes confondues, ainsi que par cancers, contrairement à ce qui est observé pour l'exposition solaire. Les auteurs précisent qu'il est difficile d'expliquer ces résultats d'un point de vue biologique et que l'ajustement réalisé dans cette étude ne permet pas d'éliminer tous les biais liés aux facteurs de confusion.

Peu d'études ont été publiées sur la période 2008-2011, 4 études écologiques (Colli et Grant 2007 ; Chen *et al.*, 2010 ; Moan, *et al.*, 2010 ; Tang, *et al.*, 2010), 3 études cas-témoins (Karipidis, *et al.*, 2007 ; Boffetta, *et al.*, 2008 ; Karami, *et al.*, 2010), 1 étude transversale (Freedman, *et al.*, 2010a et b) et 1 étude de cohorte (Yang *et al.*, 2011).

En ce qui concerne le niveau de preuve apporté par les études épidémiologiques recensées, une seule étude de cohorte, type d'étude présentant la méthodologie la plus fiable, a été identifiée sur les 8 études recensées dans cette analyse. De plus, ces études portent chacune sur un type de cancers (gliome, mélanome vulvaire, cancer du rein ou lymphomes) et peu de nouvelles données sont présentées sur les cancers de la prostate (une étude), du sein ou du côlon (une étude), qui avaient été étudiés dans le rapport du CIRC 2008.

Ainsi, les résultats publiés depuis les travaux d'expertise du CIRC n'apportent pas d'éléments reproductibles pour modifier les conclusions du CIRC qui précisaient l'existence d'un niveau de preuve limité quant à une association entre expo-

sition aux UV et diminution du risque de certains cancers. Des facteurs confondants ou de biais méthodologiques divers pourraient expliquer des associations statistiquement significatives observées dans certaines études.

1.3 CONCLUSIONS DE LA RÉPONSE À LA QUESTION 1

La majorité des études qui suggèrent l'existence d'un lien entre exposition solaire et diminution du risque de cancers non cutanés ou de mortalité par cancers non cutanés sont des études de type écologique. Sur la seule considération des biais méthodologiques inhérents à ce type d'étude, il n'est pas possible de conclure à l'existence d'une relation causale entre exposition solaire et risque de cancers non cutanés.

Les études épidémiologiques sur cette thématique (études cas-témoins, études transversales, cohortes), qui généralement présentent une méthodologie plus fiable que les études écologiques, sont peu nombreuses et comportent des biais méthodologiques proches de ceux des études écologiques. Elles n'apportent, dans ce contexte, qu'un niveau de preuve limité sur l'effet protecteur de l'exposition solaire sur certains cancers (sein, prostate et côlon).

Il est, par ailleurs, rappelé que le rayonnement ultraviolet d'origine solaire ou artificielle est un cancérigène avéré pour la peau (classement par le CIRC en cancérigène de groupe 1 respectivement en 1992 et 2009).

BIBLIOGRAPHIE

- Bodiwala D, Luscombe CJ, Liu S, Saxby M, French M, Jones PW, Fryer AA, Strange RC. Prostate cancer risk and exposure to ultraviolet radiation: further support for the protective effect of sunlight. *Cancer Lett* 2003; 192(2):145-149
- Boffetta P, Hel O van der, Kricker A, Nieters A, Sanjosé S de, Maynadié M, *et al.* Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study. *International journal of epidemiology*. 2008;37(5):1080-94.
- Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC cancer*. 2006;6:264

- Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, Liegeois NJ, Hoffman SC, Hoffman-Bolton J, Strickland PT, Helzlsouer KJ, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(17): 1215-1222
- Chen W, Clements M, Rahman B, Zhang S, Qiao Y, Armstrong BK. Relationship between cancer mortality/incidence and ambient ultraviolet B irradiance in China. *Cancer causes & control : CCC*. 2010
- CIRC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon, 25 November 2008.
- Colli JL, Grant WB. Solar ultraviolet B radiation compared with prostate cancer incidence and mortality rates in United States. *Urology*. 2008 ;71(3):531-5.
- El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, *et al*. A review of human carcinogens—Part D: radiation. *The Lancet Oncology*. 2009;10(8):751-752.
- Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and nonmelanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occup Environ Med* 2002; 59(4):257-262
- Freedman DM, Kimlin MG, Hoffbeck RW, Alexander BH, Linet MS. Multiple indicators of ambient and personal ultraviolet radiation exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*. 2010a ;101(3):321-5.
- Freedman DM, Rajaraman P, Fuhrman B, Hoffbeck R, Alexander BH. Sunlight, hormone replacement status and colorectal cancer risk in postmenopausal women. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 2010b ;126(8):1997-2001.
- Grant WB. A meta-analysis of second cancers after a diagnosis of nonmelanoma skin cancer: additional evidence that solar ultraviolet-B irradiance reduces the risk of internal cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):668-74. Epub 2007 Jan 8.
- Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. *Int J Epidemiol* 1989; 18(1):269-274
- John EM, Dreon DM, Koo J, Schwartz GG. Residential sunlight exposure is associated with a decreased risk of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5): 549-552
- 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(12): 5470-5479
- Kampman E, Slaterry ML, Caan B, Potter JD. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11(5): 459-466
- Karami S, Boffetta P, Stewart P, Rothman N, Hunting KL, Dosemeci M, *et al*. Occupational sunlight exposure and risk of renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010 ;116(8):2001-10.
- Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Kauppinen T, Giles G. Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of glioma. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2007;57(7):518-24
- Knight JA, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3): 422-429 (Laden F, Spiegelman D, Neas LM, Colditz GA, Hankinson SE, Manson JE, Byrne C, Rosner BA, Speizer FE, Hunter DJ. Geographic variation in breast cancer incidence rates in a cohort of U.S. women. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(18): 1373-1378
- Laden F, Spiegelman D, Neas LM, Colditz GA, Hankinson SE, Manson JE, Byrne C, Rosner BA, Speizer FE, Hunter DJ. Geographic variation in breast cancer incidence rates in a cohort of U.S. women. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308708>> *J Natl Cancer Inst*. 1997 Sep 17;89(18):1373-8.
- Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, Liu S, Saxby MF, Jones PW, Strange RC. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet* 2001; 358(9282): 641-642
- Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Grant WB, Juzeniene A. Where the sun does not shine: Is sunshine protective against melanoma of the vulva? *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*. 2010;101(2):179-183.
- Rapport INCa (2010) : Installations de bronzage UV : état des lieux des connaissances sur les risques de cancer
- Tang JY, Parimi N, Wu A, Boscardin WJ, Shikany JM, Chren M-M, *et al*. Inverse association between serum 25(OH) vitamin D levels and non-melanoma skin cancer in elderly men. *Cancer causes & control : CCC*. 2010 ;21(3):387-91.
- Waltz P, Chodick G. Assessment of ecological regression in the study of colon, breast, ovary, non-Hodgkin's lymphoma, or prostate cancer and residential UV. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17(3):279-86.
- Yang L, Lof M, Veierod MB, Sandin S, Adami H-O, Weiderpass E. Ultraviolet exposure and mortality among women in Sweden. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2011 In Press

2. QUESTION 2 : EXISTE-T-IL UN LIEN DE CAUSALITÉ ENTRE FAIBLE CONCENTRATION SÉRIQUE EN VITAMINE D ET AUGMENTATION DU RISQUE DE CERTAINS CANCERS ?

L'élaboration de ce chapitre a nécessité au préalable un rappel des effets biologiques multiples de la vitamine D. Cette partie (paragraphe 2.1), rédigée par l'INCa a été relue par Michèle Garabédian, expert compétente dans ce domaine.

L'analyse du lien de causalité entre vitamine D et cancer (paragraphe 2.2), a été effectué par Paule Latino-Martel en s'appuyant sur :

- le rappel des conclusions du CIRC du rapport « Vitamin D and cancer » publié en 2008 qui a évalué la relation entre le statut en vitamine D et les cancers dans une revue exhaustive des données scientifiques existantes sur ce sujet ;
- une revue des études publiées depuis le rapport du CIRC. La recherche bibliographique a été effectuée *via* le moteur de recherche PubMed à partir des descripteurs Mesh et des mots libres suivants : « "Neoplasms"[Mesh] AND ("Vitamin D"[Mesh] OR "Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR ("Food, Fortified"[Mesh] OR "Dietary Supplements"[Mesh]) AND (vitamin d[tiab] OR Hydroxyvitamin_D[tiab] OR Hydroxyvitamin D[tiab] OR calcitriol[tiab])) » sur la période allant du 01/03/2006 au 16/03/2011, et en considérant les articles en français et anglais. De plus, les articles non indexés ont été identifiés en recherchant les mots libres correspondant à ces différents concepts dans le titre et le résumé. Au total, 1 422 résumés ont été examinés, à partir desquels 32 articles ont été sélectionnés pour une lecture du texte intégral, et 23 articles pertinents ont été retenus pour la rédaction de ce chapitre.

2.1 GÉNÉRALITÉS : RAPPEL DES EFFETS BIOLOGIQUES DE LA VITAMINE D

2.1.1 Biosynthèse, métabolisme et régulation de la vitamine D

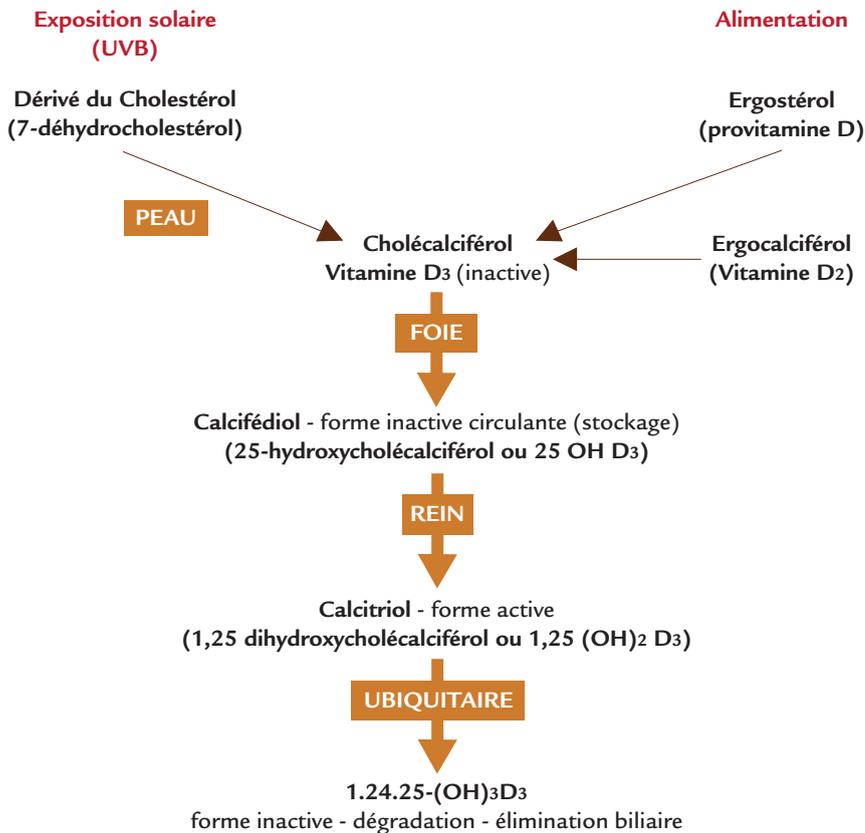
La vitamine D est une prohormone stéroïdienne qui est synthétisée de façon endogène par la peau après exposition au soleil (vitamine D3 ou cholécalciférol) à partir des dérivés du cholestérol ou par apport exogène par l'alimentation d'origine végétale (vitamine D2 ou ergocalciférol), ou animale en particulier les poissons gras : saumon, hareng, sardine... (vitamine D3). La vitamine D est présente en faible quantité dans certaines viandes, abats, pâtés, œufs et champignons. En France, l'enrichissement des produits laitiers et des huiles végétales est autorisé respectivement depuis 2001 (arrêté du 11 octobre 2001) et 2004 (arrêté du 8 octobre 2004). Le terme de vitamine D recouvre à la fois la vitamine D2 et la vitamine D3.

Compte tenu de l'importance de la synthèse endogène et des faibles concentrations d'ergocalciférol dans l'alimentation, la source principale de vitamine D (en moyenne les deux-tiers) est issue de la photosynthèse au niveau cutané sous l'influence des UVB du spectre ultraviolet solaire (cf. figure 1).

La vitamine D est transformée en métabolite actif [le calcitriol ou 1,25-(OH)₂D₃] après une double hydroxylation au niveau hépatique et rénal (cf. figure 1).

Le complexe enzymatique CYP27B1 qui permet l'hydroxylation au niveau rénal de la forme inactive de la vitamine D en forme active est également pré-

FIGURE 1. BIOSYNTHÈSE DE LA VITAMINE D



sent dans d'autres tissus (cellules immunitaires, cellules épithéliales de la peau, prostate, poumon, sein, os, parathyroïde et intestin).

Le niveau endogène de vitamine D est régulé dans le rein par des rétrocontrôles négatifs et positifs (stimulation par l'hormone parathyroïdienne-PTH, l'IGF-1, la carence en calcium et la carence en phosphates et inhibition par la surcharge en calcium, en phosphates, et par le FGF 23-fibroblast growth factor 23). La synthèse de la 1,25-dihydroxyvitamine D est augmentée quand la concentration de la vitamine D, de calcium ou de phosphates diminue. Elle est inhibée par la prise

d'une forte dose de vitamine D, de calcium ou de phosphates.

Par ailleurs, on observe une grande variation interindividuelle dans la synthèse cutanée de la vitamine D en réponse à l'exposition aux UVB. La dose d'UVB permettant une synthèse endogène maximale de la vitamine D est inférieure à la dose minimale déclenchant un coup de soleil (DEM). Cette synthèse est auto-régulée et contrôlée par différents mécanismes photochimiques et de photodégradation qui préviennent une production trop importante de vitamine D dans la peau. Au-delà de 1 DEM environ, le 7-déhydrocholestérol transformé en calciférol (prévitamine D₃) est dégradé en tachystérol et lumistérol, inactifs. Ainsi, en cas d'irradiations répétées, on atteint un plateau indépendamment de la quantité d'UV administrée (cf. figure 6) (Thieden E, *et al.*, 2008). Des expositions prolongées aux UVB n'augmentent donc pas le taux de vita-

mine D, mais provoquent une augmentation linéaire des dommages à l'ADN des cellules exposées.

De même, en ce qui concerne les sources exogènes de vitamine D, des mécanismes de régulation semblent limiter l'augmentation sérique de la 25-hydroxyvitamine D selon le statut en vitamine D des sujets (CIRC, « Vitamin D and cancer », 2008).

Compte tenu de la demi-vie plasmatique du calcitriol, ou 1,25-(OH)₂D₃, qui est de l'ordre de quelques heures, la mesure des concentrations circulantes de la 25(OH)D₃, forme inactive de stockage de la vitamine D dont la

demi-vie dans le sang est de 30-45 jours, permet d'évaluer le statut en vitamine D d'un individu.

Le calcitriol est catabolisé en acide calcitroïque [en 1,24,25(OH)3D3] et est éliminé par la bile.

2.1.2 Effets biologiques multiples de la vitamine D

Le mécanisme d'action de la forme active de la vitamine D est lié à sa fixation sur un récepteur nucléaire (VDR) spécifique des hormones stéroïdes. En fonction des co-régulateurs du récepteur VDR présents dans les cellules (co-inhibiteurs ou co-stimulants), dont les niveaux varient selon les tissus, les voies de signalisation cellulaires impliquées diffèrent (Bilke D, 2010).

La vitamine D régule ainsi de nombreuses fonctions dans divers tissus et de façon spécifique. La concentration endogène de la forme active de la vitamine D est très finement régulée notamment par un système de rétrocontrôle négatif. Outre son rôle dans la minéralisation osseuse, le métabolisme phosphocalcique et le maintien de l'homéostasie calcique, la vitamine D est également impliquée dans la production hormonale, la modulation de la réponse immunitaire ou le contrôle de la prolifération cellulaire et de la différenciation (Bilke D, 2010).

Les études expérimentales ont montré que la vitamine D active [1,25-(OH)2D3] a, *in vitro*, des effets antitumoraux sur certaines cellules exprimant le VDR, en réduisant la prolifération et en augmentant la différenciation des cellules tumorales, en favorisant l'apoptose, ou en inhibant l'angiogénèse péri-tumorale et le développement de certaines métastases chez l'animal (Bilke D, 2010).

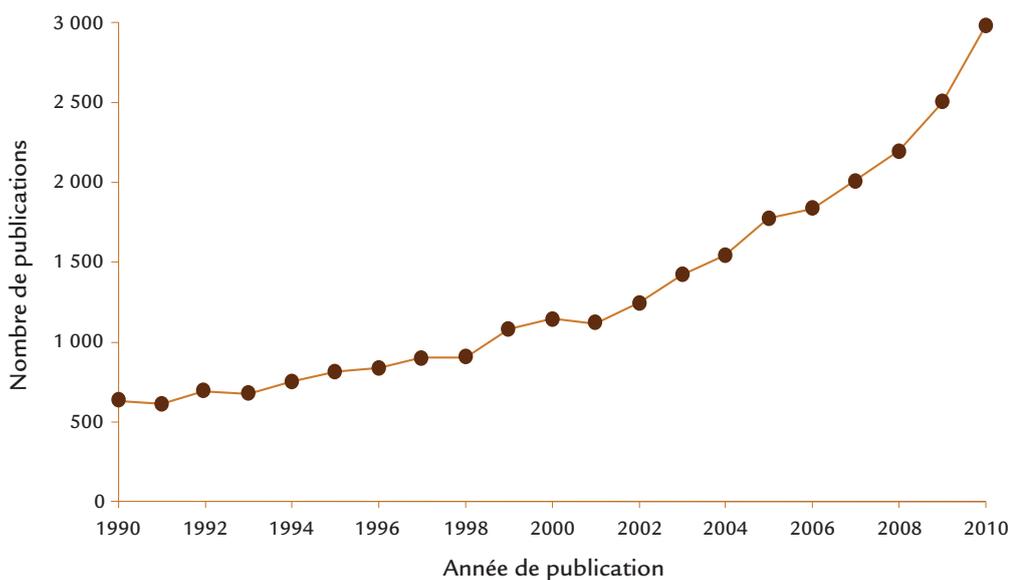
Ces propriétés pourraient permettre d'envisager un rôle potentiel de la vitamine D dans des processus de cancérogenèse.

2.1.3 Augmentation du nombre de publications scientifiques relatives à la vitamine D

Compte tenu des multiples propriétés biologiques de la vitamine D, les études scientifiques sur ce sujet ont été de plus en plus nombreuses ces 10 dernières années (cf. figure 2).

Ce nombre de publications rapporté aux nombres de publications totales dans PubMed correspond à une proportion de 0,16 % des publications scientifiques en 1990. Cette proportion est en constante augmentation : elle est de 0,33 % en 2010, soit un article tous les 300 dont l'expression vitamine D est incluse dans le titre ou le résumé.

FIGURE 2. NOMBRE DE PUBLICATIONS RÉFÉRENCÉES DANS PUBMED PAR ANNÉE DE PUBLICATION DE 1990 À 2010 UTILISANT LE MOT-CLÉ : "VITAMIN D" DANS LE TITRE OU LE RÉSUMÉ DE LA PUBLICATION



Certains auteurs ont émis l'hypothèse de l'effet protecteur de la vitamine D sur un très grand nombre d'affections (Grant WB, *et al.*, 2009) ; diabète, maladie d'Alzheimer, maladie cardiovasculaire, infections bactériennes et virales, maladies auto-immunes, sclérose en plaques, cancers, etc., et de nombreux travaux ont été entrepris dans ce domaine.

2.1.4 Vitamine D et mortalité (toutes causes confondues) : le danger des faibles et des fortes doses sériques de vitamine D ?

Trois études publiées en 2008, 2009 et 2011, à partir de la cohorte américaine NHANES III, montrent un risque de mortalité (toutes causes confondues) accru pour les sujets ayant le niveau sérique de 25(OH)D le plus faible (respectivement inférieur à 17,8 ng/mL, 10 ng/mL et 20 ng/mL) (Melamed ML, *et al.*, 2008 ; Ginde AA, *et al.*, 2009 et Ford Earl S, *et al.*, 2011). Une méta-analyse publiée en 2007 par Autier et Gandini avait par ailleurs montré qu'une supplémentation en vitamine D à des doses de 10 à 20 µg/jour (soit 400 à 800 IU/jour) pouvait réduire la mortalité (toutes causes confondues) chez les participants de 50 ans et plus, ayant des niveaux de vitamine D faibles au démarrage de l'étude (Autier P., Gandini S., 2007).

Plusieurs publications vont dans le sens des résultats obtenus à partir de la cohorte NHANES III, c'est-à-dire d'une relation inverse entre concentration sérique en vitamine D et mortalité toutes causes confondues (Kilkinen, *et al.*, 2009 ; Kuroda, *et al.*, 2009 ; Pilz, *et al.*, 2009 ; Semba, *et al.*, 2009 ; Hutchinson, *et al.*, 2010).

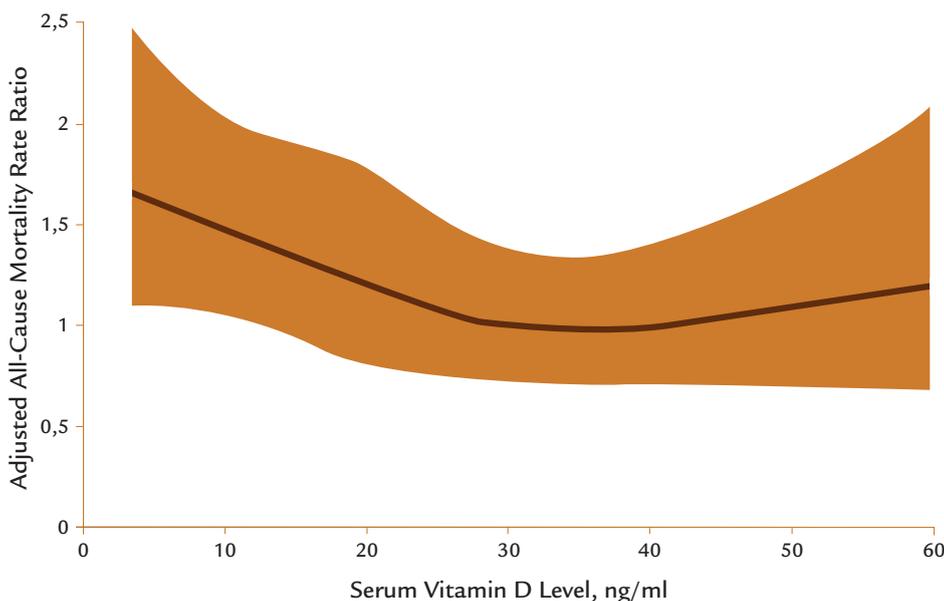
Cependant, d'autres études n'ont pas démontré que la concentration en vitamine D soit un facteur prédictif en termes de mortalité (toutes causes confondues) (Sambrook, *et al.*, 2004 ; Visser, *et al.*, 2006 ; Cawton, *et al.*, 2010). Ainsi, la possible existence d'éventuels facteurs de confusion entre vitamine D et mortalité doit être prise en compte avec attention dans l'interprétation des études.

En outre, il est intéressant de souligner que l'étude menée en 2008 sur la cohorte NHANES III par Melamed, *et al.*, a également mis en évidence un sur-risque de mortalité (toutes causes confondues) pour les taux sériques de 25(OH)D les plus élevés, supérieurs à 50 ng/mL, dessinant ainsi une courbe en U de la mortalité en fonction de la concentration en 25(OH)D (cf. figure 3) (Melamed ML, *et al.*, 2008). Le risque de mortalité toutes causes confondues est le plus faible pour les taux de 25(OH)D compris entre 30 et 49 ng/mL. Ce type de

courbe de toxicité à de fortes doses a également été observé pour d'autres molécules comme des antioxydants ou pour la vitamine E (Bjelakovic G, *et al.*, 2008 et Miller ER 3rd, *et al.*, 2004).

Enfin, plus spécifiquement, Freedman, *et al.*, à partir de la cohorte NHANES III ont étudié la mortalité par can-

FIGURE 3. ASSOCIATION ENTRE TAUX SÉRIQUE DE 25(OH)D AVEC LA MORTALITÉ TOUTES CAUSES CONFONDUES CHEZ 13,331 PARTICIPANTS DE LA COHORTE NHANES III (MELAMED ML, ET AL., 2008)



cer en lien avec le taux sérique de 25(OH)D et ont observé une augmentation de la mortalité globale par cancer chez les hommes pour des taux de 25(OH)D supérieurs à 50 ng/mL comparée à celle des hommes ayant un taux inférieur à 15 ng/mL (RR : 1,85 ; CI95 % : 1,02 à 3,35) (Freedman DM, *et al.*, 2010).

Une relation inverse entre concentration en vitamine D et mortalité (toutes causes confondues) a été mise en évidence par plusieurs études. Néanmoins, certains résultats suggèrent l'existence de biais liés à la non-prise en compte de facteurs de confusion et impliquent une grande prudence quant à l'interprétation de ces résultats.

De plus, les concentrations en vitamine D les plus élevées (supérieures 50 ng/mL) ont été associées également à une augmentation significative de la mortalité (toutes causes confondues). Cette tendance a également été décrite dans une étude pour la mortalité par cancer.

En conclusion, ces résultats invitent à la prudence en termes de recommandation de supplémentation de la population générale en vitamine D qui pourrait être envisagée en particulier dans la prévention de certains cancers. Il est donc nécessaire, à ce stade de poursuivre la recherche dans ce domaine.

2.2 VITAMINE D ET CANCER

La relation entre vitamine D et risque de différents cancers (cancers de la peau et divers cancers internes) a été analysée par le groupe de travail du CIRC dans le cadre des travaux d'expertise pour la rédaction du rapport « Vitamin D and cancer », publié en 2008, (CIRC, « Vitamin D and cancer », 2008). Les principaux résultats et conclusions de ce rapport sont résumés ci-après

ainsi que les éléments plus récents apportés par des méta-analyses de résultats d'études prospectives.

2.2.1 Rappel des conclusions du rapport CIRC « Vitamin D and cancer » 2008

Le groupe de travail du CIRC a réalisé une revue systématique de la littérature épidémiologique jusqu'à mai 2008 sur le statut en vitamine D et le cancer et a procédé à une méta-analyse des études observationnelles sur le niveau sérique de 25(OH)D et le risque de cancer colorectal, de cancer du sein, et de la prostate.

Les résultats de cette méta-analyse ont mis en évidence une augmentation de risque de cancer colorectal et d'adénome colorectal avec des niveaux sériques bas de 25-dihydroxyvitamin D ; le niveau de preuve pour le cancer du sein est limité et il n'y a pas de lien avec le cancer de la prostate.

Deux essais randomisés en double aveugle (WHI aux États-Unis, et une autre étude plus petite au Royaume-Uni) montrent qu'une supplémentation en vitamine D (10 µg/jour plus 1 g/jour de calcium pour l'essai WHI et 21 µg/jour pour l'essai réalisé au Royaume-Uni) n'a pas d'effet sur l'incidence du cancer colorectal et du cancer du sein (Wactawski-Wende, *et al.*, 2006 ; Trivedi, *et al.*, 2003).

L'apparente contradiction entre les études observationnelles et les essais randomisés sur l'incidence du cancer colorectal peut s'expliquer en partie par l'utilisation de doses trop faibles de vitamine D dans l'essai WHI et une interaction avec le traitement hormonal délivré à ces femmes.

La question est de comprendre si un niveau bas sérique en vitamine D provoque une augmentation de risque de certains cancers, d'autres patho-

logies chroniques et de décès ou est simplement une conséquence d'un mauvais état de santé. Si la seconde hypothèse est confirmée, la supplémentation ne devrait pas permettre de prévenir ces pathologies ou d'améliorer l'état de santé. Pour répondre à la question du lien de causalité, il est nécessaire de réaliser d'autres essais randomisés de supplémentation en vitamine D pour analyser l'impact de la vitamine D sur l'incidence et la mortalité, notamment la mortalité par cancer en fonction du taux sérique de vitamine D circulante.

2.2.2 Études publiées depuis le rapport du CIRC 2008

Depuis la publication du rapport du CIRC sur le lien entre vitamine D et cancer (2008), aucune nouvelle étude d'intervention n'a été réalisée sur cette question. Seuls les résultats de nouvelles études d'observation ont été publiés. Les résultats des méta-analyses récentes incluant les résultats d'études prospectives sont présentés ci-dessous.

CANCER DU CÔLON-RECTUM

Les données concernant le cancer colorectal sont les plus nombreuses. Plusieurs méta-analyses ont été publiées depuis 2008. Les résultats diffèrent selon le type de cancer (côlon, rectum ou colorectal) pris en compte dans les études incluses dans les méta-analyses.

Apports en vitamine D

La méta-analyse de Huncharek, *et al.*, 2009 incluant les résultats de 10 études de cohorte n'observe pas de modification significative du risque de cancer du côlon/côlon-rectum avec un apport élevé en vitamine D *versus* un apport faible [RR=0,94 (0,83-1,06)]. La méta-analyse dose-réponse de Touvier, *et al.*, 2011 incluant 10 études de cohorte observe, pour une augmentation des apports alimentaires de 100 UI/jour, une diminution significa-

tive du risque de cancer colorectal [RR=0,95 (0,93-0,98)] alors que la diminution n'est pas significative pour le côlon ou le rectum pris isolément. Une diminution significative du risque de cancer du côlon est observée pour une augmentation de 100 UI/jour des apports totaux en vitamine D (apports alimentaires et suppléments).

Taux de 25(OH)D

Deux méta-analyses portant sur le cancer du côlon ou le cancer du rectum pris séparément n'observent pas de modification significative du risque associée au taux sérique de 25(OH)D (Yin, *et al.*, 2009, Touvier, *et al.*, 2011).

Quatre méta-analyses portant sur le cancer colorectal observent une diminution significative du risque associée à l'augmentation de la 25(OH)D sérique : pour le fort quintile *versus* le faible quintile, RR=0,49 (0,35-0,68), 5 études cas-témoins nichées dans des cohortes (Gorham, *et al.*, 2007) ; pour une augmentation de 20 ng/mL de 25(OH)D sérique, 8 études cas-témoins nichées dans des cohortes (Yin, *et al.*, 2009) ; pour une augmentation de 10 ng/mL de 25(OH)D sérique [RR=0,85 (0,79-0,92)], 10 études dont 1 étude cas-témoin, 9 études concernant le risque de cancer, 1 étude la mortalité par cancer (Gandini, *et al.*, 2011) ; pour une augmentation de la 25(OH)D de 100 UI/L, RR=0,96 (0,94-0,97), 6 études de cohorte (Touvier, *et al.*, 2011).

CANCER DU SEIN

Apports en vitamine D

Une méta-analyse récente incluant 6 études de cohorte a montré une diminution significative du risque de cancer du sein chez les femmes ayant les apports les plus élevés en vitamine D (Chen, *et al.*, 2010). Toutefois, 2 études de cohorte publiées récemment et non incluses dans cette méta-analyse n'observent pas d'association (Kuper, *et al.*, 2009 ; Edvardsen, *et al.*, 2011).

Taux de 25(OH)D

À partir de 4 études cas-témoins nichées dans des cohortes, 2 méta-analyses ont montré une absence d'association entre le taux sérique en 25(OH)D et le risque de cancer du sein (Yin, *et al.*, 2010 ; Gandini, *et al.*, 2011). Postérieurement à ces 2 méta-analyses, 3 études cas-témoins nichées ont été publiées, observant une diminution du risque de cancer du sein associée aux taux sériques de 25(OH)D, significative dans 2 études sur 3 (Rejnmark, *et al.*, 2009 ; Almquist, *et al.*, 2010 ; Engel, *et al.*, 2010).

Qu'il s'agisse des apports ou des taux sériques en vitamine D, les résultats issus de ces études d'observation doivent donc être réévalués dans leur ensemble.

CANCER DE LA PROSTATE

Apports en vitamine D

La méta-analyse de Huncharek, *et al.*, 2008 portant sur 6 études de cohorte observe une absence de relation significative entre les apports alimentaires de vitamine D et le risque de cancer de la prostate [RR=1,16 (0,98-1,38)]. La méta-analyse dose-réponse de Gilbert, *et al.*, 2011 portant également sur 6 études de cohorte n'observe pas de modification significative du risque de cancer de la prostate pour une augmentation des apports alimentaires en vitamine D de 1 000 UI [RR=1,14 (0,99-1,31)].

Taux de 25(OH)D

La méta-analyse de Yin, *et al.*, 2009 portant sur 10 études de cohorte observe une absence d'association significative entre la 25(OH)D sérique et le risque de cancer de la prostate [RR=1,03 (0,96-1,11)]. De même les méta-analyses dose-réponse de Gandini, *et al.*, 2011 (portant sur 11 études de cohorte) et Gilbert *et al.*, 2011 (portant sur 14 études de cohorte) n'observent pas

d'association significative du risque de cancer de la prostate pour une augmentation de 10 ng/mL de 25(OH)D [RR=0,99 (0,95-1,03) et RR=1,04 (0,99-1,10) respectivement].

CANCER DE LA PEAU

La méta-analyse de Gandini, *et al.*, 2009 observe une absence d'association entre les apports de vitamine D (élevés *versus* faibles) et le risque de mélanome [RR=0,92 (0,25-3,44), 3 études] ou de cancers de la peau totaux [RR=1,04 (0,87-1,24), 5 études].

CANCERS RARES

Plusieurs cohortes réunies en consortium afin de regrouper les données ont étudié les relations entre vitamine D et risque de cancers rares. Les analyses poolées, réalisées à partir des résultats issus de 7 à 10 cohortes selon les sites de cancer, montrent que les taux sériques élevés de 25(OH)D (*versus* faibles) ne sont pas associés au risque de cancer de l'œsophage et de l'estomac (Abnet, *et al.*, 2010), du rein (Gallichio, *et al.*, 2010), de l'endomètre (Zeleniuch-Jacquotte, *et al.*, 2010) ou de l'ovaire (Zheng, *et al.*, 2010) ou de lymphome non hodgkinien (Purdue, *et al.*, 2010). En revanche, ils sont associés à une augmentation du risque de cancer du pancréas [OR=2,12 (1,23-3,64)] (Stolzenberg-Solomon, *et al.*, 2010).

La méta-analyse de Yin, *et al.*, 2011 portant sur 10 études de cohorte n'observe pas de modification significative du risque de cancer de l'ovaire pour une augmentation de la 25(OH)D de 20 ng/mL [RR=0,83 (0,63-1,08)].

Au total, pour les cancers de la prostate, de la peau, de l'œsophage, de l'estomac, du rein, de l'endomètre et de l'ovaire et le lymphome non hodgkinien, aucune association avec la vitamine D alimentaire et/ou sérique n'est observée.

En ce qui concerne le cancer du sein, les données sont contradictoires et doivent être réévaluées dans leur ensemble.

Les données des études d'observation analysées par plusieurs méta-analyses récentes suggèrent que les apports alimentaires en vitamine D et les taux sériques de 25(OH)D sont associés à une diminution de risque de cancer colorectal.

En revanche, pour le cancer du pancréas, une augmentation significative du risque est associée aux taux sériques élevés de 25(OH)D.

Le rapport du CIRC 2008 avait pointé la nécessité de mettre œuvre des études d'intervention pour valider l'hypothèse d'un lien de causalité entre niveau élevé de vitamine D et protection contre certains cancers internes. Au préalable, il apparaît nécessaire de réaliser des études d'observation pour clarifier l'interaction entre la vitamine D et d'autres facteurs tels que le statut en calcium, le statut ménopausique, l'ethnie, certains polymorphismes génétiques (pour le récepteur de la vitamine D et la protéine de liaison de la vitamine D), l'exposition solaire... Enfin, les résultats concernant les autres cancers doivent être pris en compte, notamment ceux en faveur d'une augmentation de risque, comme c'est actuellement le cas pour le cancer du pancréas.

2.3 CONCLUSIONS DE LA RÉPONSE À LA QUESTION 2

La vitamine D est une prohormone stéroïdienne dont la synthèse endogène a pour origine, en grande partie, l'exposition au soleil (spectre UVB) et, pour une moindre part, l'apport alimentaire.

Le niveau endogène de vitamine D est finement régulé en particulier par des mécanismes photochimiques et de photodégradation qui préviennent une production trop importante au niveau de la peau.

La vitamine D contrôle de nombreuses fonctions dans divers tissus et de façon spécifique. Outre son rôle dans la minéralisation osseuse, le métabolisme phosphocalcique et le maintien de l'homéostasie calcique, la vitamine D est également impliquée dans la production hormonale, la modulation de la réponse immunitaire ou le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Les publications se multiplient, ces dernières années, pour comprendre le rôle qu'aurait la vitamine D dans le processus de cancérogenèse.

Une analyse des études épidémiologiques (méta-analyses) publiées depuis le rapport du CIRC 2008 portant sur le lien entre vitamine D et cancers non cutanés, réalisée dans le cadre de cette saisine, conforte les conclusions de ce rapport montrant essentiellement une association entre un faible taux sérique en vitamine D et une augmentation du risque de cancer colorectal. Concernant le cancer du sein, les données sont contradictoires et doivent être réévaluées dans leur ensemble. Concernant les cancers de la prostate, de la peau, de l'œsophage, de l'estomac, du rein, de l'endomètre, de l'ovaire et du lymphome non hodgkinien aucune association n'est observée. Au vu des données disponibles, il apparaît donc nécessaire de poursuivre les investigations pour déterminer plus

précisément le rôle éventuel (protecteur/facteur de risque) que pourrait avoir la vitamine D dans le développement des différents cancers.

Certaines études montrant l'augmentation du risque du cancer du pancréas et de la mortalité (toutes causes confondues) associée à des taux sériques élevés de vitamine D (25(OH)D) doivent être prises en compte. D'autres études doivent permettre de mieux étudier l'effet des fortes doses avant que des recommandations de supplémentation en vitamine D puissent être énoncées pour la population générale.

BIBLIOGRAPHIE

- Abnet CC, Chen Y, Chow WH, Gao YT, Helzlsouer KJ, Le Marchand L, McCullough ML, Shikany JM, Virtamo J, Weinstein SJ, Xiang YB, Yu K, Zheng W, Albanes D, Arslan AA, Campbell DS, Campbell PT, Hayes RB, Horst RL, Kolonel LN, Nomura AM, Purdue MP, Snyder K, Shu XO. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of esophageal and gastric cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010 Jul 1;172(1):94-106.
- Almqvist M, Bondeson AG, Bondeson L, Malm J, Manjer J. Serum levels of vitamin D, PTH and calcium and breast cancer risk-a prospective nested case-control study. *Int J Cancer*. 2010 Nov 1;127(9):2159-68.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10; 167(16):1730-7.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Systematic review: primary and secondary prevention of gastrointestinal cancers with antioxidant supplements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Sep 15;28(6):689-703
- Bilke D : vitamin D : newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends in endocrinology and metabolism* 21 (2010) 375-384
- CIRC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon, 25 November 2008.
- Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun;121(2):469-77.
- Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos TA. Vitamin D and calcium : a systematic review of health outcomes. *Evid Rep technol Assess(Full Rep)*, 2009 ; 183 : 1-420.
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garrity C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007: 1-235.
- Edvardsen K, Veierød MB, Brustad M, Braaten T, Engelsen O, Lund E. Vitamin D-effective solar UV radiation, dietary vitamin D and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2011 Mar 15;128(6):1425-33.
- Engel P, Fagherazzi G, Bouillon I, Dupré T, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep;19(9):2341-50.
- Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Vitamin D and all-cause mortality among adults in USA: findings from the National
- Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006) *Cancer Res*. 2010 Nov 1;70(21):8587-97. 2010
- Gallicchio L, Moore LE, Stevens VL, Ahn J, Albanes D, Hartmuller V, Setiawan VW, Helzlsouer KJ, Yang G, Xiang YB, Shu XO, Snyder K, Weinstein SJ, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Zheng W, Cai Q, Campbell DS, Chen Y, Chow WH, Horst RL, Kolonel LN, McCullough ML, Purdue MP, Koenig KL. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of kidney cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010 Jul 1;172(1):47-57.
- Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Mar;45(4):634-41.
- Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer*. 2011 Mar 15;128(6):1414-24.
- Gilbert R, Martin RM, Beynon R, Harris R, Savovic J, Zuccolo L, Bekkering GE, Fraser WD, Sterne JA, Metcalfe C. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2011 Mar;22(3):319-40.
- Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Sep;57(9):1595-603. Epub 2009 Jun 22.
- Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med*. 2007 Mar;32(3):210-6.
- Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, Porojnicu AC, Reichrath J, Zittermann A. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol*. 2009;99(2-3):104-13.
- Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality Study. *Int J Epidemiol*. 2011 Jan 25. [Epub ahead of print]
- Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutr Cancer*. 2008;60(4):421-41.
- Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer*. 2009;61(1):47-69.
- Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol*. 2010 May;162(5):935-42. Epub 2010 Feb 25.
- Kilkkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M, Impivaara O, Reunanen A. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol*. 2009 Oct 15;170(8):1032-9. Epub 2009 Sep 17.
- Kuper H, Yang L, Sandin S, Lof M, Adami HO, Weiderpass E. Prospective study of solar exposure, dietary vitamin D intake, and risk of breast cancer among middle-aged women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Sep;18(9):2558-61.
- Kuroda T, Shiraki M, Tanaka S, Ohta H. Contributions of 25-hydroxyvitamin D, comorbidities and bone mass to mortality in Japanese postmenopausal women. *Bone*. 2009 Jan;44(1):168-72. Epub 2008 Apr 10.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1629-37
- Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):37-46. Epub 2004 Nov 10.
- Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Pieber TR. Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res*. 2009 Sep;29(9):3699-704.
- Purdue MP, Freedman DM, Gapstur SM, Helzlsouer KJ, Laden F, Lim U, Maskarinec G, Rothman N, Shu XO, Stevens VL, Zeleniuch-Jacquotte A, Albanes D, Bertrand K, Weinstein SJ, Yu K, Irish L, Horst RL, Hoffman-Bolton J, Giovannucci EL, Kolonel LN, Snyder K, Willett W, Arslan AA, Hayes RB, Zheng W, Xiang YB, Hartge P. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of non-hodgkin lymphoma: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010 Jul 1;172(1):58-69.
- Rejnmark L, Tietze A, Vestergaard P, *et al*. Reduced prediagnostic 25-hydroxyvitamin D levels in women with breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 2655-60.
- Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, Sun K, Cherubini A, Cappola AR, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Feb;64(2):203-9. Epub 2009 Dec 2.

- Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ, Weinstein SJ, McCullough ML, Purdue MP, Shu XO, Snyder K, Virtamo J, Wilkins LR, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Zheng W, Albanes D, Cai Q, Harvey C, Hayes R, Clipp S, Horst RL, Irish L, Koenig K, Le Marchand L, Kolonel LN. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010 Jul 1;172(1):81-93.
- Thieden, E., H. L. Jorgensen, *et al.* (2008). "Sunbed radiation provokes cutaneous vitamin D synthesis in humans--a randomized controlled trial." *Photochem Photobiol* 84(6): 1487-92.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):469.
- Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Riboli E, Hercberg S, Norat T. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Mar 11. [Epub ahead of print]
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, Margolis KL, Ockene JK, Phillips L, Potters L, Prentice RL, Robbins J, Rohan TE, Sarto GE, Sharma S, Stefanick ML, Van Horn L, Wallace RB, Whitlock E, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Bonds DE, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Cochrane B, Garland C, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Judd H, Kooperberg CL, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Manson JE; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):684-96.
- Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul 1;30(2):113-25.
- Yin L, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis of longitudinal studies: Serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2009 Dec;33(6):435-45.
- Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer*. 2010 Aug;46(12):2196-205.
- Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1;121(2):369-75.
- Zeleniuch-Jacquotte A, Gallicchio L, Hartmuller V, Helzlsouer KJ, McCullough ML, Setiawan VW, Shu XO, Weinstein SJ, Weiss JM, Arslan AA, De Vivo I, Gao YT, Hayes RB, Henderson BE, Horst RL, Koenig KL, Patel AV, Purdue MP, Snyder K, Steplowski E, Yu K, Zheng W, Hankinson SE. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of endometrial cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010 Jul 1;172(1):36-46.
- Zheng W, Danforth KN, Tworoger SS, Goodman MT, Arslan AA, Patel AV, McCullough ML, Weinstein SJ, Kolonel LN, Purdue MP, Shu XO, Snyder K, Steplowski E, Visvanathan K, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Gao YT, Hankinson SE, Harvey C, Hayes RB, Henderson BE, Horst RL, Helzlsouer KJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of epithelial ovarian cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010 Jul 1;172(1):70-80.

3. QUESTION 3 : EST-IL JUSTIFIÉ D'AMÉLIORER LE STATUT EN VITAMINE D DE LA POPULATION FRANÇAISE ?

Afin de répondre à cette question, une analyse des données scientifiques des besoins en vitamine D d'une population et du statut en vitamine D de la population française a été effectuée. Elle s'appuie sur des rapports de différentes institutions (Afssa, 2001-2009, Institut de médecine américain) et d'études publiées dans des revues à comité de lecture. Ce chapitre, rédigé par l'INCa a ensuite été relu et validé par Michèle Garabédian, expert de la vitamine D.

3.1 DÉFINITION DES VALEURS SEUILS

La mesure des concentrations circulantes de 25-hydroxyvitamine D ou 25-(OH)D (forme de stockage de la vitamine D englobant à la fois la vitamine D2 et D3) est considérée comme étant le meilleur moyen d'évaluer le statut en vitamine D d'un individu incluant la synthèse endogène (exposition solaire) et l'apport alimentaire. Les valeurs de 25(OH)D sont exprimées en ng/mL (valeur en nmol/L divisée par 2,5).

Les valeurs seuils pour définir une « carence », une « déficience », mais surtout une valeur « optimale » en vitamine D sont actuellement discutées et ne sont pas consensuelles (cf. tableau 1), du fait essentiellement de connaissances encore trop limitées sur les effets bénéfiques et délétères de la vitamine D sur les pathologies extraosseuses (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes). Seule la « carence » en vitamine D correspond à un état clinique précis associé à des risques avérés de pathologies osseuses.

Le comité d'experts de l'Institute of Medicine (IOM) propose un seuil de 25-(OH)D circulant de 20 ng/mL (50 nmol/L) pour couvrir les besoins de 97,5 % des

individus (établi sur les effets osseux de la vitamine D). Des valeurs supérieures à 30 ng/mL (75 nmol/L) ne présenteraient pas de bénéfice pour la santé et des risques ont même été identifiés pour des valeurs au-delà de 50 ng/mL (125 nmol/L) (certains cancers, mortalité toutes causes confondues, maladies cardiovasculaires) (cf. chapitre 2 : 2.1.4). D'après les conclusions de ce comité, ces valeurs circulantes de 20 ng/mL pourraient être atteintes par un apport alimentaire quotidien de 15 µg/jour chez les sujets de 1 à 70 ans, ayant une exposition solaire nulle ou minimale et de 20 µg/jour pour les sujets de plus de 70 ans (Ross, 2011). D'autres publications proposent des apports et seuils un peu différents. Ainsi des valeurs seuils plus élevées pour le 25-(OH)D circulant (30 ng/mL) ont été proposées chez les sujets âgés de plus de 65-70 ans, mais avec des apports conseillés semblables (17-20 µg/jour), sur la base d'études d'association et d'intervention considérant les effets positifs de la vitamine D sur la minéralisation du squelette (Bishoff-Ferrari HA, *et al.*, 2009). Il est à noter que les recommandations de l'IOM ne tiennent pas compte de la vitamine D endogène produite suite à des expositions solaires. En considérant l'exposition courante au soleil, des doses de 5-15 µg/jour ont été proposées chez l'enfant et l'adolescent pour assurer une minéralisation optimale de leur squelette (Wagner CL, *et al.*, 2008).

Pour un sujet normalement exposé à la lumière solaire, les apports nutritionnels conseillés en France sont de 5 µg/jour pour les enfants à partir de 4 ans jusqu'à l'âge adulte. Ils sont de 10-25 µg/jour pour les enfants de moins de 3 ans (incluant les nourrissons), 10 µg/jour

TABLEAU 1. VALEURS SEUILS DE 25-(OH)D SÉRIQUE

	Carence 25(OH)D en ng/mL (nmol/L)		Déficience 25(OH)D en ng/mL (nmol/L)	Valeur dite « optimale » dans chacun des articles 25(OH)D en ng/mL (nmol/L)
	Carence sévère <5 (<12,5)	Carence modérée 5 - 10 (12,5 - 25)		
Lips (2004)			10 - 20 (25 - 50)	20 (50)
Hollick (2007)	<20 (<50)		20 - 30 (50 - 75)	30 (75)
Institute of Medicine (Ross, 2011)				20 (50)

les femmes enceintes et 10-15 µg/jour pour les personnes âgées (Afssa, 2001).

Si les déficiences en vitamines et minéraux sont plus répandues que les états de carence, elles ne peuvent être reconnues que sur le plan biologique, et ne s'accompagnent pas, contrairement à la carence, de manifestations cliniques évidentes et ne sont pas associées à un risque identifié.

Indépendamment de la discussion nécessaire sur la définition des valeurs de référence permettant de classer correctement les individus sur le plan de leur statut vitaminique, se pose la question fondamentale de savoir si ces « états de déficience objectivés uniquement sur le plan biologique » ont des conséquences néfastes pour la santé.

S'il existe des présomptions pour penser que ces déficiences biologiques peuvent avoir des conséquences délétères sur la santé, il manque des données scientifiques permettant de confirmer que leur correction s'accompagne pour la population générale d'un bénéfice et d'une absence de toxicité.

3.2 STATUT VITAMINIQUE D DE LA POPULATION FRANÇAISE

En France, les adultes (18-79 ans) ont des apports alimentaires moyens (hors compléments alimentaires) en vitamine D de 2,6+/-2,4 µg/j et les enfants (3-17 ans) de 1,9+/-1,2 µg/j (Afssa, 2009), soit inférieurs aux apports nutritionnels conseillés. Cependant, d'après une étude représentative de la population française (18-74 ans), la concentration sérique moyenne en 25(OH)D est de 23,9+/-0,48 ng/mL (59,8+/-1,2 nmol/L) pour les hommes et 22,6+/-0,44 ng/mL (56,4+/-1,1 nmol/L) pour les femmes (Castetbon, 2009), ce qui correspond à la valeur optimale préconisée par Lips (2004) et Ross (2011).

Ces résultats montrent que le statut vitaminique D de la population française repose particulièrement sur la photosynthèse au niveau cutané sous l'influence de l'exposition au soleil, les apports alimentaires en vitamine D étant faibles et inférieurs aux apports nutritionnels conseillés.

D'après cette même étude, la carence en 25(OH)D (<10 ng/mL) est estimée à 4,5 % avec un risque plus élevé chez les femmes (5,5 %) que chez les hommes (3,3 %). La déficience (entre 10 et 20 ng/mL) concerne un tiers des adultes : 34 % des hommes et 39 % des femmes (InVS, 2007).

Une étude sur le statut vitaminique D des enfants d'âge préscolaire vivant en région rouennaise (135 enfants âgés de 18 mois à 6 ans) a montré que 6 % d'entre eux se situent en dessous du seuil de 10 ng/mL (Mallet, 2005). Une étude des variations de ce seuil chez des adolescentes vivant dans la région de Caen montre des valeurs inférieures à 12 ng/mL (30 nmol/L) et inférieures à 16 ng/mL (40 nmol/L) chez respectivement 9 % et 31 % des adolescentes entre juin et décembre et chez 41 % et 61 % d'entre elles entre janvier et mai. Les niveaux inférieurs à 16 ng/mL sont associés à un défaut de minéralisation du rachis lombaire chez les jeunes filles consommant moins de 600 mg/jour de calcium (Esterle L, *et al.*, 2010).

3.3 POPULATION À RISQUE DE CARENCE

Plusieurs tranches d'âge sont à risque de carence en vitamine D (Afssa, 2001) :

- les nouveau-nés, les nourrissons et les femmes enceintes qui ont des besoins en vitamine D plus élevés en raison de leurs besoins osseux et de leur faible exposition au soleil ;
- les personnes âgées et plus particulièrement celles placées en institution qui ont des apports alimentaires réduits, s'exposent peu au soleil et ont une diminution de la capacité de leur épiderme à produire de la vitamine D.

D'autres facteurs de risque, géographiques, socioculturels ou pathologiques aggravent le risque de carence dans ces tranches d'âge, mais aussi dans la population générale, chez les enfants et adolescents en particulier :

- le nonaccès à un rayonnement solaire efficace en raison de la saison, d'une forte nébulosité ou de pollution atmosphérique ;
- le port de vêtements couvrants ;
- une forte pigmentation cutanée ;
- un régime alimentaire pauvre en vitamine D (non-

consommation de poissons gras, de produits enrichis en vitamine D) ;

- des pathologies ou des traitements affectant la biodisponibilité de la vitamine D.

La supplémentation est recommandée pour ces populations à risque toute l'année chez les nourrissons et les personnes âgées ; en période hivernale chez les femmes enceintes, chez les enfants et adolescents ayant un déficit sévère d'apport calcique, et chez les adultes ou enfants souffrant de pathologies chroniques sévères ; et durant toute l'année pour ces populations en cas de non-exposition au soleil.

D'après une étude de Castetbon en 2009, 4,5 % des Français seraient en état de carence en vitamine D (5,5 % des femmes et 3,3 % des hommes).

Des études d'intervention, en particulier orientées vers les effets extraosseux de la vitamine D, sont nécessaires pour préciser les valeurs optimales afin de pouvoir faire des recommandations pour traiter les insuffisances et éviter la surdose en vitamine D.

Certaines recommandations existent néanmoins, en France, pour des populations particulières à risque de carence : nouveau-nés, personnes âgées par exemple.

3.4 CONCLUSIONS DE LA RÉPONSE À LA QUESTION 3

Les valeurs seuils en vitamine D pour définir une insuffisance et une surcharge ne sont pas consensuelles en raison des connaissances trop limitées des effets extraosseux de la vitamine D.

En l'absence de définition homogène, l'interprétation du statut vitaminique d'une population est difficile.

Seul l'état de carence a été clairement corrélé à un état clinique particulier (augmentation du risque de pathologies osseuses). En France, 4,5 % des Français seraient en état de carence en vitamine D. La notion de « déficience » couramment utilisée et qui concernait, selon une étude de l'InVS de 2007, un tiers des adultes, ne s'accompagne pas de manifestations cliniques particulières et n'est pas associée à un risque identifié.

Des études d'intervention sont nécessaires pour préciser ces valeurs seuils ce qui permettrait de faire des recommandations pour la population générale.

BIBLIOGRAPHIE

- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e édition. Tec & Doc, Paris, 2001, 650p.
- Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007). Afssa, Maisons-Alfort, 2009, 225p.
- Bishoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck A, Staehelin HB, Orav JE, Thomas A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2009 ; 169 : 551-561.
- Castetbon K, Vernay M, Malon A *et al.* Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr*, 2009;102:733-743.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 1997;7:439-43
- Esterle L, Nguyen M, Walrant-Debray O, Sabatier JP, Garabedian M. Adverse interaction of low-calcium diet and low 25-(OH)D levels on lumbar spine mineralization in late-pubertal girls. *J Bone Miner Res*, 2010 ; 25 : 2392-2398
- Hollick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007;357:266-281.
- Institut de Veille sanitaire (InVS). Etude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers, 2007, 74 p.
- Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate ? *J steroid Biochem Mol Biol*, 2004;89/90:611-614.
- Mallet E, Claude V, Basuyau JP, *et al.* Statut calcique et vitaminiq ue D des enfants d'âge préscolaire. A propos d'une enquête pratiquée en région rouennaise. *Archives de pédiatrie*, 2005; 12:1797-803.
- Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone*. 2010 Feb;46(2):294-305. Epub 2009 Oct 17.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine : what clinicians need to know. *J clin Endocrinol Metab*, 2011; 96: 53-58.
- Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122: 1142-1152 ;

4. QUESTION 4 : LES APPAREILS DE BRONZAGE UV QUI SONT, EN FRANCE, LIMITÉS EN TERMES D'ÉMISSION D'UVB SONT-ILS EFFICACES POUR LA PRODUCTION DE VITAMINE D ENDOGÈNE ?

Les réponses à cette question s'appuient sur :

- le rapport de l'INCa « Installations de bronzage UV : état des lieux des connaissances sur les risques de cancer », publié en 2010, pour la partie concernant les dispositions réglementaires et les caractéristiques du rayonnement des lampes UV mises à disposition du public en France ;
- une analyse des publications relatives à la production de vitamine D par les UV artificiels à partir du moteur de recherche PubMed avec les mots-clés suivants « sunbed », « vitamin D » sur la période

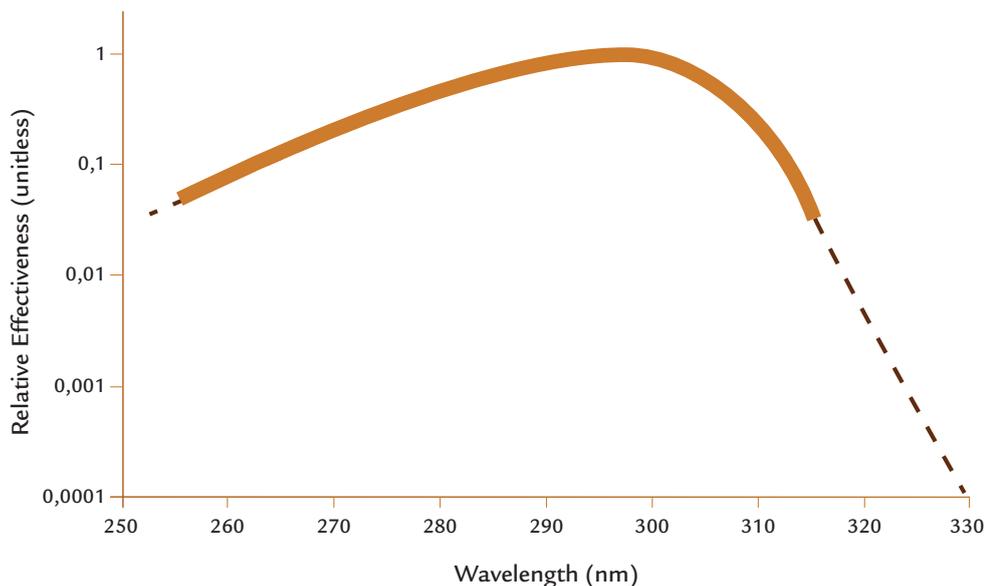
allant du 01/03/2006 au 16/03/2011, et en considérant les articles en français et anglais. Au total, 6 articles pertinents ont été retenus pour la rédaction de ce chapitre.

Ce chapitre, rédigé par l'INCa a ensuite été relu et validé par Jean-Pierre Césarini et Gilles Dixsaut.

4.1 SPECTRE D'ACTION UV EFFICACE POUR LA SYNTHÈSE DE LA VITAMINE D

Le spectre d'action UV pour la synthèse de la forme de stockage de la vitamine D ou 25-(OH)-D a été établi par la CIE (Commission internationale de l'éclairage) en 2006. Ce spectre d'action s'appuie sur les résultats établis par MacLaughlin, *et al.*, en 1982 à partir d'expériences d'irradiation d'échantillons de peau humaine (CIE, 2006). Selon ce modèle, une synthèse efficace maximale de la forme de stockage de la vitamine D est obtenue pour des expositions à des longueurs d'onde correspondant aux UVB (longueurs d'onde comprises entre 280 et 320 nm) (cf. figure 4).

FIGURE 4. SPECTRE D'ACTION DE LA SYNTHÈSE DE PRÉ VITAMINE D. LA COURBE EN TRAIT CONTINU PROVIENT DE LA PUBLICATION DE MACLAUGHLIN ET AL. EN 1982. LA RÉGION EN POINTILLÉ EST EXTRAPOLÉE PAR LA CIE (CIE, 2006) (W. OLDS, ET AL. , 2003)



Parisi, *et al.*, ont comparé le spectre de synthèse de la 25-(OH)-D avec le spectre d'efficacité érythémale CIE (capacité du rayonnement UV à induire un coup de soleil), et ont montré que, dans la zone des UVB, l'efficacité érythémale est quasiment superposable à l'efficacité de synthèse de la forme 25-(OH)-D de la vitamine D. On observe aussi qu'un déplacement vers les longueurs d'onde plus élevées, vers les UVA (supérieures à 320 nm), entraîne une diminution plus rapide de l'efficacité de synthèse de la forme 25-(OH)-D de la vitamine D comparée à la courbe d'efficacité érythémale (cf. figure 5).

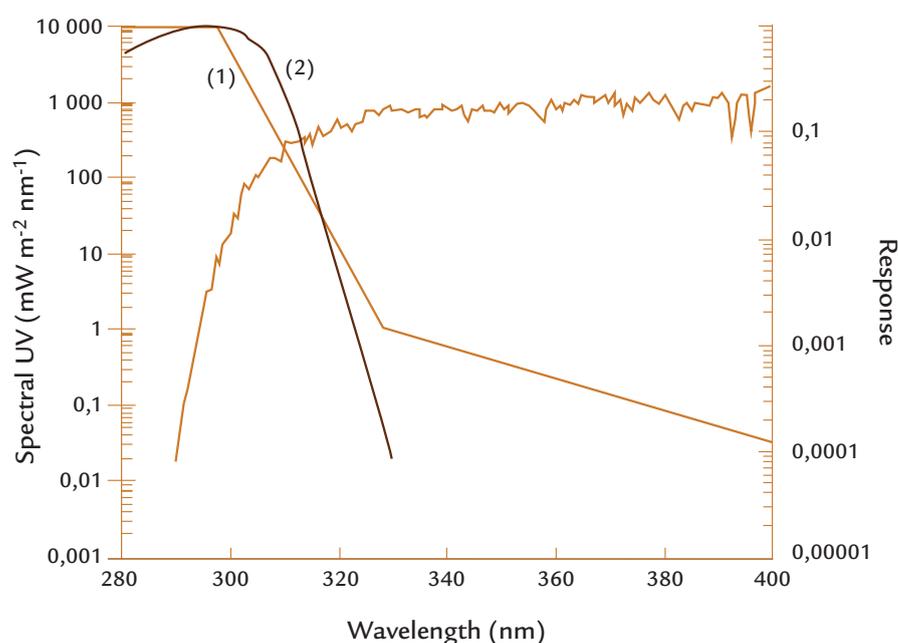
Enfin, il apparaît également que la quantité de vitamine D synthétisée est fonction de la puissance de l'éclairement énergétique effectif (irradiance).

L'efficacité de synthèse de la vitamine D par une source de rayonnement UV dépend :

- de sa composition en UVB ;
- et de son irradiance dans le domaine des UVB (éclairement énergétique effectif rapporté à la surface exposée, exprimé en W/m^2).

Il est rappelé que les UV sont des génotoxiques sans effet de seuil et que des lésions à l'ADN apparaissent pour des doses inférieures à celles déclenchant le coup de soleil (c'est-à-dire en dessous de la dose érythémale minimum, DEM ou MED en anglais). En cas de dépassement des capacités de réparation cellulaires et d'apoptose, la réplication de l'ADN peut conduire à l'apparition de mutations et de tumeurs.

FIGURE 5. COMPARAISON DES SPECTRES DE SYNTHÈSE DE LA 25(OH)D (COURBE N°2) ET DU SPECTRE D'EFFICACITÉ ÉRYTHÉMALE CIE (COURBE N°1). LA TROISIÈME SOURCE CORRESPOND AU SPECTRE SOLAIRE (PARISI, ET AL., 2009)

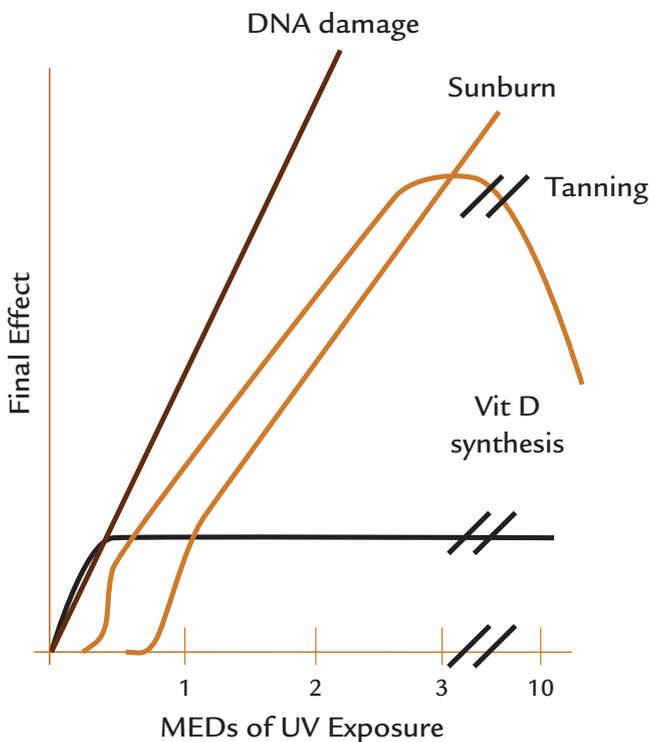


4.2 SYNTHÈSE DE VITAMINE D PAR LE RAYONNEMENT UV SOLAIRE

La source principale de vitamine D (en moyenne les deux tiers) est issue de la photosynthèse au niveau cutané sous l'influence des UVB du rayonnement solaire.

Selon les travaux de Barbara A Gilchrist, il apparaît qu'une exposition à des doses sub-érythémales (en dessous de la dose déclenchant le coup de soleil = 1 MED : dose érythémale minimum) en UVB permette une

FIGURE 6. EFFETS BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION AUX ULTRAVIOLETS (UV) SELON LES DOSES REÇUES EXPRIMÉES EN UNITÉ DE MED (DOSE ÉRYTHÉMALE MIMIMUM) : SUNBURN (COUP DE SOLEIL), TANNING (BRONZAGE), DNA DAMAGE (FORMATION DE DOMMAGES À L'ADN), ET VIT D SYNTHESIS (PRODUCTION DE VITAMINE D) (BARBARA A GILCHREST, 2008)



production maximale de vitamine D (cf. figure 6). La production de vitamine D atteint rapidement un plateau par le biais de système de rétrocontrôles de sa synthèse au niveau de la peau (cf. figure 6) (Barbara A Gilchrest, 2008). Ainsi, des expositions prolongées aux UVB n'augmentent pas le taux de vitamine D, mais provoquent une augmentation linéaire des dommages à l'ADN des cellules exposées.

Une exposition « corps entier » à une dose de 1 DEM équivaut à une prise orale de 10 000 à 25 000 UI de vitamine D3 (Holick, 2007 ; Source CIE 174 : 2006, Action spectrum for the production of previtamin D3 in human skin).

Le pourcentage d'UVB du spectre solaire diminue lorsque la latitude du pays augmente, au moment du passage de la saison estivale à la saison hivernale et au cours de la journée (à distance du midi solaire). Ainsi, l'efficacité de production de la vitamine D, pour un individu donné, varie selon le pays de résidence, la saison considérée et au cours de la journée. Néanmoins, une production de vitamine D, certes plus faible qu'en été, serait possible en hiver à une latitude moyenne (comme en France), comme le montre l'étude de McKenzie *et al.* menée en Nouvelle-Zélande à Lauder (latitude 45°S) (MacKenzie, *et al.*, 2009). Ces résultats contredisent ceux d'autres études précédentes indiquant que la production de vitamine D n'était pas possible en hiver à ces latitudes.

La synthèse de vitamine D produite de façon endogène par la peau de type caucasien après exposition solaire est bien définie. La concentration en vitamine D atteint une valeur maximale après une exposition relativement courte aux UVB (inférieure à 1 DEM, dose érythémale minimum). Une exposition prolongée conduit à une dégradation de la vitamine D en métabolites inactifs.

À titre d'exemple, pour un individu à peau claire, vivant à une latitude moyenne autour de 40° (comme en France : 47°N), une exposition au soleil de midi de 5 à 10 minutes, 2 à 3 fois par semaine, des avant-bras et du visage est suffisante pour produire, lors d'une journée ensoleillée, la vitamine D nécessaire à l'organisme. Pour les personnes à peau foncée ou par temps nuageux, 30 minutes sont nécessaires (CIRC, « Vitamine D et cancer », 2008).

4.3 CARACTÉRISTIQUES DU RAYONNEMENT DES LAMPES UV MISES À DISPOSITION DU PUBLIC EN FRANCE

En France depuis 1997, la vente et la mise à disposition du public d'appareils de bronzage utilisant des rayonnements ultraviolets sont règlementés par le décret n°97-617. Les caractéristiques des appareils de bronzage par UV artificiels sont décrites dans l'article 2 de ce décret qui reprend les spécifications de la norme internationale CEI 60335-2-27 : 1995 (3^{ème} édition) : appareils de type UV1, UV2, UV3 et UV4.

Les appareils de type UV2 et UV4 qui peuvent délivrer de fortes doses d'UVB sont strictement réservés à un usage thérapeutique (exemple : traitement du psoriasis) et ne peuvent être utilisés que sur prescription médicale et sous la responsabilité d'un médecin. Ils ne peuvent être vendus au public, ni mis à la disposition du public.

L'utilisation des appareils de type UV1 et UV3 est à visée esthétique. En France, selon le dernier recensement réalisé par la DGCCRF, le parc d'appareils UV déclarés auprès des préfectures serait composé très majoritairement d'appareils de type UV3 (plus de 80 % des 18 000 appareils recensés par la DGCCRF) (note d'information DGCCRF n°2010-195 du 25 octobre 2010, recensement des appareils de bronzage UV sur le territoire national).

Les appareils de type UV3 sont des appareils dont l'éclairement efficace est inférieur à 0,15 W/m² dans l'UVB (250-320 nm) et dans l'UVA (320-400 nm), soit un éclairement total limité à 0,3 W/m² (cf. tableau 2). Les appareils de type UV1 sont des appareils « UVA pur » à haute pression filtrée. En effet, l'éclairement efficace en UVB (250-320 nm) y est extrêmement restreint (moins de 0,0005 W/m²) tandis que celui en UVA (320-400 nm) est illimité (cf. tableau 2).

TABEAU 2. SPECTRE D'ÉMISSION DES APPAREILS UV DE LA NORME CEI 60335-2-27: 2005 (3^{ÈME} ÉDITION), PARTIE NORMATIVE 32.101 (SOURCE : NORME CEI 60335-2-27: 2005 (3^{ÈME} ÉDITION))

Appareil de type UV	Éclairement effectif W/m ²	
	250 nm < λ < 320 nm	320 nm < λ < 400 nm
1	< 0,0005	≥ 0,15
2	0,0005 à 0,15	≥ 0,15
3	< 0,15	< 0,15
4	≥ 0,15	< 0,15

λ est la longueur d'onde du rayonnement

Le décret n°97-617 précise également que pour les appareils de type UV1 et UV3, l'éclairement énergétique dans le domaine des UVB doit être inférieur à 1,5 % de l'éclairement énergétique UV total de l'appareil (article 8 du décret n°97-617).

Les appareils de type UV3 peuvent être mis librement en vente ou à disposition du public (sauf pour les mineurs), tandis que les appareils de type UV1 ne peuvent être mis librement en vente et sont réservés à un usage professionnel dans le domaine de l'esthétique ou du loisir.

Les appareils mis à disposition du public pour le bronzage par UV sont des appareils de type UV1 et UV3. Au regard de la réglementation française (décret n°97-617), ces appareils présentent les caractéristiques suivantes : limitation des UVB à 1,5 % du rayonnement UV énergétique total et limitation de l'irradiance en UVB à 0,0005 et 0,15 W/m² respectivement pour les appareils de types UV1 et UV3.

Quatre-vingt pour cent des appareils de bronzage UV disponibles en France, sont des appareils de type UV3 (éclairement efficace total UVA+UVB limité à 0,30 W/m² et éclairement efficace UVB limité à 0,15 W/m²).

4.4 SYNTHÈSE DE LA VITAMINE D PAR LES LAMPES DE BRONZAGE UV

Des études récentes ont observé un lien entre augmentation sérique de 25-(OH)-D3 et expositions répétées aux lampes de bronzage par UV (lampes limitées ou non à 1,5 % d'UVB) (Koutkia, Lu, *et al.*, 2001; Tangpricha, Turner, *et al.*, 2004; Holick, Chen, *et al.*, 2007; Porojnicu, Bruland, *et al.*, 2008; Thieden, Jorgensen, *et al.*, 2008; Moan, Lagunova *et al.*, 2009). Parmi les 6 publications étudiées, 5 déclarent des conflits d'intérêt (Koutkia, Lu, *et al.*, 2001; Tangpricha, Turner, *et al.*, 2004; Holick, Chen, *et al.*, 2007; Porojnicu, Bruland, *et al.*, 2008; Moan, Lagunova, *et al.*, 2009) en particulier, le financement partiel de l'étude ou d'un des auteurs par l'« UV foundation » ou par l'European Sunlight Association (ESA).

Dans ce contexte, l'article publié par E.Thieden, *et al.*, (Thieden, *et al.*, 2008), qui ne mentionne aucun conflit d'intérêt, a été plus particulièrement étudié.

Dans cet article publié en 2008, les auteurs ont recherché si l'utilisation d'appareils de bronzage artificiels émettant principalement des UVA (limités à 0,5 % et 1,4 % en UVB) pouvait induire l'augmentation sérique de 25(OH)D. Une étude randomisée a été effectuée sur 41 femmes en bonne santé de type caucasien dont 20 ont été exposées à des lampes émettant 99,5 % d'UVA et 0,5 % d'UVB et 21 femmes n'ont reçu aucune exposition (contrôle). Quatorze femmes issues du groupe contrôle ont ensuite été exposées à des lampes émettant 98,6 % UVA et 1,4 % UVB. Quatre séances de 6 minutes ont été effectuées à J0, J2, J4 et J7 et 4 séances de 12 minutes à J9, J11, J14 et J16.

Les dosages sériques de 25(OH)D ont notamment été effectués à J0, J9 et J18 et ont montré :

- une augmentation de J0 à J9 de 27 nmol/L (SD 9 nmol/L, $p < 0,0001$), soit une augmentation moyenne

du taux de 58 % chez les 14 personnes ayant utilisé une lampe avec 1,4 % d'UVB ;

- une augmentation de J0 à J9 de 12 nmol/L (SD 11 nmol/L, $p = 0,0002$) soit une augmentation moyenne du taux de 25 % pour les 19 personnes ayant utilisé une lampe avec 0,5 % d'UVB (une personne ayant été exclue pour herpès labial) ;
- de J9 à J18, une augmentation non significative de 25(OH)D de 3 nmol/L (SD 9 nmol/L, $p = 0,2$) soit une augmentation moyenne du taux de 4 % dans le groupe ayant été exposé aux lampes avec 0,5 % UVB et une augmentation non significative de 0,6 nmol/L (SD 18 nmol/L, $p = 0,9$) soit une augmentation moyenne du taux de 0,9 % pour le groupe exposé à 1,4 % d'UVB ;
- aucune augmentation n'a été observée pour 6 personnes (sur les 33 exposées), pendant les périodes d'exposition aux UV artificiels.

Ainsi, l'augmentation du taux sérique de vitamine D chez les personnes exposées aux lampes dépend de la dose d'UVB émise par la source et se stabilise en plateau après les 4 premières séances de 6 minutes. Il a également été observé que les individus ayant une concentration initiale très faible en vitamine D ont des réponses plus importantes aux radiations UV.

Il est cependant à souligner que l'impact de cette étude est limité par la faible taille des échantillons considérés et les écarts types importants des résultats présentés. La production de vitamine D est effectivement très fortement influencée par de nombreux facteurs physiologiques individuels. Ainsi, aucune augmentation n'a été observée pour 6 personnes (sur les 33 exposées), pendant les périodes d'exposition aux UV artificiels, probablement du fait de prédispositions génétiques réduisant leur possibilité de synthèse de vitamine D.

L'étude de Thieden, *et al.*, publiée en 2008, met en évidence, chez un petit nombre de personnes (20 femmes exposées, 21 contrôles), qu'une répétition de sessions courtes d'expositions aux bancs solaires permet d'augmenter le niveau sérique de 25-OH-D et ce d'autant plus que le niveau d'UVB est élevé.

Néanmoins, les auteurs de cette étude concluent que l'utilisation des UV artificiels comme source de vitamine D ne peut être recommandée du fait de leurs propriétés cancérogènes à long terme et de la fréquence des effets secondaires observés à très court terme (érythèmes, éruptions cutanées...). En effet, l'augmentation des doses en UVB et du temps d'exposition a conduit à des effets secondaires aigus dans 37 % pour l'exposition à 0,5 % UVB et à 64 % des cas pour l'exposition à 1,4 % UVB). Considérant qu'un niveau suffisant de vitamine D peut être atteint par voie orale (apports alimentaires, consommation d'aliments enrichis en vitamine D et/ou supplémentation en vitamine D), les auteurs en concluent que l'utilisation de bancs solaires, cancérogènes avérés, comme source de vitamine D pour la population générale ne se justifie pas.

Les spectres d'émission des bancs solaires utilisés dans cette étude ont des caractéristiques proches des appareils de type UV3 telles que définies dans le décret n°97-617 c'est-à-dire ayant une limitation en UVB inférieure à 1,5 %. Cependant, l'irradiance effective en UVB des appareils utilisés dans l'étude dépasse la valeur réglementaire française maximale fixée à 0,15 W/m² pour un appareil de type UV3 (décret n°97-617).

Ainsi, parmi les études recensées dans cette synthèse aucune étude n'a été menée sur des appareils correspondant aux caractéristiques définies par la

réglementation française. Il n'est donc pas possible d'extrapoler les résultats présentés ci-dessus aux appareils mis à disposition du public en France.

Enfin et surtout, les données scientifiques disponibles ne permettent de tirer aucune conclusion en termes de bénéfices pour la population générale concernant l'exposition aux lampes de bronzage UV.

4.5 CONCLUSIONS DE LA RÉPONSE À LA QUESTION 4

L'exposition solaire est responsable des deux tiers de la production endogène de vitamine D par l'organisme. Lors d'une exposition au soleil, la production de vitamine D par l'organisme atteint très rapidement un plateau. Des expositions prolongées aux UV n'augmentent donc pas plus le taux de vitamine D, mais provoquent une augmentation linéaire des dommages à l'ADN des cellules exposées même pour des doses inférieures à celles déclenchant le coup de soleil. Pour un individu à peau claire, une exposition au soleil de midi, 5 à 10 minutes, 2 à 3 fois par semaine, des avant-bras et du visage, est suffisante pour produire, lors d'une journée ensoleillée, la vitamine D nécessaire à l'organisme.

Certaines études, réalisées sur un faible échantillon, établissent un lien entre production de vitamine D et expositions aux UV artificiels. Toutefois, 5 de ces 6 études analysées présentent des conflits d'intérêt. L'étude de Tieden, *et al.*, qui ne présente pas de conflit d'intérêt, met en évidence qu'une répétition de sessions courtes d'expositions aux bancs solaires permet d'augmenter le niveau sérique de 25(OH)D et ce d'autant plus que le niveau d'UVB est élevé. Néanmoins, les auteurs de cette étude concluent que l'utilisation des UV artificiels comme source de vitamine D ne peut être recommandée du fait de leurs propriétés cancérogènes à long terme et de la fréquence des effets secondaires obser-

vés à très court terme. Aucune de ces études n'observe de bénéfice pour la santé des personnes exposées aux lampes de bronzage UV.

Parmi les études recensées dans cette synthèse, aucune n'a été menée sur des appareils correspondant aux caractéristiques précises définies par la réglementation française. Les résultats présentés ci-dessus ne peuvent donc pas être transposés en l'état aux appareils mis à disposition du public en France.

Étant donné le potentiel cancérigène avéré des UV artificiels et la possibilité d'apport en vitamine D par voie orale (apports alimentaires, consommation d'aliments enrichis en vitamine D et/ou supplémentation en vitamine D), l'utilisation de bancs solaires comme source de vitamine D pour la population générale ne peut se justifier.

BIBLIOGRAPHIE

- CIRC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon, 25 November 2008.
- Gilchrist BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):570S-577S.
- Holick, M. F., T. C. Chen, *et al.* (2007). "Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story." *J Bone Miner Res* 22 Suppl 2: V28-33.
- Koutkia, P., Z. Lu, *et al.* (2001). "Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation." *Gastroenterology* 121(6): 1485-8.
- MacKenzie *et al.*, UV Radiation: Balancing Risks and Benefits, 2009
- Moan, J., Z. Lagunova, *et al.* (2009). "Sunbeds as vitamin D sources." *Photochem Photobiol* 85(6): 1474-9.
- Parisi, Alfio, Turnbull, David, Turner, Joanna (2009) Comparisons of the biologically effective spectra for erythema and pre-vitamin D3 synthesis. *International Journal of Biometeorology*, 53 (1). pp. 11-15. ISSN 0020-7128
- Porojnicu, A. C., O. S. Bruland, *et al.* (2008). "Sun beds and cod liver oil as vitamin D sources." *J Photochem Photobiol B* 91(2-3): 125-31.
- Tangpricha, V., A. Turner, *et al.* (2004). "Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density." *Am J Clin Nutr* 80(6): 1645-9.
- Thieden, E., H. L. Jorgensen, *et al.* (2008). "Sunbed radiation provokes cutaneous vitamin D synthesis in humans--a randomized controlled trial." *Photochem Photobiol* 84(6): 1487-92.
- Olds W., Lucas R. and Kimlin M. Action Spectrum for Vitamin D synthesis. <http://www.niwa.co.nz/?a=103445> (le 14 juin 2011)



5. RETOUR SUR LES PRINCIPALES CONCLUSIONS DU RAPPORT INCa 2010

Dans le contexte de cette synthèse, certains points de contexte évoqués dans le rapport INCa 2010 « Installations de bronzage UV : état des lieux des connaissances sur les risques de cancer » méritent d'être rappelés, notamment :

- l'importance de l'enjeu sanitaire lié à la forte augmentation des cancers cutanés ces cinquante dernières années (triplément de l'incidence du mélanome et doublement du nombre de décès entre 1980 et 2005) ;
- le classement des UV artificiels en cancérogènes certains pour l'homme (groupe 1) au même titre que le rayonnement solaire. Les UV (UVB mais aussi UVA) sont des génotoxiques sans effet de seuil qui produisent des altérations de l'ADN pour de faibles doses de rayonnement émis (doses inférieures à celles déclenchant le signal d'alerte qu'est le coup de soleil) ;
- l'effet cumulatif des expositions aux UV naturels et artificiels ;
- le développement de l'activité du bronzage par les UV artificiels en France ces dix dernières années qui semble s'inscrire dans une dynamique de croissance avec des perspectives d'expansion importantes. Un recensement, réalisé par la DGCCRF, estime à environ 18 000 le nombre d'appareils UV répertoriés sur le territoire national ;
- les résultats des campagnes de contrôle des appareils délivrant des UV artificiels qui font état d'une saturation du système de contrôle liée à l'augmentation

du nombre d'appareils de bronzage ces dernières années et d'une dégradation certaine de la conformité des installations, constatée à partir de 2006.

Au vu de ces éléments, la pratique d'une exposition aux UV artificiels à des fins esthétiques a été fortement déconseillée. Il est également souligné que tout en limitant les risques encourus, l'encadrement réglementaire en France ne permet pas d'éliminer le risque de cancer associé à la pratique du bronzage UV car les effets des UV sur la peau sont induits à des doses faibles, inférieures à celles provoquant le coup de soleil (effet cancérogène sans seuil).

Le rapport rappelle, en outre, la nécessité de garantir le respect des dispositions de l'article 12 du décret n°97-617 qui interdit de faire référence à un effet bénéfique pour la santé lors de promotion de séances de bronzage UV (recommandation 10). Il est également préconisé de communiquer vers le grand public sur les dangers des expositions aux UV artificiels et d'apporter des réponses scientifiques aux allégations « à visée sanitaire » diffusées par les professionnels du bronzage en cabine (recommandation 4). En effet, il est rappelé que l'exposition aux UV artificiels dans les centres de bronzage est à visée esthétique et ne peut pas s'inscrire dans le cadre d'un usage thérapeutique (articles 3 et 12 du décret n°97-617).



6. CONCLUSION GÉNÉRALE

RÉPONSE À LA QUESTION 1

L'hypothèse selon laquelle l'exposition solaire est un facteur protecteur pour le cancer du sein, de la prostate ou du côlon ne repose que sur des études de faible niveau de preuve. Des études épidémiologiques fondées sur une méthodologie solide sont nécessaires pour conforter ou infirmer cette hypothèse.

RÉPONSE À LA QUESTION 2

L'hypothèse selon laquelle l'effet protecteur des UV sur l'incidence et sur la mortalité par cancer est lié à la production de vitamine D n'est pas non plus démontrée. Le lien entre taux de vitamine D élevé et diminution du risque de cancer est observé pour le cancer colorectal (mais pas pour le cancer du côlon ou du rectum pris séparément), mais pas pour les cancers de la prostate, de la peau, de l'œsophage et de l'estomac, du rein, de l'endomètre et de l'ovaire et les lymphomes non hodgkiniens. Pour le cancer du pancréas, une augmentation significative du risque est associée, au contraire, à des taux sériques élevés de vitamine D (25(OH)D). Concernant le cancer du sein, des résultats contradictoires nécessitent une réévaluation des résultats dans leur ensemble. L'observation d'associations statistiquement significatives ne permet pas de conclure à un lien de causalité entre vitamine D et cancers. Il est nécessaire pour cela de mener des études d'intervention en supplémentation orale.

RÉPONSE À LA QUESTION 3

Des recommandations ont été établies pour limiter le risque de pathologies osseuses associées à l'état de carence en vitamine D dans le cadre d'une carence avérée ou pour certaines populations à risque de carence (nouveau-nés, femmes enceintes, enfants, personnes âgées).

Des études d'intervention, en particulier orientées vers les effets extraosseux de la vitamine D, sont nécessaires pour préciser de nouvelles valeurs optimales recommandées pour la population générale. La réévaluation des seuils de vitamine D ne pourrait, en aucun cas, conduire à recommander la pratique du bronzage par UV artificiels dont l'utilisation, à visée esthétique, présente un risque cancérigène avéré sur la peau.

RÉPONSE À LA QUESTION 4

Selon certaines études, réalisées sur un faible échantillon de personnes exposées à des lampes de bronzage mises à disposition du public, une augmentation du taux sérique de vitamine D est observée après expositions répétées aux UV artificiels. Ces études présentent des biais méthodologiques et des conflits d'intérêt (5 études sur 6). Elles ne montrent en outre aucun effet bénéfique sanitaire apporté par de telles expositions.

Enfin, aucune des études recensées n'a été menée à partir d'appareils correspondant aux caractéristiques strictement définies par la réglementation française (limitation en UVB à 1,5 % du rayonnement UV énergétique total et limitation de l'irradiance en UVB à 0,15 W/m² pour les appareils de type UV3).

Il est rappelé que les lampes de bronzage ont un effet cancérigène avéré sur la peau (CIRC 2009) et que la réglementation française ne permet pas d'éliminer ce risque. Leur utilisation est donc fortement déconseillée (rapport INCa 2010).

D'autre part, une production efficace de vitamine D par voie cutanée, est réalisée à partir d'expositions

solaires courtes (5 à 10 minutes, 2 à 3 fois par semaine, des avant-bras et du visage pour un individu à peau claire). Ces expositions courtes et répétées ne vont pas à l'encontre des messages de prévention qui visent à lutter contre les expositions dangereuses aux UV (12-16 heures, enfants, expositions prolongées sans protection) pour faire diminuer l'incidence du mélanome cutané responsable, selon les estimations de l'InVS, de 1 570 décès en 2010 et dont l'incidence a plus que triplé entre 1980 et 2005.

En conclusion, l'hypothèse selon laquelle les expositions aux UV seraient un facteur de protection contre

certaines cancers repose sur des éléments scientifiques dont le niveau de preuve est limité. Cet argument qui vise à justifier, de façon indirecte, un intérêt sanitaire des expositions à visée esthétique aux UV artificiels est contraire aux dispositions du décret n°97-617 qui encadre, en France, la mise à disposition de ces appareils (cf. article 12 du décret).

En l'état actuel des connaissances scientifiques, le rapport bénéfice/risque des expositions répétées aux UV artificiels délivrés par les appareils de bronzage UV ne peut donc être que négatif et en défaveur des UV artificiels.



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation: Institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren: 185 512 777
Impression: LA GALIOTE PRENANT
Illustrations: DR

DÉPOT LÉGAL NOVEMBRE 2011

Pour plus d'informations

www.e-cancer.fr

Toutes les informations
sur le Plan cancer 2009-2013

www.plan-cancer.gouv.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr