

LES ACTIVITÉS ANTI-CANCÉREUSES DE LA VITAMINE D :

les observations, les doutes et les certitudes

C. CASTRONOVO (1), V. CASTRONOVO (2), A. NIKKELS (3), O. PEULEN (4)

RÉSUMÉ : Si l'importance de la vitamine D pour l'homéostasie du statut phosphocalcique et du tissu osseux est unanimement reconnue, les propriétés récemment identifiées, notamment anticancéreuses, sont le sujet d'un débat non encore complètement résolu. En fait, ce ne sont pas tant les propriétés nouvellement attribuées à la vitamine D qui sont discutées, mais bien les concentrations optimales auxquelles elle exerce ses effets. La difficulté de déterminer des normes est rendue d'autant plus complexe qu'il existe un polymorphisme du gène codant pour le récepteur de cette vitamine. Le pool corporel en cette molécule dépend principalement de sa synthèse, mais aussi de sa consommation. Aujourd'hui, il est estimé qu'un milliard de personnes souffrent d'une carence en vitamine D. Les multiples études épidémiologiques s'intéressant à la relation entre les taux sériques de vitamine D et le cancer suggèrent une relation entre des taux bas et le risque de développer certains cancers. De nombreuses études montrent, au niveau de lignées malignes, que cette vitamine exerce des activités anti-cancéreuses. Cette revue tente de faire le point sur les connaissances actuelles en matière de vitamine D et, en particulier, sur l'intérêt potentiel de cette molécule dans la prévention, voire la prise en charge thérapeutique de certains cancers.

MOTS-CLÉS : Vitamine D - Calcitriol - Calcidiol - Cancer

VITAMIN D ANTI-CANCER ACTIVITIES :
OBSERVATIONS, DOUBTS AND CERTAINTIES

SUMMARY : The importance of vitamin D in bone and phosphocalcic status is well recognized by the scientific and medical communities; however, recently identified properties of this cholesterol derived molecule, such as immunomodulator and anticancer activities, are yet discussed. Actually, the debate is not so much about the new vitamin D properties, but rather about the optimal concentration required to reach these properties. The difficulty in determining the norms is rendered even more complex by the existence of a vitamin D receptor gene polymorphism. The body pool of this vitamin depends essentially on its endogenous synthesis, but also on its dietary intakes. Many epidemiological studies interested in Vitamin D serum level and cancer suggest a relation between low Vitamin D level and cancer risk, especially in breast and colon adenocarcinomas. In vitro, many studies showed, in different human and animal malignant cell lines, that this molecule exerts anticancer activities: it induces apoptosis and cell differentiation as well as it inhibits proliferation and angiogenesis. This review tries to update the current knowledge on vitamin D and, more particularly, the potential interest of this molecule in cancer prevention and management.

KEYWORDS : Vitamin D - Calcitriol - Calcidiol - Cancer

INTRODUCTION

L'augmentation exponentielle récente du nombre de publications traitant de la vitamine D reflète un regain certain de l'intérêt que la communauté scientifique porte à cette molécule (figure 1). La vitamine D peut prétendre à un rôle de première importance dans le paysage scientifique. Les rôles immunomodulateurs et anticancéreux qui lui ont été récemment attribués ne sont sans doute pas étrangers à cet engouement pour cette vieille vitamine aux activités pléiotropiques.

Une vitamine se définit comme une « substance organique nécessaire en faible quantité au métabolisme d'un organisme vivant et ne pouvant être synthétisée en quantité suffisante par cet organisme ». Vu sous cet angle, l'appellation de vitamine est discutable puisque, contraire-

ment aux autres vitamines, la synthèse endogène de la vitamine D représente normalement la source majeure et l'apport alimentaire est considéré comme mineur. Son métabolisme, tout comme son mode d'action, l'apparente davantage à une hormone stéroïdienne, ce qui lui vaut d'être qualifiée aujourd'hui d'hormone.

Le stock de vitamine D est donc déterminé par deux types d'apport dont le principal est la synthèse endogène (figure 2) qui résulte de la conversion, sous l'action des UVB (290-315 nm), de la pro-vitamine D3 (7-déhydrocholestérol) en pré-vitamine D3 par les kératinocytes de la peau. Cette dernière est spontanément convertie par isomérisation en vitamine D3 (cholécalférol). L'apport exogène provient, quant à lui, de l'absorption de la vitamine D contenue dans le régime alimentaire, que ce soit sous forme de cholécalférol (D3) d'origine animale, ou sous forme d'ergocalciférol (D2) d'origine végétale. Quelle que soit leur source, les vitamines D2 et D3 sont biologiquement inertes et doivent subir deux hydroxylations pour être activées. Pour ce faire, ces molécules rejoignent le flux sanguin en se liant à des protéines de transport et sont acheminées jusqu'au foie. Là, sous l'action de

(1) Assistante, (3) Professeur, Université de Liège. Chef de Service, Service de Dermatologie, CHU de Liège, Belgique.

(2) Professeur Ordinaire, (4) Professeur Adjoint, Laboratoire de Recherche sur les Métastases, Giga-cancer, Université de Liège, Belgique.

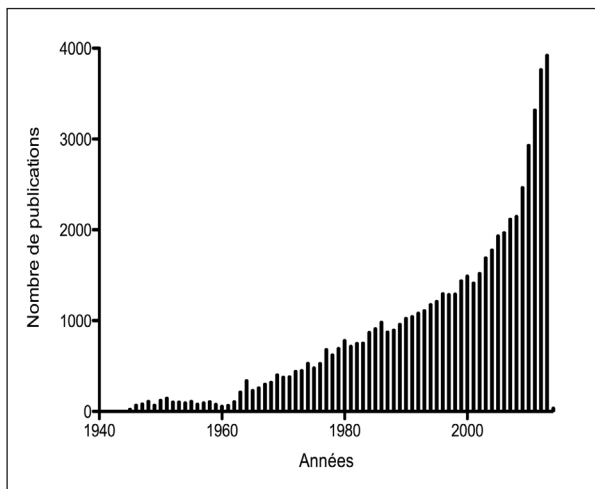


Figure 1. Evolution de 1940 à nos jours du nombre de publications indexées dans Pubmed et consacrées à la vitamine D (au total plus de 62.200 articles).

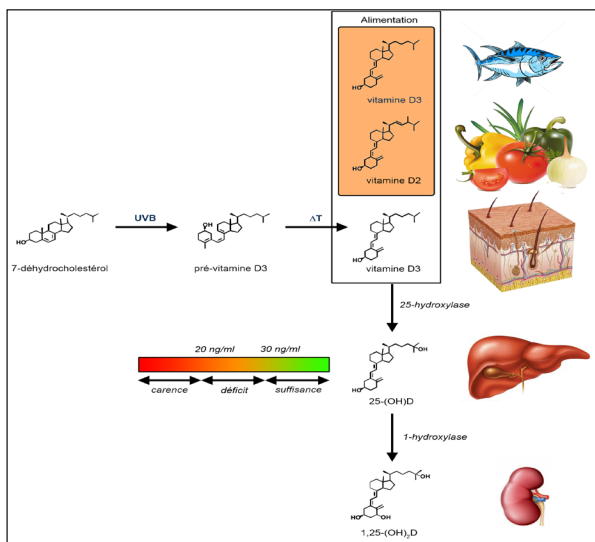


Figure 2. Illustration de la voie de synthèse endogène de la vitamine D.

la 25-hydroxylase hépatique, elles sont transformées en 25-hydroxychoolécalciférol [25(OH)D ou calcidiol] qui constitue le métabolite circulant principal. Celui-ci est hydroxylé au niveau du rein par la 1-hydroxylase (1-OHase) en 1,25-dihydroxychoolécalciférol [1,25(OH)₂D ou calcitriol], forme biologiquement active de la vitamine D.

EPIDÉMIOLOGIE DU DÉFICIT EN VITAMINE D

Bien que l'action biologique de la vitamine D dépende de sa forme doublement hydroxylée, la grande majorité des études épidémiologiques se base sur des mesures des taux sériques de la 25(OH)D. Cette réalité s'explique surtout

par des considérations d'ordre technique, le calcitriol ayant une demi-vie courte de l'ordre de 4-6 heures, mais aussi par des limitations propres à la régulation de la synthèse de la 1,25(OH)₂D. En effet, en cas d'insuffisance en vitamine D, l'absorption intestinale de calcium est diminuée, entraînant ainsi une baisse de la calcémie ionisée sérique et une hyperparathormonémie réactionnelle. Or, la parathormone (PTH) stimule indirectement la synthèse de 1,25(OH)₂D en induisant l'expression du gène codant la 1-OHase. Ainsi, en cas de déficit en vitamine D, la concentration en 1,25(OH)₂D tend à être compensée et, seul, le dosage de la 25(OH)D permet d'apprécier les stocks réels de l'organisme. La 25(OH)D est donc la forme circulante de vitamine D dosée classiquement pour évaluer le statut en vitamine D et dépister les états déficitaires.

A ce jour, il n'existe pas de consensus définitif concernant des normes pour les taux de vitamine D, ni aucune définition précise de la notion d'insuffisance. Cependant, le seuil de 30 ng/ml (75 nM) est souvent considéré comme la cible à atteindre pour pouvoir garantir une homéostasie optimale de l'équilibre phosphocalcique. En effet, en dessous de cette valeur, la sécrétion d'hormone parathyroïdienne est stimulée. Les valeurs limites les plus fréquemment retenues déterminent trois statuts : suffisance en vitamine D (> ou = 30 ng/ml), déficit en vitamine D (21-29 ng/ml) et carence en vitamine D (= ou < 20 ng/ml) (1).

Tenant compte de ces considérations, on estime qu'environ un milliard de personnes souffrent d'une carence en vitamine D à travers le monde. Les causes de l'hypovitaminose D sont multiples, mais l'origine principale reste un défaut de production de cholécalciférol lié à un âge avancé, à un phototype foncé ou à une exposition solaire insuffisante.

LES RELATIONS ENTRE CARENCE EN VITAMINE D ET CANCERS

De nombreuses études épidémiologiques ont constaté une association significative entre les taux sériques de 25(OH)D bas et le développement de certains cancers.

L'hypothèse d'une relation potentielle entre la vitamine D et le cancer a d'abord été suggérée par des observations géographiques (2). Ainsi, aux Etats-Unis, un gradient nord-sud de la mortalité liée au cancer du côlon a été identifié, la mortalité déclinant en se rapprochant des latitudes plus méridionales. Les faibles

taux de vitamine D, attribués à une plus faible exposition aux UVB, étaient corrélés aux taux plus élevés de cancers au Nord. Depuis lors, de nombreuses études ont examiné l'existence d'une association potentielle entre vitamine D et cancer colorectal et ont confirmé une relation inverse entre le taux de 25(OH)D et l'incidence ou le risque de ce type de cancer (tableau I) (2).

Dans les pays occidentaux, le cancer du sein représente l'un des cancers les plus fréquents chez la femme (1). Une méta-analyse récente résumant neuf études portant sur l'association entre les taux sériques de 25(OH)D et l'incidence des cancers mammaires montre des résultats ambigus (5). En effet, si les études mesurant les taux sériques de 25(OH)D après le diagnostic de cancer soutiennent l'hypothèse d'une corrélation inverse entre le taux sérique de vitamine D et la néoplasie mammaire, l'association entre ce même taux sérique mesuré des années avant le diagnostic et le risque de cancer du sein reste à déterminer.

Chez l'homme, le cancer de la prostate représente l'un des cancers les plus courants et ses mécanismes étiologiques restent mal définis (1). En 2011, le résumé de 11 études longitudinales analysant le lien entre taux sérique de

25(OH)D et incidence de cancer prostatique ne montrait pas d'évidence pour une association entre le taux sérique de vitamine D et le risque de néoplasie de la prostate (8). Plus récemment, l'équipe de Xu a mis en évidence, pour la première fois, une relation positive significative entre des taux élevés de 25(OH)D et un risque augmenté de cancer de la prostate (10).

En ce qui concerne les tumeurs cutanées, le rôle protecteur de la vitamine D est d'autant plus débattu que le spectre solaire responsable de sa photosynthèse (UVB) est aussi le facteur de risque environnemental le plus significatif dans la carcinogenèse cutanée (11). De manière générale, on compte trois types principaux de cancers cutanés : les carcinomes spinocellulaires, les carcinomes basocellulaires et les mélanomes malins. Des données épidémiologiques et de laboratoire ont montré de manière convaincante que les brûlures cutanées liées aux UV sont impliquées dans la pathogenèse de ces différentes lésions. Il est aujourd'hui admis que l'exposition solaire chronique est le facteur étiologique le plus significatif dans la genèse des carcinomes cutanés, de par les altérations tissulaires et génomiques, le stress oxydant et les actions pro-inflammatoires qu'elle induit.

TABLEAU I. EXEMPLES DE MÉTA-ANALYSES S'INTÉRESSANT AUX RELATIONS DE LA VITAMINE D AVEC DIFFÉRENTS TYPES DE CANCERS

| Type de cancer | Nombre d'articles (paramètre étudié) | Résultats | Références |
|----------------|--|--|------------|
| Colorectal | 8 (25(OH)D sérique) | Relation inverse entre le taux sérique de 25(OH)D et le risque de cancer colorectal. | (2) |
| Colorectal | 8 (25(OH)D sérique) | Relation inverse entre le taux sérique de 25(OH)D et le risque de cancer colorectal. | (3) |
| Colorectal | 9 (25(OH)D sérique) 9 (apports en vitamine D) | Relation inverse entre l'apport en vitamine D et le taux sérique de 25(OH)D et le risque de cancer colorectal. | (4) |
| Sein | 9 (25(OH)D sérique) | Pas de relation inverse significative entre le taux de 25(OH)D et le risque du cancer du sein lorsque le dosage est réalisé plusieurs années avant le diagnostic mais bien lorsqu'il est réalisé immédiatement après diagnostic. | (5) |
| Sein | 14 (25(OH)D sérique) | Relation inverse significative entre le taux sérique de 25(OH)D et le risque de cancer du sein | (6) |
| Sein | 30 (25(OH)D sérique et apports en vitamine D) | Faible association entre un statut vitaminique D élevé et un faible risque de cancer du sein. Forte association entre un statut vitaminique D élevé et un meilleur pronostic après un cancer du sein. | (7) |
| Prostate | 11 (25(OH)D sérique) | Pas d'association entre le taux sérique de 25(OH)D et l'incidence du cancer de la prostate. | (8) |
| Prostate | 25 (25(OH)D sérique et apports en vitamine D) | Peu d'évidence d'un rôle majeur de la vitamine D dans la prévention et la progression du cancer de la prostate. | (9) |
| Prostate | 21 (25(OH)D sérique) | Association positive significative entre des taux sériques élevés de 25(OH)D et le risque de cancer de la prostate. | (10) |

En ce qui concerne le mélanome malin, c'est une courte exposition, mais intense, surtout durant l'enfance, qui semble être incriminée. De manière intéressante, la 1,25(OH)₂D intervient dans la régulation de fonctions cellulaires importantes dont la croissance cellulaire et l'apoptose des kératinocytes humains (12). De par ses effets antioxydants, cytoprotecteurs et immunomodulateurs dans la peau, la vitamine D protège les kératinocytes humains des dommages cellulaires induits par les UVB. Il a d'ailleurs été montré que le calcitriol est capable, *in vitro*, de promouvoir l'apoptose et d'inhiber la prolifération de cellules mélanocytaires humaines (12). Bien que l'ensemble des données disponibles à ce jour ne permettent pas de tirer de conclusions franches, différentes études suggèrent un rôle protecteur de la vitamine D dans le mélanome (13). D'ailleurs, une réduction significative du risque de récurrence chez des patients atteints de mélanome et supplémentés en vitamine D par rapport aux patients non traités a été démontrée, la fréquence des rechutes étant réduite avec une concentration sérique en 25(OH)D > 60 nM (1).

LE RÉCEPTEUR À LA VITAMINE D (VDR), UN MEMBRE DE LA SUPERFAMILLE DES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

La majorité des effets biologiques de la 1,25(OH)₂D est assurée via le VDR, récepteur à haute affinité qui agit comme un facteur de transcription activé par son ligand.

La 1,25(OH)₂D se lie avec une haute affinité au VDR et forme un hétérodimère avec le récepteur X aux rétinoïdes (RXR) (14). Le complexe 1,25(OH)₂D-VDR-RXR est alors capable de reconnaître des séquences particulières du génome appelées «éléments de réponse à la vitamine D» (Vitamin D Response Element, VDRE), situées dans la région promotrice de nombreux gènes. Le VDR peut ainsi réguler directement, positivement ou négativement, la transcription de ces gènes.

L'expression du VDR a été largement étudiée et identifiée dans de nombreux tissus (1). Cette expression apparemment ubiquitaire du VDR permet d'expliquer les effets pluritissulaires de la vitamine D. De plus, il a été démontré que les cellules malignes, aussi bien que les cellules bénignes, expriment le VDR, les rendant ainsi sensibles à l'action de la vitamine D.

Par ailleurs, la notion de polymorphisme génétique du VDR et son rôle dans différentes pathologies est de plus en plus étudié. Le polymorphisme génétique désigne, dans une popu-

lation donnée, les variations de la séquence nucléotidique de l'ADN dans un gène. On dira alors que ce gène existe sous forme de plusieurs allèles. Ces polymorphismes peuvent survenir sur des séquences noncodantes du gène n'entraînant pas de modifications de la structure primaire de la protéine, mais bien des variations du niveau de l'expression du gène (ou de la stabilité de l'ARN messager) et, donc, des variations de l'abondance de la protéine. Ils peuvent également concerner des séquences codantes de l'ADN, susceptibles de conduire à des changements de la structure de la protéine. Les activités de la vitamine D étant médiées par son récepteur, on peut concevoir que, si la séquence des nucléotides du gène du VDR varie d'une personne à l'autre, les produits tributaires de ce gène pourraient aussi varier d'un individu à un autre et expliquer les variations interindividuelles de la réponse à la vitamine D. Naves et coll. ont montré que, pour une même concentration de calcitriol, des ostéoblastes mis en culture secrètent plus ou moins d'ostéocalcine selon le génotype du VDR (15). Ceci illustre l'impact du polymorphisme nucléotidique du VDR sur la sensibilité à la vitamine D et l'existence d'une individualité métabolique.

VITAMINE D ET CANCER : UNE THÉRAPIE, UNE PRÉVENTION, LES DEUX ...

Le cancer est une pathologie complexe et hétérogène qui se caractérise, notamment, par l'accumulation de mutations au sein des gènes codants des acteurs majeurs dans la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose, la migration cellulaire et la réparation de l'ADN. Le rôle de la vitamine D ou de ses métabolites dans l'inhibition d'une ou plusieurs de ces différentes étapes est suggéré par l'ensemble des études épidémiologiques qui tendent à associer un faible taux de vitamine D à un risque accru de certains cancers.

A côté de ces évidences épidémiologiques, les données issues d'études *in vitro* réalisées sur des cultures de cellules malignes de différentes origines révèlent une action antiproliférative du calcitriol (1). Ce phénomène a été reporté pour la première fois sur des cellules de mélanome, puis sur des cellules tumorales coliques, mammaires et prostatiques (16).

Le calcitriol inhibe la prolifération de nombreuses cellules malignes en induisant l'arrêt du cycle cellulaire. Il contrôle également la croissance cellulaire en modulant l'expression et l'activité de facteurs de croissance clés des cellules cancéreuses (17).

Dans de nombreuses lignées néoplasiques, la vitamine D induit également une différenciation cellulaire, aboutissant à des cellules phénotypiquement moins agressives (18).

En plus des ses effets antiprolifératifs, la vitamine D exerce des actions anti-tumorales en régulant l'abondance d'éléments clés dans le contrôle de l'apoptose. Elle réprime l'expression de protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-2 ou induit l'expression de protéines pro-apoptotiques telles que Bax. Dans certaines cellules, le calcitriol peut aussi induire l'apoptose en induisant directement la cascade d'activation des caspases (19).

Le calcitriol réduit également le potentiel invasif et métastatique de nombreuses cellules malignes en inhibant le processus d'angiogenèse et en régulant l'expression de molécules telles que le système activateur du plasminogène, la MMP9 et la E-cadhérine (19).

A côté des critères bien connus qu'une cellule doit acquérir pour devenir cancéreuse, les interactions entre les cellules cancéreuses et précancéreuses avec leur microenvironnement, au cours des différentes étapes de l'évolution de la pathologie, sont primordiales. En effet, l'environnement péri-tumoral peut être permissif ou non pour la cellule cancéreuse. L'inflammation chronique en est un exemple puisqu'elle est considérée comme un facteur de risque de cancer (20). De récentes recherches suggèrent que la vitamine D jouerait également un rôle bénéfique dans différents cancers par des propriétés anti-inflammatoires visant l'expression d'enzymes responsables de la synthèse et de l'action biologique de la prostaglandine E2 (PGE2) et des cytokines pro-inflammatoires (19). Le calcitriol inhibe également l'activation et la voie de signalisation du NF- κ B largement impliqué dans les réponses inflammatoires et immunes, ainsi que dans la prolifération cellulaire (21).

LA VITAMINE D AU FIL DU PROCESSUS CANCÉREUX

Bien que l'attention soit majoritairement focalisée sur l'impact de la vitamine D dans le développement du cancer, il est également important de comprendre l'impact que le cancer a sur l'action de la vitamine D. En effet, il a été mis en évidence que l'abondance du VDR décline au fur et à mesure que la tumeur colique se différencie, suggérant que le cancer du côlon est capable de moduler la sensibilité de la tumeur aux actions de la 1,25(OH)₂D en diminuant l'expression de son récepteur. L'autre moyen par lequel le cancer peut également influencer les effets de la vitamine D est en interférant avec son métabo-

lisme. Il a d'ailleurs été montré que l'expression de la 1-hydroxylase se perd tandis que le cancer progresse, indiquant une réduction de la capacité de la tumeur à produire localement la 1,25(OH)₂D (1,22). Il a également été suggéré que l'enzyme responsable de la dégradation de la vitamine D, la 24-hydroxylase, est influencée par le cancer. Cette enzyme est présente dans le noyau de cellules normales, mais voit son abondance accrue dans les polypes et sa localisation intracellulaire modifiée du nucléoplasme au cytoplasme des cellules coliques cancéreuses et métastatiques. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que la concentration en 1,25(OH)₂D est négativement régulée dans le cadre de la progression tumorale (22).

VITAMINE D EN PRATIQUE : QUI DOSER ? COMMENT TRAITER ?

Le dosage de la 25-OH-vitamine D doit être effectué chez les sujets à risque de présenter une carence ou une insuffisance en vitamine D, à savoir les personnes âgées (en particulier, si elles sont institutionnalisées), les personnes chez qui l'exposition solaire est quasi nulle et ce, quel qu'en soit le motif, les patients présentant de l'ostéoporose, les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde,...), les patients prenant des médicaments inducteurs d'ostéoporose (corticothérapie au long cours, anticonvulsivants, héparines au long cours,...), les patients obèses ou encore les patients présentant une pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance et la carence (hémopathie, néphropathie, diabète, insuffisance cardiaque, maladies auto-immunes, cancers,...).

Une fois l'insuffisance ou la carence en vitamine D diagnostiquée, un traitement d'attaque est recommandé afin de ramener le taux de 25(OH) D au dessus de la valeur cible de 30 ng/ml. Un taux de 25(OH)D en deçà de 10 ng/ml pourra être corrigé par 4 prises de 100.000 UI, espacées de 15 jours. Des valeurs entre 10 et 20 ng/ml pourront être traitées par 3 prises de 100.000 UI, espacées de 15 jours. Finalement, les valeurs de vitamine D entre 20 et 30 ng/ml seront ramenées à des concentrations suffisantes avec 2 prises de 100.000 UI à 15 jours d'intervalles. Rappelons que la vitamine D est une vitamine liposoluble et que, pour optimiser son absorption, il est préférable de la prendre avec le repas le plus gras de la journée.

Trois mois après le traitement d'attaque, il est recommandé de s'assurer de la bonne résorption de la molécule par une biologie de contrôle. En cas d'atteinte de l'objectif, la valeur cible est maintenue par l'instauration d'un traitement d'entretien

qui, idéalement, doit fournir une dose moyenne de 800 à 1.200 UI/j. Cette supplémentation peut être administrée selon des schémas variables, que ce soit de façon quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle (23).

De plus, la 1,25(OH)₂D ayant un effet de rétrocontrôle négatif sur la production de PTH, le dosage sérique du couple 25(OH)D et PTH permet d'être plus complet en termes d'évaluation fonctionnelle de la 1,25(OH)₂D (23).

CONCLUSION

La vitamine D ne peut plus être considérée aujourd'hui comme une molécule dont l'activité principale se limite au contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et du métabolisme osseux. Parmi les activités récemment proposées pour la vitamine D, son rôle potentiel protecteur contre le développement et la progression de certains cancers est certainement celui qui suscite le plus d'intérêt, mais aussi de débats. Ce qui semble acquis, c'est une corrélation positive entre une carence en vitamine D et le risque général de cancer, justifiant l'intérêt de dépister et de traiter les insuffisances et carences en vitamine D. La relation spécifique de la vitamine D avec chaque type de néoplasie reste à déterminer dans le futur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, et al.— Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol*, 2012, **3**, 58.
2. Yin L, Grandi N, Raum E, et al.— Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, **30**, 113-125.
3. Lee JE, Li H, Chan AT, et al.— Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res*, 2011, **4**, 735-743.
4. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al.— Association between vitamin D and risk of colorectal cancer : a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 3775-3782.
5. Yin L, Grandi N, Raum E, et al.— Meta-analysis : serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 2196-2205.
6. Wang D, Vélez De-La-Paz OI, Zhai JX, et al.— Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk : A meta-analysis of prospective studies. *Tumour Biol*, 2013, **34**, 3509-3517.
7. Kim Y, Je Y.— Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality : a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2014, **110**, 2772-2784.
8. Yin L, Raum E, Haug U, et al.— Meta-analysis of longitudinal studies: Serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol*, 2009, **33**, 435-445.
9. Gilbert R, Metcalfe C, Fraser WD, et al.— Associations of circulating 25-hydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage and grade. *Int J Cancer*, 2012, **131**, 1187-1196.
10. Xu Y, Shao X, Yao Y, et al.— Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk : new findings from an updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, **140**, 1465-1477.
11. Reichrath J, Nürnberg B.— Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development : the Janus faces of solar UV-radiation. *Dermatoendocrinol*, 2009, **1**, 253-261.
12. Tang JY, Fu T, Lau C, et al.— Vitamin D in cutaneous carcinogenesis : part II. *J Am Acad Dermatol*, 2012, **67**, 817.
13. Field S, Newton-Bishop JA.— Melanoma and vitamin D. *Mol Oncol*, 2011, **5**, 197-214.
14. Cheskis B, Lemon BD, Uskokovic M, et al.— Vitamin D₃-retinoid X receptor dimerization, DNA binding, and transactivation are differentially affected by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Endocrinol*, 1995, **9**, 1814-1824.
15. Naves M, Alvarez-Hernández D, Fernández-Martín JL, et al.— Effect of VDR gene polymorphisms on osteocalcin secretion in calcitriol-stimulated human osteoblasts. *Kidney Int Suppl*, 2003, **63**, S23-S27.
16. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al.— The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*, 2014, **14**, 342-358.
17. Boyle BJ, Zhao XY, Cohen P, et al.— Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ growth inhibition in the LNCaP prostate cancer cell line through p21/WAF1. *J Urol*, 2001, **165**, 1319-1324.
18. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS.— Vitamin D signaling pathways in cancer : potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 2007, **7**, 684-700.
19. Krishnan AV, Feldman D.— Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, **51**, 311-336.
20. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al.— Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, **454**, 436-444.
21. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, et al.— The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012, **38**, 161-178.
22. Fleet JC.— Molecular actions of vitamin D contributing to cancer prevention. *Mol Aspects Med*, 2008, **29**, 388-396.
23. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al.— La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med*, 2011, **40**, 673-682.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr O. Peulen, Laboratoire de Recherche sur les Métastases, Institut de Pathologie B23, 4000 Liège, Belgique. Email : olivier.peulen@ulg.ac.be