

# Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

## AUTEURS :

G. Caetano, D. Léger, Université Paris Descartes. Assistance publique-Hopitaux de Paris, Centre du sommeil et de la vigilance et service des pathologies professionnelles et environnementales, Hôtel-Dieu, Paris.

## EN RÉSUMÉ

L'exposition professionnelle au travail de nuit, fixe ou posté, entraînant des perturbations de l'horloge biologique et des rythmes circadiens, a été associée dans plusieurs études à un risque accru de cancer du sein chez les femmes. Néanmoins, la qualité méthodologique des études épidémiologiques fait parfois défaut et le débat scientifique reste toujours d'actualité concernant cette association statistique, sa grandeur, les conséquences en termes de morbidité-mortalité, les recommandations pratiques de surveillance médicale et les préconisations pour la prévention des risques professionnels. La plausibilité biologique de ce risque et les voies physiopathologiques ont été de mieux en mieux élucidées. Cette revue de la littérature fait le point des connaissances sur le sujet et propose une analyse dans la perspective de la santé au travail.

## MOTS CLÉS

Cancer / Travail de nuit / Travail posté / Horaire atypique / Organisation du travail / Recommandation



© Fabrice Dimier pour l'INRS

## LA CANCÉROGÉNÉCITÉ DU TRAVAIL DE NUIT : ÉVOLUTION HISTORIQUE

La possibilité d'une association entre le travail de nuit et le cancer du sein a commencé à être discutée de façon indirecte à la fin des années quatre-vingt. L'hypothèse formulée était que l'exposition à la lumière artificielle la nuit pourrait être associée à un risque augmenté de cancer du sein dans les pays industrialisés et à une augmentation de son incidence et mortalité dans les pays en voie de développement [1]. Une réduction de la fonction de

la glande pinéale, libérant moins de mélatonine, serait responsable d'une augmentation des niveaux d'œstrogènes en circulation qui, à leur tour, stimuleraient la prolifération du tissu mammaire. Par ailleurs, le rythme circadien des hormones pourrait avoir un rôle dans la genèse du cancer du sein. Sans mentionner le cas particulier des horaires de travail atypiques, cette hypothèse a permis à la communauté scientifique de se demander si l'absence chronique de « nuits dans l'obscurité » chez les femmes travaillant de nuit ne pourrait pas les placer dans une situation plus à risque de développer un cancer du

## Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

sein. Des études animales de plus en plus convaincantes sont venues appuyer cette théorie [2], qui a aussi été confortée par des études chez les femmes aveugles, qui présentaient un taux plus faible de cancers du sein [3].

En 2007, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le travail posté qui induit la perturbation des rythmes circadiens comme un « cancérigène probable » (groupe 2A). Cette conclusion était basée sur des preuves jugées suffisantes issues d'études d'expérimentation animale sur la cancérigénicité de l'exposition à la lumière pendant la nuit biologique<sup>1</sup>. Les éléments de preuve des études chez l'homme (huit études) sur le travail posté incluant le travail de nuit, étaient jugés limités [4].

En 2008, le Danemark a été le premier pays où des travailleuses de nuit atteintes d'un cancer du sein ont été indemnisées. La pathologie a été liée à l'exposition professionnelle au travail de nuit dans 38 des 75 cas soumis au Comité des maladies professionnelles. Les cas ayant obtenu une compensation concernaient des femmes qui travaillaient généralement au moins une nuit par semaine pendant au moins 20 à 30 ans et où il n'y avait « aucun autre facteur significatif pouvant expliquer le développement du cancer du sein » [5]. Le cancer du sein associé à l'exposition au travail posté et/ou de nuit n'a pas été intégré dans les tableaux des maladies professionnelles danois, les dossiers étant évalués individuellement.

En 2016, une expertise collective de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a évalué les risques sanitaires liés au travail de nuit. Les experts concluent qu'il existe des

éléments en faveur d'un excès de risque de cancer du sein associé au travail de nuit, avec des éléments de preuve limités dans les études cliniques et épidémiologiques. Les données expérimentales ont été considérées suffisantes. Les experts ont conclu à un « effet probable » du travail de nuit sur le risque de cancer [6]. L'analyse critique des données de la littérature faite par les experts de l'ANSES porte sur des études publiées entre janvier 2010 et décembre 2014 (incluant des études parues jusqu'en juin 2015). Au total, vingt-quatre études épidémiologiques ont été retenues pour l'évaluation de l'effet du travail de nuit sur le cancer du sein : huit études de cohorte prospectives et seize études cas-témoins, dont sept nichées dans des cohortes. Cinq méta-analyses ont aussi été considérées.

D'autres organismes se sont prononcés sur la question. En 2012, la Maison des représentants de l'association médicale américaine (*American Medical Association House of Delegates*) a conclu que la perturbation circadienne comporte des effets cancérigènes potentiels, notamment sur le cancer du sein, associés à la suppression de la mélatonine. Dans ce rapport, les experts citaient des études de laboratoire sur le rôle de la mélatonine comme anti-cancérigène et suppresseur tumoral. Les éléments de preuve des études épidémiologiques étaient toujours limités [7]. Tandis que le CIRC mettait l'accent sur le risque pour les travailleurs postés, les experts américains alertent sur le risque pour toute personne exposée à la lumière pendant la nuit biologique. Au Pays-Bas, le Conseil de la santé (*Health Council of the Netherlands*) considérait, dans un avis publié en octobre 2017, que la recherche n'est pas concluante concernant

le risque de cancer du sein dans le cadre de l'exposition au travail posté de nuit. Alors qu'en 2006 cet organisme avait conclu qu'il existait une association entre le travail de nuit et le cancer du sein, il considère désormais que « cette conclusion n'est plus tenable » [8].

Ainsi, le débat scientifique sur le travail de nuit et le risque de cancer du sein se poursuit, alors que les dispositions du Code du travail français relatives au suivi de l'état de santé des travailleurs et applicables au 1<sup>er</sup> janvier 2017 ont été modifiées.

En 2018-2019, il semble pertinent de faire le point des connaissances sur l'implication de l'horloge biologique et des rythmes circadiens dans le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit, puis de contextualiser les données scientifiques dans le cadre de la réalité du travail et de la santé au travail, en particulier en France. Depuis un peu plus de trois ans, des nouvelles études ont été publiées, apportant quelques éléments nouveaux au débat scientifique.

L'encadré 1 présente quelques notions principales sur le sujet.

### ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES RÉCENTES

Depuis la publication du rapport de l'ANSES, de nouvelles études épidémiologiques sur l'association entre l'exposition au travail de nuit et le risque de cancer du sein ont été publiées : quatre études de cohorte [9 à 12], dont deux sur des cohortes d'infirmières [10, 11], et une étude cas-témoins [13]. Les principaux résultats quantitatifs de ces travaux sont présentés dans le [tableau I](#) pp. 24 à 27.

D'autres études s'intéressent à certains aspects du sommeil [14] ou à l'exposition à la lumière artificielle

1. Cette notion correspond au moment où l'horloge biologique met tout en œuvre pour le sommeil. Il s'agit des horaires préférés de sommeil qui dépendent donc du chronotype et n'est pas toujours superposable à la nuit astronomique. Les horaires de la nuit biologique peuvent être estimés à partir du questionnaire de Horne-Ostberg.

↓ Encadré 1

## ➤ TRAVAIL POSTÉ/DE NUIT ET CANCER DU SEIN : QUELQUES NOTIONS ET LEURS DÉFINITIONS

### Horloges biologiques et rythmes circadiens :

Le système circadien comporte une horloge biologique centrale et des horloges périphériques, et est organisé de façon hiérarchique pour harmoniser les fonctions physiologiques, psychologiques et comportementales selon une durée d'environ une journée terrestre. Des mécanismes moléculaires contrôlent de façon rythmique d'autres processus moléculaires, physiologiques, biochimiques et comportementaux, y compris des événements tels que le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose, l'angiogenèse et la métabolisation et détoxification des médicaments.

**Cancer du sein :** Le cancer du sein est une entité nosologique qui regroupe plusieurs phénotypes hétérogènes. Biologiquement, il ne s'agit pas d'une maladie « unique » mais le terme cancer du sein est

attribué à des profils distincts basés sur l'immunohistochimie, des tests moléculaires et génétiques.

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans l'ensemble des régions du monde. En France, pays à fort taux d'incidence au niveau européen, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme.

### Facteurs de risque de cancer du sein :

Au contraire d'autres types de cancer, il n'y a pas de consensus sur la cause primaire du cancer du sein. Des facteurs de risque dits « traditionnels » tels que des mutations génétiques primaires, l'histoire reproductive, l'histoire familiale de cancer et les antécédents de certaines lésions bénignes du sein sont déjà bien établis. Néanmoins, ils ne permettent d'expliquer qu'une partie du risque.

**Travail de nuit :** Les chercheurs ont essayé de définir le « travail de

nuit » et le « travail posté » lors d'un consensus international, en prenant en compte l'impact de l'horaire sur la physiologie circadienne : tout travail qui comprend au moins trois heures de travail entre minuit et cinq heures doit être considéré comme « travail de nuit ».

À l'échelle mondiale, on estime qu'environ 20 % de la population active des pays industrialisés est engagé dans le travail posté et/ou de nuit.

### Cadre réglementaire :

La définition légale du travail de nuit et du travailleur de nuit adoptée par chaque pays n'est pas exactement la même. En France, la définition juridique et les dispositions relatives au travail de nuit sont prévues aux articles L. 3122-1 à L. 3122-24 du Code du travail. La directive européenne de 2003 (directive 2003/88/CE) précise certains aspects de l'aménagement du temps de travail.

nocturne [15 à 22], impliqués dans le risque de cancer du sein. Elles ont l'intérêt d'explorer des hypothèses mécanistiques, mais la variable travail posté / de nuit n'est pas prise en compte et ainsi ces études ne seront pas détaillées dans cet article. De plus, quatre nouvelles méta-analyses ont aussi été publiées [9, 23 à 25].

## LES ÉTUDES EN POPULATION GÉNÉRALE

Travis et al. [9] ont analysé les données de trois études de cohorte prospectives menées au Royaume-Uni : *Million Women Study*, *EPIC-Oxford* et *UK Biobank*. L'évaluation de l'exposition au travail posté de nuit

était auto-rapportée : « *avoir déjà* » et « *n'avoir jamais* » travaillé de nuit ainsi que le nombre d'années d'exposition pour les deux premières cohortes ; pour l'*UK Biobank*, l'exposition était définie comme un « *emploi actuel incluant du travail de nuit* », sans information sur la durée de l'exposition. Le critère de jugement était l'incidence de cancer du sein (premier diagnostic de cancer du sein invasif ou décès attribué à un cancer du sein). Parmi 795 850 femmes suivies, dont 84 357 exposées au travail de nuit, 7 710 cas de cancer du sein ont été observés, dont 768 chez les travailleuses de nuit. En analyse multiple (ajustée), aucune association sta-

tistiquement significative n'a été retrouvée entre le travail de nuit et l'incidence de cancer du sein dans les trois cohortes. Les auteurs considèrent qu'une augmentation du risque relatif d'incidence de cancer du sein de seulement quelques pour cent ne peut pas être exclue. Néanmoins, ils concluent que le travail de nuit, y compris sur le long terme (20 ans ou plus), n'a que très peu ou pas d'effet sur l'incidence de cancer du sein. Ils avancent que la classification du CIRC sur le travail de nuit comme cancérigène probable pour le sein chez l'humain n'est plus justifiée. Ces cohortes sont des études à grande échelle qui n'ont pas été spécifiquement

**Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances**

↓ **Tableau I**

➤ **PRINCIPAUX RÉSULTATS QUANTITATIFS DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES RÉCENTES (depuis 2016, après la publication**

Auteur, année, pays	Définition du travail de nuit	Population étudiée et temps de suivi	Mesure de l'exposition	Mesure de l'effet
Travis 2016 Royaume-Uni [9]		3 cohortes prospectives en population générale, que des femmes ménopausées :		Cas identifiés par le registre national, premier diagnostic de cancer du sein invasif ou décès attribué à un cancer du sein (selon l' <i>International Classification of Diseases</i> – ICD-10)
	« Avoir déjà » et « n'avoir jamais » travaillé de nuit et le nombre d'années d'exposition	<i>Million Women Study</i> : 522 246 femmes, dont 72 014 exposées au travail de nuit ; suivi : 2,6 (moyenne personnes-années par femme)	Questions insérées dans les questionnaires de ré-enquête, mesurées une seule fois	
		<i>EPIC-Oxford</i> : 22 559 femmes, dont 3 270 exposées au travail de nuit ; suivi : 3,1 (moyenne personnes-années par femme)		
	Un « emploi actuel incluant du travail de nuit », sans information sur la durée de l'exposition	<i>UK Biobank</i> : 251 045 femmes, dont 9 073 exposées au travail de nuit ; suivi : 3,8 pour les non exposées, 3,9 pour les exposées (moyenne personnes-années par femme)	Questionnaire au moment du recrutement, mesuré une seule fois	
Fritschi 2017 Australie [13]	Travail de nuit : entre 00h et 05h.	Étude cas-témoins en population générale ( <i>Breast Cancer Environment and Employment Study</i> ), initialement publiée en 2013, puis réanalyse des données d'exposition pour tenir compte du dérèglement circadien.	Questionnaire, entretien. Les données détaillées sur les horaires de travail n'étaient disponibles que pour ceux qui travaillaient après minuit.	Cas de cancer du sein identifiés par le registre du cancer de l'État.
	Dérèglement circadien (« désynchronisées ») : si au moins une heure de travail pendant la nuit biologique ( <i>i.e.</i> les heures préférées de sommeil, estimées à partir du questionnaire de Horne-Ostberg).			
	Dérèglement circadien « tardif » : présence d'au moins une heure de travail (le soir/nuit) après le début de la nuit biologique.	Parmi 1 385 postes de travail de nuit, 30 ont changé de catégorie (de « pas exposées au travail de nuit » à « exposées au dérèglement circadien tardif »).		
	Dérèglement circadien « précoce » : présence d'au moins une heure de travail (le matin) avant la fin de la nuit biologique.			
	Si l'heure de coucher préférée était dans les 2 heures après la fin de leur poste de travail, les femmes étaient classées comme « non exposées » au dérèglement circadien.			

AFC : antécédents familiaux de cancer du sein ; AM : âge à la ménarche ; AMS : antécédents de maladie bénigne du sein ; AP : activité physique ; APE : âge à la naissance du premier enfant ; CA : consommation d'alcool ; CO : contraception orale ; DA : durée de l'allaitement ; DR : distance de la résidence par rapport au lieu de travail ; Ed : niveau d'éducation ; ER : récepteurs à œstrogènes ; HC : habiter avec un compagnon ; HER2 : facteur de croissance épidermique humain 2 ; HR : hazard ratio ; IMC : indice de masse corporelle ; IMC-18 : IMC à l'âge de 18 ans ; Mam : utilisation de mammographie ; Men : type de ménopause et âge de la ménopause ; OR : odds ratio ; P : parité ; PN : pays de naissance ; RR : risque relatif ; SA : santé auto-rapportée ; SSE : statut socio-économique ; T : tabac ; TRH : thérapie de remplacement hormonal.

du rapport de l'ANSES), PUBLIÉES AU 1<sup>ER</sup> SEPTEMBRE 2018

	Nombre de cas	Catégories d'exposition	RR/OR ou HR	IC 95%	Facteurs d'ajustement
					Âge, SSE, AM, APE, P, IMC, CA, T, AP, AFC, HC, CO, TRH
	4 809, dont 673 chez les femmes exposées	Avoir déjà vs n'avoir jamais travaillé la nuit ( <i>ever vs never</i> )	1,00	0,92 – 1,08	
		Toutes professions	0,96	0,75 – 1,23	
		Infirmières (avec au moins 10 ans de travail)			
		Durée d'exposition :			
		< 10 ans (400 cas)	0,93	0,83 – 1,03	
		10-19 ans (140 cas)	1,14	0,96 – 1,35	
		≥ 20 ans (89 cas)	1,00	0,81 – 1,23	
	181, dont 28 chez les femmes exposées	Avoir déjà vs n'avoir jamais travaillé la nuit ( <i>ever vs never</i> )	1,07	0,71 – 1,62	
	2 720, dont 67 chez les femmes exposées	Travail de nuit vs pas de travail de nuit au moment du recrutement	0,78	0,61 – 1,00	
		Fréquence du travail de nuit			
		parfois	0,71	0,50 – 1,00	
		d'habitude	0,94	0,54 – 1,67	
		toujours	0,85	0,55 – 1,31	
	1 201 cas, 1 783 témoins				Âge, PN, DR, SSE, Ed, AM, APE, P, DA, IMC, CA, T, AP, AFC
		Dérèglement circadien (précoce ou tardif)	1,03	0,86 – 1,23	
		Dérèglement circadien tardif	1,11	0,90 – 1,36	
		Dérèglement circadien précoce	0,97	0,78 – 1,21	



## Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

↓ Tableau I (suite)

Auteur, année, pays	Définition du travail de nuit	Population étudiée et temps de suivi	Mesure de l'exposition	Mesure de l'effet
Wegrzyn 2017 États-Unis [10]	Nombre total d'années exposées au travail posté avec au moins trois nuits par mois (en plus des jours ou soirs)	2 cohortes prospectives, infirmières, <i>Nurses' Health Study 1 et 2 – NHS et NHS2</i> : 193 075 femmes, 24 ans de suivi NHS, de 1988-2012, 78 516 femmes âgées de 42-67 ans lors du recrutement (surtout période de retraite, seulement 3 % travaillaient de nuit en 1996) NHS2, de 1989-2013, 114 559 femmes âgées de 25-42 ans lors du recrutement (information sur l'exposition mise à jour)	Questionnaire, mis à jour tous les deux ans	Cancer du sein invasif auto-rapporté, vérifié dans le dossier médical
Jørgensen 2017 Danemark [11]	"normalement vous travaillez" : de nuit 23h00 – 07h00, le soir 15h00 – 23h59, de jour 07h00 – 15h00, ou en horaires alternants.	Cohorte d'infirmières danoises ( <i>Danish Nurses Organization study</i> ), 28 731 infirmières, âgées de 44 ans. Suivi : 17 ans	Questionnaires auto-administrés avec information sur les horaires de travail recueillie une seule fois lors du recrutement.	Décès par cancer du sein identifiés dans le registre danois des causes de décès. (Cette étude s'intéressait aussi à la mortalité toutes causes et spécifiques)
Vistisen 2017 Danemark [12]	<b>Travail de nuit</b> : tout poste comprenant au moins 3 heures de travail entre 00h00 et 05h00. <b>Travail de jour</b> : tout poste comprenant au moins 3 heures de travail entre 06h et 20h.	155 540 femmes salariées du secteur public, suivies de 2007 à 2012 (évaluation de l'effet du travail de nuit sur le risque de cancer du sein à court terme).	Informations individuelles, objectives et détaillées sur les heures de travail au jour le jour, vérifiées sur les registres de paie.	Cas de cancer identifiés dans le registre danois de cancer du sein et information sur le sous-type de cancer (statut ER et HER2).

AFC : antécédents familiaux de cancer du sein ; AM : âge à la ménarche ; AMS : antécédents de maladie bénigne du sein ; AP : activité physique ; APE : âge à la naissance du premier enfant ; CA : consommation d'alcool ; CO : contraception orale ; DA : durée de l'allaitement ; DR : distance de la résidence par rapport au lieu de travail ; Ed : niveau d'éducation ; ER : récepteurs à œstrogènes ; HC : habiter avec un compagnon ; HER2 : facteur de croissance épidermique humain 2 ; HR : hazard ratio ; IMC : indice de masse corporelle ; IMC-18 : IMC à l'âge de 18 ans ; Mam : utilisation de mammographie ; Men : type de ménopause et âge de la ménopause ; OR : odds ratio ; P : parité ; PN : pays de naissance ; RR : risque relatif ; SA : santé auto-rapportée ; SSE : statut socio-économique ; T : tabac ; TRH : thérapie de remplacement hormonal.

conçues pour analyser l'impact des différents horaires de travail sur l'incidence de cancer. Dans deux des cohortes, les questions sur le travail de nuit ont été ajoutées aux questionnaires existants. L'échantillon de ces trois études est composé de femmes ménopausées, avec un âge moyen lors du recrutement dans chaque étude supérieur à 50 ans ; le temps de suivi est limité à 2 à 3 ans. L'information sur les horaires de travail et la définition de l'exposition sont imprécises. Une « travailleuse de nuit » pouvait être quelqu'un ayant travaillé une fois

de nuit pendant toute sa vie. Ces faiblesses ont été fortement critiquées, notamment par les quatre chercheurs qui travaillent depuis plus longtemps sur l'épidémiologie du travail de nuit et le risque de cancer du sein [26]. Ils ont remis en cause les conclusions de ce travail, qualifié de « mauvaise science ». La réponse de ces chercheurs [27] a permis une réelle remise en cause des travaux de Travis et al.

De nouveaux résultats d'une étude cas-témoins en population générale menée en Australie ont été récemment publiés [13]. Les chercheurs

ont repris et réanalysé les données de l'étude *Breast Cancer Environment and Employment Study* [28] pour tenir compte du dérèglement circadien, i.e. en évaluant si les horaires de travail se déroulent pendant la nuit biologique des femmes. Cette dernière a été estimée à partir du questionnaire de Horne-Ostberg. Celles qui travaillaient au moins une heure pendant leur nuit biologique étaient considérées « désynchronisées ». Les travailleuses présentant un chronotype plus tardif (défini comme l'heure de coucher préférée dans les 2 heures après la

	Nombre de cas	Catégories d'exposition	RR/OR ou HR	IC 95%	Facteurs d'ajustement
					Âge, Taille, IMC, IMC-18, AM, APE, P, DA, Men, TRH, AFC, AMS, CA, AP, Mam
	5 971 cas	Histoire de travail posté de nuit vs pas de travail posté, pendant : 1-14 ans (3 162 cas) 15-29 ans (331 cas) ≥ 30 ans (96 cas)	1,03 1,02 0,95	0,96 – 1,07 0,94 – 1,19 0,77 – 1,17	
	3 570 cas	Durée de l'exposition au travail de nuit au moment du recrutement en 1989 : 1-9 ans (2 071 cas) 10-19 ans (168 cas) ≥ 20 ans (13 cas) Exposition cumulée : 1-9 ans (2 002 cas) 10-19 ans (201 cas) ≥ 20 ans (35 cas)	1,05 1,00 2,15	0,98 – 1,13 0,85 – 1,17 1,23 – 3,73	Âge, T, AP, IMC, CA, P, APE, CO, TRH, Stress, SA
	204 cas	Horaire de travail : Travail de jour (réf) Soir Nuit Alternant	1,36 1,20 0,95	0,90 – 2,03 0,70 – 2,08 0,66 – 1,37	
	1 245 cas, dont 136 ER-/HER2-, 797 ER+/HER2-, 77 ER-/HER2+, 108 ER+/HER2+, et 127 non classés	Présence de travail de nuit vs travail de jour exclusif Tous sous-types de cancer Sous-type ER-/HER2- Sous-type ER+/HER2- Sous-type ER-/HER2+ Sous-type ER+/HER2+	0,90 0,85 0,80 1,49 1,26	0,80 – 1,01 0,59 – 1,23 0,68 – 0,95 0,93 – 2,39 0,84 – 1,89	Âge, APE, P, AFC, CO, CA, Ed, Mam

fin de leur poste de travail) étaient classées « non exposées ». Parmi 1 385 postes de travail de nuit, 30 ont changé de classification par rapport à la première analyse. Les chercheurs n'ont pas retrouvé de différences significatives entre les résultats originaux et ceux qui prenaient en compte le chronotype. Les conclusions sont limitées par les données manquantes et il n'a pas été possible de calculer le nombre total de « désynchronisations circadiennes » au long cours ni d'étudier les femmes qui commençaient le travail avant minuit.

## LES ÉTUDES DE COHORTES D'INFIRMIÈRES

Des nouvelles données sur les deux cohortes d'infirmières aux États-Unis (*Nurses' Health Study 1* et 2 – NHS et NHS2) viennent également d'être publiées [10]. Ces études correspondent maintenant à un suivi de 24 ans et explorent davantage les relations entre le travail posté de nuit et le risque de cancer du sein en fonction du moment d'exposition au travail posté au cours de la vie et du statut des récepteurs hormonaux. Les infirmières répondaient à un question-

naire, mis à jour tous les deux ans, et le taux de suivi cumulé dans ces cohortes était supérieur à 90 %. Le facteur de risque étudié est l'exposition au travail posté incluant au moins trois nuits par mois. Le critère de jugement principal est la survenue de cancer du sein invasif (le cancer *in situ* n'est pas pris en compte dans les analyses). Parmi 193 075 femmes suivies depuis 24 ans dans les deux cohortes, 9 541 ont développé un cancer du sein (5 971 dans la cohorte NHS et 3 570 dans la cohorte NHS2). Dans la cohorte NHS, aucune association

## Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

statistiquement significative n'a été retrouvée entre l'exposition au travail posté de nuit et l'incidence de cancer du sein (exposition d'au moins 30 ans vs pas d'exposition). Le suivi de cette cohorte a majoritairement eu lieu pendant une période où les femmes n'étaient plus exposées au travail de nuit : seules 3 % des femmes étaient toujours exposées au travail de nuit en 1996. Dans la cohorte NHS2, l'exposition à long terme au travail posté incluant la nuit était associée à un risque accru de cancer du sein : les femmes ayant déjà au moins 20 ans d'exposition lors du recrutement (HR pour Hazard ratio = 2,15 ; IC95 % = 1,23-3,73) et les femmes avec une exposition cumulée de 20 ans ou plus (HR = 1,40 ; IC95 % = 1,00-1,97) étaient plus à risque par rapport aux femmes non exposées. Des associations statistiquement significatives ont été aussi observées avec le statut des récepteurs hormonaux des tumeurs et le travail posté de nuit dans la cohorte NHS2 : le risque de développer un cancer du sein invasif exprimant les récepteurs à œstrogène (ER+) ou progestérone (PR+) est une fois et demie plus grand chez les infirmières travaillant au moins trois nuits par mois, cumulé pendant au moins 20 ans (cancer du sein ER+ : HR = 1,50 ; IC95 % = 1,01-2,22 ; cancer du sein PR+ : HR = 1,57 ; IC95 % = 1,04-2,37).

Les femmes de la cohorte NHS2 étaient plus jeunes lors du recrutement par rapport à la cohorte NHS (25-42 ans vs 30-55 ans), ce qui permet d'évaluer le risque de l'exposition dès leurs premières années de travail.

Le fait que l'augmentation du risque ait tendance à disparaître au cours du temps quand les femmes ne sont plus exposées au travail posté de nuit constitue un argument clé de l'importance de deux

facteurs sur l'incidence du cancer du sein : l'âge du début d'exposition (début de carrière, 20-30 ans) et de la durée de l'exposition (20 ans ou plus).

Les données de la cohorte d'infirmières danoises [11] (*Danish Nurses Organization study*, 28 731 infirmières, âgées de 44 ans et plus) relatives à leurs horaires de travail (nuit 23h00 - 07h00, soirée 15h00 - 23h59, alternant, ou de jour 07h00 - 15h00) ont été croisées avec le registre danois des causes de décès afin d'identifier les associations entre les horaires de travail et la mortalité toutes causes confondues et par causes. Pendant les 17 ans de suivi, il y a eu 204 décès par cancer du sein, dont 16 chez les infirmières de nuit et 38 chez celles avec des postes alternants. Le risque de mortalité toutes causes pour les infirmières de nuit était de 26 % supérieur par rapport aux infirmières de jour, mais aucune association significative n'a été montrée entre les horaires de travail et la mortalité par cancer. L'information sur les horaires de travail était recueillie une seule fois lors du recrutement. Aucune information n'était disponible sur la durée et l'intensité du travail posté. La mortalité est un critère de jugement discutable et certainement pas unique à retenir pour l'évaluation du risque de cancer du sein chez les travailleuses postées et/ou de nuit, puisque la plupart des femmes traitées pour un cancer du sein à un stade précoce seront des survivantes à long terme [29].

### ÉTUDE SUR LE RISQUE À COURT TERME

Une autre étude danoise [12] a eu pour objectif d'examiner si le travail posté de nuit est un facteur de risque à court terme de cancer du sein, incluant les sous types de cancer du sein combinés aux récep-

teurs d'œstrogènes et au facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2). La cohorte comprenait 155 540 femmes salariées du secteur public, suivies de 2007 à 2012. Les informations sur les heures de travail au jour le jour étaient disponibles sur les registres de paie. Le travail de nuit était considéré comme tout poste comprenant au moins 3 heures de travail entre 00h00 et 05h00. Le travail de jour était celui qui comprenait au moins 3 heures de travail entre 06h et 20h. Au total, 1 245 cas incidents de cancers du sein ont été identifiés. Les résultats n'ont pas confirmé d'effet global à court terme du travail posté de nuit sur le risque de cancer du sein. Une augmentation modérée du risque a été suggérée pour les sous-types de cancer de sein de statut HER2 positif, indépendamment du statut ER. Bien que la population étudiée soit grande et compte tenu de la période d'exposition retenue (5 ans), la puissance statistique pour la plupart des sous-analyses était limitée (du fait par exemple du faible nombre de sujets exposés selon les combinaisons de sous-types de cancers). Les définitions de « travail de nuit » et « travail de jour » adoptées par les chercheurs peuvent amener à une classification discutable du groupe non exposé car des travailleurs postés, qui commencent avant 05h00 ou terminent après minuit, ont pu être classés comme travailleurs de jour [30], même si cela ne concernait que 0,32 % de l'échantillon [31].

### LES MÉTA-ANALYSES

Ces dernières années, le nombre de publications sur le travail de nuit et le risque de cancer du sein a augmenté de façon exponentielle, avec parfois plusieurs méta-analyses publiées la même année. L'inclusion d'un grand nombre d'études, des critères d'inclusion

différents d'une méta-analyse à l'autre et des conclusions quelques fois divergentes d'un travail à l'autre rendent l'interprétation de l'ensemble des publications difficile. Neuf méta-analyses sur le travail de nuit et le risque de cancer du sein ont été publiées au 1<sup>er</sup> septembre 2018 [9, 23, 25, 32 à 37], dont une incluse dans la monographie du CIRC [32] et cinq dans le rapport de l'ANSES [33 à 37]. Une autre méta-analyse sur l'exposition à la lumière la nuit, la durée du sommeil, les niveaux de mélatonine endogène et le risque de cancer du sein apporte des éléments à la discussion [38]. Le **tableau II** (pp. 30 à 31) identifie les études de cohorte et cas-témoins retenues par les travaux d'experts et par les méta-analyses sur les associations entre le risque de cancer du sein et le travail posté et/ou de nuit. Par ailleurs, une méta-analyse de 2018 a été retirée par l'éditeur le 4 février 2019 à la demande des auteurs [24].

Les principaux résultats quantitatifs sont présentés dans le **tableau III** (pp. 32 à 35). Les principales conclusions émises par les auteurs des articles ainsi que les remarques qui découlent de l'interprétation critique de chaque méta-analyse par les auteurs de cet article sont résumées dans le **tableau IV** (p. 36). Aucune méta-analyse n'a inclus exactement les mêmes études. Le nombre d'études incluses varie de 5 à 16 (**tableau II**). Certaines méta-analyses ont évalué également le lien entre le risque de cancer du sein et des variables d'intérêt autres que le travail posté et/ou de nuit : personnel navigant [32, 34, 37] ; exposition nocturne à la lumière artificielle [37, 38] ; durée et qualité du sommeil [37, 38] ; taux de mélatonine endogène [38]. Néanmoins, les travaux qui n'ont pas de données sur le travail posté/de nuit

ne sont pas détaillés ni identifiés dans le **tableau II**.

La méta-analyse la plus récente a été publiée en 2018 et concerne cinq études cas-témoins [25]. C'est la première méta-analyse à utiliser des données individuelles combinées (*pooled analysis*), avec une définition homogène du travail de nuit (au moins 3h de travail entre minuit et 5h), suivant les recommandations des experts internationaux [40]. Un excès de risque de cancer du sein de 12 % (OR = 1,12 ; IC95 % = 1,00–1,25) a été observé chez les travailleuses de nuit par rapport à celles qui n'ont jamais été exposées. Chez les femmes pré-ménopausées, ce risque était particulièrement important lors d'expositions d'au moins 10h par nuit, trois nuits par semaine, trois nuits par semaine pendant au moins dix ans, 20 heures nocturnes par semaine. L'excès de risque était limité aux cancers du sein ER+, et en particulier aux ER+ et HER2+. Il n'a pas été retrouvé d'association significative chez les femmes ménopausées.

Une autre méta-analyse [23] a conclu que le travail de nuit est significativement et indépendamment associé à un risque augmenté de cancer du sein. Celui-ci augmente avec le temps d'exposition au travail de nuit (fixe ou posté) : 1,9 % à 5 ans, 2,5 % pour 5-10 ans d'exposition, 7,4 % pour 10-20 ans d'exposition, 8,8 % pour une exposition supérieure à 20 ans. Par ailleurs, le travail de nuit alternant augmente de 8,9 % le risque de cancer du sein. Cette méta-analyse prend en compte les données de six cohortes prospectives.

À l'inverse des auteurs précédents, Travis et al. [9] concluent que le travail de nuit n'a que très peu ou pas d'effet sur l'incidence du cancer du sein. Les auteurs prennent en compte les données des trois études originales publiées dans

le même article et de sept autres études. L'approche utilisée, aussi bien dans les études originales que dans la méta-analyse, est considérée très grossière et a été critiquée [26].

Au total, neuf méta-analyses sur le travail posté et/ou de nuit et le risque de cancer du sein ont été publiées entre 2005 et 2018, dont quatre publiées en 2013. Six études concluent sur une association significative entre l'exposition au travail posté de nuit et le risque de cancer du sein [23, 25, 32, 33, 36, 37], dont quatre mettent en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition et la survenue de cancer du sein [23, 25, 36, 37]. Deux méta-analyses concluent que les preuves d'un lien entre le travail posté de nuit et le cancer du sein sont insuffisantes [34, 35] et une étude écarte le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit [9].

Le risque augmenté rapporté varie de 5 % à 48 %. Quatre méta-analyses retrouvent un risque proche de 20 % [33, 34, 36, 37]. Un sur-risque de 26 % est retrouvé chez les femmes pré-ménopausées [25].

Un des groupes professionnels les plus étudiés est celui des infirmières postées de nuit, chez qui le sur-risque varie de 14 % (pour une exposition égale ou supérieure à huit ans) à 58 %. Le personnel navigant commercial est aussi un groupe professionnel qui a été très étudié. Néanmoins, le rôle joué par l'exposition aux radiations cosmiques n'est pas évalué de façon précise, ainsi que l'effet du décalage horaire, ce qui entrave les conclusions et en fait un modèle d'étude très controversé.

Les études rapportent de façon assez concordante une augmentation de 3 à 5 % du risque de cancer du sein par tranche de 5 ans d'exposition au travail posté de nuit [23,

**Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances**

↓ **Tableau II**

➤ **IDENTIFICATION DES ÉTUDES DE COHORTE ET CAS-TÉMOINS RETENUES PAR LES TRAVAUX D'EXPERTS ET PAR LES MÉTA-ANALYSES SUR LES ASSOCIATIONS ENTRE LE RISQUE DE CANCER DU SEIN ET LE TRAVAIL POSTÉ ET/OU DE NUIT**

	Travaux d'experts et méta-analyses											
	CIRC 2007 [4]	ANSES 2016 [6]	Megdal 2005 [32]	Jia 2013 [33]	Kamdar 2013 [34]	Ijaz 2013 [35]	Wang 2013 [36]	Yang 2014 [38]	He 2015 [37]	Lin 2015 [23]	Travis 2016 [9]	Cordina-Duverger 2018 [25]
<b>TRAVAIL DE NUIT, ÉTUDES DE COHORTE</b>												
Schernhammer et al., 2001, États-Unis	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Schernhammer et al., 2005, États-Unis <sup>a</sup>			X									
Schernhammer et al., 2006, États-Unis	X	X		X	X	X	X		X	X	X	
Schernhammer et al., 2014, États-Unis <sup>a</sup>										X		
Wegrzyn et al., 2017, États-Unis												
Schwartzbaum et al., 2007, Suède <sup>b</sup>	X	X			X	X			X			
Pronk et al., 2010, Chine		X		X	X	X	X		X	X	X	
Knutsson et al., 2013, Suède		X		X		X			X	X	X	
Koppes et al., 2014, Pays-Bas		X								X		
Gu et al., 2015, États-Unis		X										
Akerstedt et al., 2015, Suède		X									X	
Travis et al., 2016, Royaume-Uni											X	
Jørgensen, 2017, Danemark <sup>b</sup>												
Vistisen et al., 2017, Danemark												
<b>TRAVAIL DE NUIT, ÉTUDES CAS-TÉMOINS</b>												
Tynes et al., 1996, Norvège <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X						
Hansen et al., 2001, Danemark <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X			X			
Davis et al., 2001, États-Unis <sup>d</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Lie et al., 2006, Norvège <sup>c</sup>	X	X	X		X	X	X					
O'Leary et al., 2006, États-Unis <sup>d</sup>	X	X		X	X	X	X	X	X			
Pesch et al., 2010, Allemagne		X		X	X	X	X		X			X
Lie et al., 2011, Norvège <sup>c</sup>		X		X	X	X	X		X			■ ■ ■

**TRAVAIL DE NUIT,  
ÉTUDES CAS-TÉMOINS  
(suite)**

	Travaux d'experts et méta-analyses											
	CIRC 2007 [4]	ANSES 2016 [6]	Megdall 2005 [32]	Jia 2013 [33]	Kamdar 2013 [34]	Ijaz 2013 [35]	Wang 2013 [36]	Yang 2014 [38]	He 2015 [37]	Lin 2015 [23]	Travis 2016 [9]	Cordina- Duverger 2018 [25]
Hansen & Lassen, 2012, Danemark c		X		X		X	X		X			
Hansen & Stevens, 2012, Danemark c		X		X		X	X		X			
Ménégaux et al., 2013, France		X		X		X			X			X
Fritschi et al., 2013, Australie d		X							X			X
Grundy et al., 2013, Canada		X							X			X
Rabstein et al., 2013, Allemagne		X										
Li W 2011, Chine (thesis) e					X	X						
Li W et al., 2015, Chine c		X									X	
Wang et al., 2015, Chine		X										
Papantoniou et al., 2015, Espagne		X										X
Fritschi et al., 2017, Australie												

a. communication orale ou poster lors d'un symposium/congrès ; b. étude de cohorte rétrospective ; c. étude cas-témoins nichée dans une cohorte ; d. cette étude a aussi analysé l'exposition nocturne à la lumière artificielle ; e. il s'agit d'un travail de thèse, l'article peer-reviewed a été publié en 2015

NB : Schernhammer et al., 2001 correspond aux données de la cohorte NHS ; Schernhammer et al., 2005 et 2006 correspondent aux données de la cohorte NHS2 ; Schernhammer et al., 2014 et Wegryz et al., 2017 correspondent aux données des deux cohortes NHS et NHS2, pour 22 et 24 ans de suivi, respectivement.

35, 36]. Pour les durées d'exposition les plus longues, supérieures à 15 ou 20 ans, les risques retrouvés se situent respectivement entre 15 % [33] et 8,8 % [23] ; une étude n'a pas retrouvé d'augmentation de risque [9]. Une exposition fréquente et assez longue au travail posté chez les femmes pré-ménopausées représente le risque le plus élevé ( $\geq 3$  nuits par semaine pendant  $\geq 10$  ans, OR = 2,55 ; IC 95 % = 1,03 – 6,30) [25].

### LIMITES DES ÉTUDES ET INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'interprétation des résultats doit se faire à la lumière des forces et

des limites des études. Chaque méta-analyse porte en elle tous les biais de chaque étude qu'elle analyse, ce qui explique l'hétérogénéité observée (tableau III). Les principales différences résident dans le fait que les études individuelles analysent des populations variées (population générale, travailleurs, groupes professionnels spécifiques), n'utilisent pas une définition homogène et unique de la variable d'intérêt (l'exposition au travail de nuit / à d'autres facteurs perturbateurs du système circadien), analysent différents paramètres (travail de nuit fixe, travail posté, exposition cumulée,

fréquence de l'exposition), ont des critères de jugement différents (incidence de cancer du sein tout type ou invasif, hormono-sensible, tous cancers, mortalité) et utilisent plusieurs méthodes de recueil des données (questionnaires, entretiens, bases de données, matrices emploi-exposition). La définition du « travail de nuit » est très variable et la description du système horaire très insuffisante voire absente. Le plus souvent, le recueil des données n'intègre pas les changements d'horaires de travail tout au long de la carrière et l'effet « travailleur sain » ne peut pas être complètement exclu.

## Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

↓ **Tableau III**

### ➤ PRINCIPAUX RÉSULTATS QUANTITATIFS DE NEUF MÉTA-ANALYSES ÉVALUANT LE RISQUE DE CANCER

Auteur	Définition du travail de nuit	Population étudiée
Megdal 2005 [32]	Tout horaire de travail comprenant du travail pendant la nuit	Personnel navigant commercial (PNC) exposé à des vols internationaux ou de longue distance, infirmières, opératrices de radio-télégraphie, travailleuses de plusieurs compagnies publiques et privées, ou profession non précisée
Jia 2013 [33]	Hétérogène, selon les études incluses	Population générale, infirmières, militaires, opératrices de radio-télégraphie, travailleuses de plusieurs compagnies publiques et privées
Kamdar 2013 [34]	Hétérogène, selon les études incluses	Personnel navigant commercial, infirmières, opératrices de radio-télégraphie, travailleuses de l'industrie textile, travailleuses de plusieurs compagnies publiques et privées
Ijaz 2013 [35]	Hétérogène, selon les études incluses	Population générale, infirmières, militaires, opératrices de radio-télégraphie, travailleuses de l'industrie textile, travailleuses de plusieurs compagnies publiques et privées
Wang 2013 [36]	Hétérogène, selon les études incluses	Population générale, infirmières, militaires
He 2015 [37]	Hétérogène, selon les études incluses	Population générale, infirmières, militaires, travailleuses de plusieurs compagnies publiques et privées

\* Un comité d'experts de l'HAS a utilisé les critères suivants pour évaluer le risque relatif (RR) de certains facteurs décrits dans la littérature par rapport aux femmes qui ne présentent pas le facteur de risque de cancer du sein :  $RR > 4,0$  : augmentation majeure du risque ;  $2,0 < RR \leq 4,0$  : augmentation modérée du risque ;  $1,1 < RR \leq 2,0$  : augmentation modeste du risque ;  $1,0 < RR \leq 1,1$  : augmentation très faible du risque [39].

\*\* En général, les auteurs considèrent que :  $p < 0,10$  correspond à une hétérogénéité statistiquement significative ; une valeur  $I^2 < 25\%$  indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 25 % et 50 % une hétérogénéité modérée et une valeur  $> 50\%$  une hétérogénéité importante.

## DU SEIN CHEZ LES FEMMES AYANT UN TRAVAIL DE NUIT ET/OU POSTÉ.

Catégories d'exposition, nombre de cas / études	Méta RR*	IC 95%	Hétérogénéité**
PNC et autres travailleuses de nuit (5 820 cas, 13 études)	1,48	1,36 – 1,61	p = 0,62
PNC vs population générale (198 cas, 7 études)	1,44	1,26 – 1,65	p = 0,37
Travailleuses de nuit autres que PNC (5 622 cas, 6 études)	1,51	1,36 – 1,68	p = 0,68
Avoir déjà vs n'avoir jamais travaillé la nuit ( <i>ever vs never</i> )	1,20	1,08 – 1,33	p < 0,001, I <sup>2</sup> = 63 %
toutes études (16 262 cas)	1,40	1,13 – 1,73	p = 0,001
études de meilleure qualité – <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ≥ 4 (9 études)	1,08	0,97 – 1,21	p = 0,019, I <sup>2</sup> = 52 %
études de cohorte (4 654 cas)	1,32	1,17 – 1,50	p = 0,137, I <sup>2</sup> = 33 %
études cas-témoins (11 608 cas)			
Durée d'exposition			
≥ 15 ans vs absence de travail de nuit	1,15	1,03 – 1,29	p = 0,115, I <sup>2</sup> = 40 %
Tout travail posté incluant la nuit vs jamais de nuit (15 204 cas)	1,21	1,00 – 1,47	p < 0,001, I <sup>2</sup> = 76 %
Catégorie professionnelle (tout travail posté incluant la nuit vs jamais de nuit)			
PNC	1,79	1,25 – 2,57	
Travailleuses de nuit autres que PNC	1,14	0,93 – 1,40	
Durée d'exposition ( <i>cut-off</i> à la médiane, 8 ans)			
< 8 ans vs jamais de travail de nuit (13 études)	1,13	0,97 – 1,32	p < 0,001, I <sup>2</sup> = 79 %
≥ 8 ans vs jamais de travail de nuit (9 études)	1,04	0,92 – 1,18	p = 0,023, I <sup>2</sup> = 55 %
Durée d'exposition et catégorie professionnelle			
infirmières, ≥ 8 ans vs jamais de travail de nuit	1,14	1,01 – 1,28	
PNC, < 8 ans vs jamais de travail de nuit	2,26	1,08 – 4,75	
Durée d'exposition au travail de nuit par tranche de 5 ans vs travail de jour			
toutes études	1,05	1,01 – 1,10	I <sup>2</sup> = 55 %
études de cohorte (3 études)	1,01	0,97 – 1,05	I <sup>2</sup> = 34 %
études cas-témoins (9 études)	1,09	1,02 – 1,20	I <sup>2</sup> = 45 %
Exposition cumulée : par accroissement de 300 postes de nuit			
toutes études	1,04	1,00 – 1,10	I <sup>2</sup> = 58 %
études de cohorte (3 études)	1,00	0,97 – 1,04	I <sup>2</sup> = 53 %
études cas-témoins (5 études)	1,07	1,00 – 1,10	I <sup>2</sup> = 37 %
Avoir déjà été exposé au travail de nuit (8 116 cas)	1,19	1,05 – 1,35	
Durée d'exposition par tranche de 5 ans			
toutes études	1,03	1,01 – 1,05	p < 0,001, I <sup>2</sup> = 70 %
études de cohorte (3 études)	1,02	1,00 – 1,04	p = 0,218, I <sup>2</sup> = 34 %
études cas-témoins (7 études)	1,06	1,02 – 1,09	p = 0,001, I <sup>2</sup> = 75 %
Exposition cumulée : par accroissement de 500 postes de nuit (4 études)	1,13	1,07 – 1,21	p = 0,060, I <sup>2</sup> = 60 %
Fréquence : par augmentation de 3 postes de nuits/mois (3 études)	1,02	0,97 – 1,09	p = 0,072, I <sup>2</sup> = 62 %
Tout travail posté (incluant la nuit, 15 études)	1,19	1,08 – 1,32	p < 0,001, I <sup>2</sup> = 76 %
PNC (3 études)	1,56	1,10 – 2,21	p = 0,091, I <sup>2</sup> = 58 %
Exposition à la lumière la nuit (avoir déjà été exposé: <i>ever</i> , 6 études)	1,12	1,12 – 1,12	p = 0,151, I <sup>2</sup> = 38 %
Sommeil de courte durée (7 études)	0,96	0,86 – 1,06	p = 0,078, I <sup>2</sup> = 47 %
Durée d'exposition au travail posté par tranche de 10 ans vs jamais d'exposition au travail posté			
toutes études	1,06	0,98 – 1,15	
études de cohorte (3 études)	1,03	0,95 – 1,11	
études cas-témoins (9 études)	1,16	1,06 – 1,27	



## Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

↓ Tableau III (suite)

Auteur	Définition du travail de nuit	Population étudiée
Lin 2015 [23]	Hétérogène, selon les études incluses	Population générale, infirmières
Travis 2016 [9]	Hétérogène, selon les études incluses	Personnel navigant commercial, population générale, infirmières, travailleuses de l'industrie textile, travailleuses de plusieurs compagnies, publiques et privées, cohorte de jumeaux
Cordina-Duverger 2018 [25]	Définition homogène du travail de nuit dans toutes les études : au moins 3h de travail entre minuit et 5h	Population générale

\* Un comité d'experts de l'HAS a utilisé les critères suivants pour évaluer le risque relatif (RR) de certains facteurs décrits dans la littérature par rapport aux femmes qui ne présentent pas le facteur de risque de cancer du sein :  $RR > 4,0$  : augmentation majeure du risque ;  $2,0 < RR \leq 4,0$  : augmentation modérée du risque ;  $1,1 < RR \leq 2,0$  : augmentation modeste du risque ;  $1,0 < RR \leq 1,1$  : augmentation très faible du risque [39].  
 \*\* En général, les auteurs considèrent que :  $p < 0,10$  correspond à une hétérogénéité statistiquement significative ; une valeur  $P < 25\%$  indique une hétérogénéité faible, des valeurs comprises entre 25 % et 50 % une hétérogénéité modérée et une valeur  $> 50\%$  une hétérogénéité importante.

Il faudrait tenir compte notamment du type de système horaire (fixe, posté, sens horaire ou anti-horaire), de la durée (par période de 24h et exposition cumulée en années) et de l'intensité (fréquence par semaine ou par mois) [40]. L'évaluation du risque de cancer du sein se fait sans connaissance du degré de désynchronisation circadienne individuelle de chaque travailleuse exposée, l'« adaptabilité » individuelle au travail posté et/ou de nuit étant très variable [41]. Par ailleurs, les modèles statistiques diffèrent dans le choix des co-variables de risque (antécédents personnels et familiaux, index de masse corporelle – IMC –, tabagisme...), dont certaines ont été liées à l'exposition au travail posté et/ou de nuit. Par exemple, l'effet du travail de nuit sur la survenue du syndrome métabolique est avéré [6]. Dans ce contexte,

2. Un comité d'experts de la Haute Autorité de santé (HAS) a utilisé les critères suivants pour évaluer le risque relatif (RR) de certains facteurs décrits dans la littérature par rapport aux femmes qui ne présentent pas le facteur de risque de cancer du sein :  $RR > 4,0$  : augmentation majeure du risque ;  $2,0 < RR \leq 4,0$  : augmentation modérée du risque ;  $1,1 < RR \leq 2,0$  : augmentation modeste du risque ;  $1,0 < RR \leq 1,1$  : augmentation très faible du risque [39].

il convient d'évoquer les risques relatifs de cancer du sein rapportés pour d'autres facteurs considérés : obésité après la ménopause – entre 1,12 et 1,26 pour les femmes en surpoids et obèses vs IMC  $< 25$  ; contraception orale – 1,24 pour les utilisatrices courantes vs pas d'utilisation ; diabète de type 2 – 1,2 (IC95 % = 1,12–1,28) ; alcool – 0,07 par 10 g d'alcool par jour ; lésions mammaires avec atypie – supérieur à 2, jusqu'à 6 selon les lésions concernées [39].

L'augmentation du risque de cancer du sein peut être classée en différents niveaux, en fonction des risques relatifs<sup>2</sup>. En utilisant les mêmes critères que ceux du comité d'experts de la Haute Autorité de santé (HAS), il est possible de constater que les risques rapportés par les études analysées ci-dessus sur le travail de nuit correspondent à une augmentation

« très faible » à « modeste » de cancer du sein. Pour les femmes pré-ménopausées avec une exposition fréquente et assez longue (supérieure à 10 ans) le risque est « modeste », voire « modéré ».

### LES MÉCANISMES DE CANCÉROGÈNE CHEZ LE TRAVAILLEUR POSTÉ / DE NUIT

Les mécanismes sont complexes et associent des connaissances de plusieurs disciplines, telles que la chronobiologie, la médecine du sommeil, l'immunologie, l'endocrinologie, la nutrition, la biochimie et la biologie moléculaire. Quelques revues de la littérature [42 à 45] et des travaux d'experts [46] font l'état des connaissances scientifiques actualisées à ce sujet, en précisant les

Catégories d'exposition, nombre de cas / études	Méta RR*	IC 95%	Hétérogénéité**
Tout travail posté/de nuit (10 004 cas)	1,057	1,014 – 1,102	p = 0,358, I <sup>2</sup> = 9 %
Durée d'exposition au travail de nuit fixe ou posté (vs travail de jour)			
< 5 ans	1,029	0,969 – 1,093	p = 0,223, I <sup>2</sup> = 32 %
5 ans	1,019	1,001 – 1,038	p = 0,302, I <sup>2</sup> = 18 %
5 – 10 ans	1,025	1,006 – 1,044	p = 0,149, I <sup>2</sup> = 44 %
10 – 20 ans	1,074	1,010 – 1,142	p = 0,531, I <sup>2</sup> = 0 %
> 20 ans	1,088	1,012 – 1,169	p = 0,185, I <sup>2</sup> = 38 %
Travail posté de nuit rotatif vs travail de jour	1,089	1,016 – 1,166	p = 0,838, I <sup>2</sup> = 0 %
Avoir déjà vs n'avoir jamais travaillé la nuit (4 660 cas)	0,99	0,95 – 1,03	p = 0,052
Durée d'exposition			
≥ 20 ans (930 cas, 8 études)	1,01	0,93 – 1,10	p = 0,011
≥ 30 ans (384 cas, 4 études)	1,00	0,87 – 1,14	p = 0,067
Travail de nuit vs jamais de travail de nuit (6 093 cas)	1,12	1,00 – 1,25	p = 0,44, I <sup>2</sup> = 0 %
Femmes pré-ménopausées et :			p = 0,62, I <sup>2</sup> = 0 %
Travail de nuit vs jamais de travail de nuit	1,26	1,06 – 1,51	
≥ 10h / nuit	1,36	1,07 – 1,74	
≥ 3 nuits / semaine	1,80	1,20 – 2,71	
≥ 3 nuits / semaine pendant ≥ 10 ans	2,55	1,03 – 6,30	
≥ 20h heures nocturnes / semaine	1,57	1,11 – 2,23	
Travail de nuit actuel ou récent vs arrêté depuis > 2 ans	1,41	1,06 – 1,88	

éléments d'impact du travail posté sur les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans la cancérogenèse.

## L'EXPOSITION À LA LUMIÈRE LA NUIT

C'est le premier mécanisme évoqué par le chercheur Stevens en 1987 [1]. Dans la littérature il apparaît sous l'acronyme « LAN » pour « *light at night* » ou ALAN pour « *artificial light at night* ». Plus récemment, un groupe d'experts du Programme national de toxicologie des États-Unis a utilisé l'expression « *electric light practices* » [46]. Ils mettent en évidence le double rôle de la lumière artificielle : son effet direct sur l'horloge circadienne endogène, ce qui peut affecter la phase de l'horloge et conduire à des désynchronisations circadiennes ; son effet facilitateur, permettant des activités et comportements

entraînant des désynchronisations circadiennes. L'exposition à la lumière artificielle la nuit altère la fonction de la glande pinéale et diminue voire inhibe la sécrétion nocturne de mélatonine. C'est en diminuant le taux de mélatonine (hormone aux propriétés oncostatiques) que la LAN pourrait favoriser la survenue et la progression d'un cancer du sein. Des différences interindividuelles de sensibilité à la lumière aussi bien que des variations selon l'âge ont été évoquées. La quantité totale de lumière perçue sur le nyctémère, le moment de l'exposition, la durée, l'intensité de la lumière et le spectre lumineux détermineraient l'effet observé.

## LES EFFETS PROPRES DE LA MÉLATONINE

Le rôle de la glande pinéale et de la mélatonine dans l'étiologie et la pathogenèse du cancer du sein a été

suggéré pour la première fois par Cohen et al. en 1978 [47]. La mélatonine a des effets oncostatiques, antimitotiques, antiprolifératifs et anti-angiogénèse (fonction d'inhibiteur de croissance sur des cellules tumorales de plusieurs organes : sein, ovaire, endomètre, prostate), ainsi qu'une fonction importante dans la régulation du système immunitaire et un effet anti œstrogénique. Son action sur les radicaux libres lui confère un rôle antioxydant, empêchant les lésions oxydatives sur l'ADN. La perturbation de la synthèse de la mélatonine dans le cadre de l'exposition au travail posté et/ou de nuit modifierait ses effets protecteurs sur la survenue du cancer.

## LA VOIE HORMONALE

L'augmentation des œstrogènes en circulation, en l'absence de l'effet inhibiteur de la mélatonine, favo-

## Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

### ↓ Tableau IV

#### > PRINCIPALES CONCLUSIONS ÉMISES PAR LES AUTEURS DES MÉTA-ANALYSES ÉVALUANT LE RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES AYANT UN TRAVAIL DE NUIT ET/OU POSTÉ ET PRINCIPALES LIMITES, FORCES ET/OU REMARQUES SOULEVÉES PAR LES AUTEURS DU PRÉSENT ARTICLE

Étude	Principales conclusions émises par les auteurs des études	Principales limites, forces et/ou remarques soulevées par les auteurs du présent article
Megdal 2005 [32]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le travail posté, y compris le travail de personnel navigant, augmente le risque de cancer du sein de 48 %.</li> <li>– L'observation d'un risque similaire chez le personnel navigant et les autres catégories professionnelles est un argument contre les théories qui suggèrent que l'incidence accrue de cancer du sein chez le personnel navigant serait davantage associée à l'exposition aux rayonnements cosmiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La principale limite des 13 études incluses est l'ajustement incomplet sur les potentielles variables de confusion : plus les modèles étaient complets pour les facteurs de risque, plus atténué était le risque de cancer du sein.</li> </ul>
Jia 2013 [33]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les résultats retrouvent une association statistiquement significative du travail de nuit dans le risque de cancer du sein. L'association reste significative dans les analyses stratifiées.</li> <li>– Le risque est 40 % plus élevé chez les travailleuses de nuit par rapport aux femmes n'ayant jamais travaillé la nuit, en prenant en compte les études de meilleure qualité. Le risque s'élève à 20 %, avec les 13 études incluses et n'est pas significatif en analysant uniquement les études de cohorte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les principales limites résident dans l'hétérogénéité des études (définition et mesure de l'exposition, types d'études, covariables prises en compte, différentes professions évaluées).</li> </ul>
Kamdar 2013 [34]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Compte tenu de l'hétérogénéité entre les études analysées, la preuve semble faible pour appuyer les conclusions des rapports précédents sur une association entre le travail de nuit et un risque accru de cancer du sein.</li> <li>– Les analyses en sous-groupes suggèrent que le personnel navigant travaillant sur des vols internationaux ou la nuit et les infirmières postées de nuit seraient plus à risque de développer un cancer du sein.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le choix de définir le travail de nuit de longue durée à celui égale ou supérieur à 8 ans n'est pas en accord avec la majorité des études (qui définissent le « long terme » à 15 ans ou plus).</li> </ul>
Ijaz 2013 [35]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Augmentation de 5 % du risque par tranche de 5 ans d'exposition au travail posté de nuit.</li> <li>– Étant donnée la faible qualité des données d'exposition et la différence des effets en fonction du type d'étude, ces résultats montrent des preuves insuffisantes d'un lien entre le travail posté de nuit et le risque de cancer du sein.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– L'évaluation de l'exposition au travail de nuit a été considérée de qualité suffisante dans une seule étude.</li> <li>– Les données sont insuffisantes pour évaluer le risque cumulé basé sur les deux paramètres : la durée et l'intensité de l'exposition.</li> </ul>
Wang 2013 [36]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cette étude a mis en évidence une relation dose-réponse entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein : augmentation de 3 % du risque par tranche de 5 ans d'exposition au travail de nuit ; augmentation de 13 % du risque par exposition cumulée à 500 postes de nuit.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les limites liées à l'hétérogénéité des études dans la définition de l'exposition peuvent conduire à des erreurs de classification.</li> </ul>
He 2015 [37]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les perturbations du rythme circadien (travail posté, sommeil de courte durée, travail comme personnel navigant, présence de lumière pendant la nuit) sont associées à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes.</li> <li>– Une analyse dose-réponse basée sur des études cas-témoins montrait que chaque période de 10 ans de travail posté était associée à une augmentation du risque de cancer du sein de 16 %.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Les auteurs n'ont pas différencié l'estimation du risque du travail posté incluant la nuit de celui n'incluant pas des postes de nuit.</li> <li>– La réalisation selon les « MOOSE guidelines » est un point fort.</li> </ul>
Lin 2015 [23]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le risque de cancer du sein augmente avec le temps d'exposition au travail de nuit : 1,9 % à 5 ans, 2,5 % pour 5-10 ans d'exposition, 7,4 % pour 10-20 ans d'exposition, 8,8 % pour une exposition supérieure à 20 ans.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Basé sur des études de cohorte prospectives.</li> <li>– La réalisation selon les « MOOSE guidelines » est un point fort.</li> </ul>
Travis 2016 [9]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Le travail de nuit n'a que très peu ou pas d'effet sur l'incidence de cancer du sein. La classification du CIRC sur le travail de nuit comme cancérigène probable pour le sein chez l'humain n'est plus justifiée.</li> <li>– Une augmentation modérée du risque relatif d'incidence de cancer du sein ne peut pas être exclue.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– L'étude inclut le résultat de trois nouvelles études publiées dans le même article.</li> <li>– Les nouvelles études ont été remises en cause par plusieurs chercheurs.</li> </ul>
Cordina-Duverger 2018 [25]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– L'excès de risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit était de 12 %.</li> <li>– Chez les femmes pré-ménopausées, le risque était modifié par des critères de fréquence et intensité d'exposition.</li> <li>– L'excès de risque était limité aux cancers du sein ER+, et en particulier aux ER+ et HER2+.</li> <li>– Pas d'association chez les femmes ménopausées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilisation de données individuelles combinées.</li> <li>– Utilisation d'une définition homogène du travail de nuit pour les cinq études cas-témoins incluses, ce qui est un point fort.</li> </ul>

ER : récepteurs à œstrogènes ; HER2 : facteur de croissance épidermique humain 2

riserait les cancers hormono-sensibles, comme le cancer du sein. Des gènes de l'horloge exercent des effets modulateurs dans la synthèse et la libération des hormones sexuelles *via* l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et dans l'expression des récepteurs hormonaux.

### **LA DÉSynchronISATION CIRCADIENNE RÉPÉTÉE : RÔLE DES GÈNES HORLOGE ET DES HORLOGES CENTRALE ET PÉRIPHÉRIQUES**

Les travailleuses de nuit sont actives, mangent et dorment à des moments inadaptés par rapport à leur heure interne. La désynchronisation circadienne avec une perturbation des horloges centrale et périphériques résulte en une cascade de désynchronisation des processus biologiques. L'altération de l'expression des gènes de l'horloge, jouant un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, l'apoptose et le cycle cellulaire augmenteraient le risque de cancer. Au niveau moléculaire, il a été démontré que la privation de sommeil altère la transcription de certains gènes de l'horloge. Des mécanismes moléculaires ont été précisés, comme ceux liés à des modifications épigénétiques, à l'inhibition de l'aromatase, à la perturbation de gènes suppresseurs (comme le PER2) ou promoteurs tumoraux. Le raccourcissement des télomères a été associé à l'intensité et à la durée du travail de nuit (quatre nuits consécutives pendant plus de 5 ans) et pourrait contribuer à une augmentation du risque de cancer du sein [48].

### **L'ALTÉRATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE**

L'activation des voies pro-inflammatoires et un état d'inflammation chronique ont été associés à

la désynchronisation de l'horloge biologique. L'équilibre de l'activité cellulaire des cytokines Th1 et Th2 est perdu.

### **LE MANQUE DE SOMMEIL (RÉGULARITÉ, QUANTITÉ, QUALITÉ)**

L'opportunité d'avoir un sommeil réparateur et des cycles veille-sommeil optimaux est un défi pour les travailleuses de nuit. Le sommeil du travailleur de nuit est plus court et le sommeil de journée est de moindre qualité, plus fragmenté et perturbé par l'environnement extérieur. Des interrelations entre des perturbations du système circadien et la dette de sommeil pourraient contribuer à la genèse du cancer du sein *via* les lésions de l'ADN et le stress oxydatif, ainsi que des effets sur la mélatonine, les œstrogènes, la fonction immunitaire et métabolique [45].

### **LE MODE DE VIE**

Des facteurs de risque du cancer du sein ont été associés à des facteurs comportementaux observés chez les travailleurs de nuit, comme une moindre activité physique et une alimentation moins équilibrée, favorisant un surpoids. Ils peuvent avoir une carence en vitamine D, résultant d'une moindre exposition au soleil. Il a été démontré que la vitamine D peut synchroniser l'expression de certains gènes de l'horloge. Les effets de la rythmicité de sa synthèse ne sont pas encore bien connus. Pour ce qui est des comportements alimentaires, une récente étude de cohorte prospective a mis en évidence que des perturbations circadiennes en lien avec l'ingestion tardive (après 21h30) du dernier repas de la journée pourraient être impliquées dans les processus de cancérogenèse [49].

### **LA VARIABILITÉ INDIVIDUELLE**

La tolérance à la désynchronisation circadienne est très variable. Les chronotypes matinaux seraient plus sensibles à une perturbation du rythme circadien par le travail de nuit que les plus vespéraux. Par ailleurs, d'autres facteurs comme les facteurs de risque connus ou présumés et des habitudes familiales et sociales doivent être pris en compte. Ces éléments peuvent être des facteurs de confusion, des modificateurs de l'effet ou des médiateurs de l'association entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein.

## **ÉLÉMENTS DE PRÉVENTION**

En 2012, la Société française de médecine du travail, en collaboration avec d'autres sociétés savantes, a publié des recommandations de bonne pratique pour la surveillance médicale des travailleurs postés et/ou de nuit [50]. En 2014, la Haute Autorité de santé (HAS) a analysé 69 facteurs potentiellement associés au cancer du sein recensés dans la littérature scientifique (en dehors des mutations génétiques primaires) et déterminé ceux qui nécessitent un dépistage spécifique. L'exposition au travail posté et/ou de nuit n'a pas été retenue comme facteur de risque nécessitant un dépistage spécifique du cancer du sein [39]. Ainsi, une travailleuse de nuit sans facteur de risque pour lesquels un dépistage spécifique du cancer du sein est recommandé, doit bénéficier d'un suivi gynécologique annuel, indépendamment de la durée d'exposition au travail de nuit, dès l'âge de 25 ans, et est éligible au programme national de dépistage organisé de 50 à 74 ans. La prévention du cancer du sein dans le cadre du travail

## Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

de nuit s'intègre dans la prévention plus générale des effets sur la santé du travail de nuit, sans oublier les risques d'accident. Par exemple, agir sur la quantité et la qualité du sommeil joue certainement sur un des mécanismes biologiques impliqués dans l'association entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein [45].

### MESURES COLLECTIVES

Dans le cas du travail de nuit, le médecin du travail doit être consulté avant toute décision importante relative à sa mise en place ou à la modification de son organisation. Quand le travail de nuit ne peut être évité, les mesures portent sur [51 à 54] :

- l'organisation du travail de nuit de façon à favoriser le temps de repos et la régularité des horaires et des rythmes de travail, l'analyse des plannings horaires, la mise en place de siestes [55] ;
- les rotations avec un maximum de 3 nuits consécutives et les rotations en sens horaire seraient préférables (sauf pour les chronotypes matinaux pour lesquels un sens antihoraire serait plus adapté) ;
- la mise en place d'actions d'information et de sensibilisation sur les effets du travail de nuit et leur prévention, notamment sur l'alimentation ;
- la mise en place de mesures sociales afin de faciliter une meilleure conciliation entre la vie professionnelle et la vie privée, comme, par exemple, organiser les plannings horaires selon les horaires des transports en commun, ou mettre à disposition une salle de repos ;
- l'exposition à la lumière et à l'obscurité, en proposant l'utilisation judicieuse de la lumière et le maintien de périodes de sommeil / obscurité régulières après la fin du

poste de nuit [56, 57]. L'objectif est le rétablissement d'une relation de phase normale entre le pacemaker circadien endogène et l'horaire de sommeil décalé des travailleurs.

### MESURES INDIVIDUELLES

Ces mesures s'attachent à diminuer les effets de la désynchronisation et la dette de sommeil excessive et porte sur [51 à 53] :

- le maintien d'une bonne hygiène de sommeil ;
- une bonne hygiène de vie, avec notamment une activité physique régulière et des repas équilibrés, l'absence de tabagisme ;
- le respect des périodes d'obscurité pendant le sommeil diurne, l'exposition à la lumière en début de poste et sa limitation en fin de poste ;
- les siestes prophylactiques (avant le poste) et de courtes siestes de moins de 20 minutes (pendant le travail de nuit permettant de retrouver des capacités cognitives et utiles pour la prévention des accidents).

Par ailleurs, la caféine prise sous forme de café en début du poste de nuit peut réduire le déclin des niveaux de vigilance au travail, même si cela n'a pas d'impact sur le risque accidentel.

### SUIVI DE SANTÉ

C'est le médecin du travail qui fixe la périodicité des visites d'information et de prévention des travailleurs de nuit, sachant qu'elle ne peut pas dépasser trois ans et qu'il tiendra compte des particularités du poste occupé et des caractéristiques du travailleur (par exemple âge, état de santé...). La Société française de recherche et médecine du sommeil (SFRMS) propose une périodicité annuelle [58]. Le contenu de la visite doit permettre « d'ap-

précier les conséquences éventuelles du travail de nuit sur la santé et la sécurité des travailleurs, notamment du fait des modifications des rythmes chronobiologiques, et d'en appréhender les répercussions potentielles sur leur vie sociale ». Cette visite s'attachera à rechercher des signes de désynchronisation et de dette de sommeil : fatigue persistante, troubles du sommeil entraînant une insomnie chronique, troubles nutritionnels et métaboliques, troubles de l'humeur. Néanmoins, des individus désynchronisés peuvent n'avoir aucun de ces symptômes [41]. L'utilisation de médicaments comme les psychostimulants<sup>3</sup>, les hypnotiques ou la mélatonine, n'est pas cliniquement justifiée de façon systématique compte tenu de la balance risques-bénéfices pour les deux premiers groupes et de la complexité de l'administration de la mélatonine liée à l'existence d'une courbe de réponse de phase, empêchant ainsi la prévisibilité de l'effet chronobiologique.

Bien sûr seront recherchés les facteurs de risque de cancer du sein (notamment en s'assurant que les salariées bénéficient d'un suivi gynécologie annuel avec une surveillance mammaire), mais aussi les risques pour la grossesse, les maladies cardio-vasculaires ou les atteintes à la santé mentale [50].

À l'issue d'une visite médicale, le médecin du travail peut constater que l'état de santé de la travailleuse exige qu'elle soit transférée à titre définitif ou temporaire sur un poste de jour correspondant à sa qualification et aussi comparable que possible à l'emploi précédemment occupé. Le médecin du travail peut, en collaboration avec le médecin de ville, l'équipe pluridisciplinaire et l'entreprise, anticiper

*3. Le modafinil est approuvé aux États-Unis dans la prise en charge du syndrome d'intolérance au travail posté (Shift work sleep disorder - SWSD).*

les démarches de prévention de la désinsertion professionnelle. Des cas pratiques sont présentés dans l'[encadré 2 \(page suivante\)](#).

## CONCLUSION

Depuis 30 ans, des études ont essayé d'évaluer les associations entre l'exposition au travail de nuit et le risque de cancer du sein chez les travailleuses exposées. Néanmoins, les scénarios d'exposition sont complexes. Les études comportent un grand degré d'imprécision dans la caractérisation de l'exposition. Par ailleurs, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Plusieurs facteurs de risque biologiques, environnementaux, comportementaux, socio-économiques et professionnels interagissent entre eux.

Les études de recherche fondamentale ont apporté des preuves des effets de la perturbation circadienne et de la dette de sommeil sur l'oncogenèse mammaire. Même si des voies biologiques précises restent à élucider, il est aujourd'hui admis que la perturbation circadienne est impliquée dans le risque de cancer du sein.

Les études épidémiologiques les plus récentes mettent en évidence des questions pertinentes : l'importance du moment de l'exposition au travail de nuit au cours de la vie ; l'importance de la durée et la fréquence / intensité de l'exposition ; des difficultés dans la métrologie de l'exposition ; l'ubiquité et la prévalence de l'exposition à la lumière artificielle nocturne ; l'existence de groupes témoins imparfaits ; des différences géographiques (qui pourraient être le reflet de facteurs insuffisamment

connus) ; la quasi inexistante prise en compte du chronotype et de l'évaluation de la désynchronisation circadienne provoquée par le travail de nuit ; des différences selon les sous-types de tumeurs, en particulier le statut des récepteurs hormonaux et HER2, et statut pré- ou post-ménopause.

L'analyse des études épidémiologiques les plus récentes ainsi que de 9 méta-analyses (qui ont pris en compte 12 études de cohorte et 16 études cas-témoins sur l'exposition au travail posté et/ou de nuit et le risque de cancer du sein) permet d'affirmer que l'exposition au travail posté et/ou de nuit est associée à une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein. Cette association est aussi corroborée par les avis d'experts. Cependant, il est difficile de bien préciser l'intensité de ce risque ou de définir un seuil critique. Il semble que l'augmentation du risque soit « très faible », voire « modeste », surtout chez les femmes ayant été exposées plus de 20 ans, spécialement pendant l'âge adulte jeune. Une exposition plus courte (plus de cinq / dix ans) mais intense (au moins trois nuits ou 20 heures par semaine ou bien quatre nuits consécutives) serait aussi responsable d'un risque augmenté. Chez les femmes pré-ménopausées associant à la fois une exposition fréquente et une durée supérieure à 10 ans le risque semble être « modeste », voire « modéré ». Compte tenu de la fréquence de l'exposition chez les femmes, même si le risque est très faible / modeste / modéré, il représente des enjeux majeurs de santé publique, politiques et socio-économiques.

Des études prospectives avec une définition de l'exposition précise

et actualisée tout au long du suivi et évaluant aussi le rôle des gènes de l'horloge dans le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit sont en cours (*Nightingale Study*, Pays-Bas). Leurs résultats sont très attendus et viendront, entre autres, compléter les connaissances issues notamment de la cohorte française CECILE (la plus large étude qui a analysé les interactions entre le travail de nuit et les gènes circadiens [63]).

Dans le cadre d'une démarche globale de prévention, les équipes de santé au travail privilégieront la mise en place de mesures de prévention organisationnelles limitant les effets sur la santé du travail de nuit, tout en favorisant l'information des salariés sur les risques et leur prévention.

Des avancées dans plusieurs champs de recherche telles que la chronobiologie, la médecine du sommeil, l'immunologie, l'endocrinologie, la nutrition, la biochimie et la biologie moléculaire permettront de préciser les éléments qui expliquent le lien probable entre le travail de nuit et l'incidence de cancers et apporteront des éléments de réponse pour mieux cibler les démarches en santé au travail.

BIBLIOGRAPHIE  
EN PAGE SUIVANTE



## Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

### ↓ Encadré 2

#### > ÉTUDES DE CAS

**Cas 1 :** *Un cancer du sein est diagnostiqué chez une travailleuse de nuit. Elle pense que celui-ci est provoqué par ses rythmes de travail et voudrait que sa maladie soit reconnue comme d'origine professionnelle.*

Le « cancer du sein » ne figure pas comme maladie caractérisée désignée dans l'un des tableaux de maladies professionnelles en France. Néanmoins, une travailleuse peut constituer un dossier pour demander que soit reconnue l'origine professionnelle de son cancer. Dans ce cas, le cancer du sein doit entraîner une incapacité permanente prévisible d'au moins 25 % ou être à l'origine du décès de la patiente. Le Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) devra alors établir si le cancer du sein est essentiellement et directement causé par son travail habituel. Le médecin du travail rappellera que c'est à la travailleuse de faire la demande de reconnaissance de maladie professionnelle auprès de son organisme de sécurité sociale. Lui-même peut rédiger le certificat médical initial et le CRRMP lui demandera un avis motivé portant sur la réalité de l'exposition au risque.

Les auteurs de l'article n'ont pas connaissance de cas de cancer du sein chez les travailleuses de nuit reconnus d'origine professionnelle en France.

**Cas 2 :** *Est-ce qu'une salariée atteinte de cancer du sein pourrait revenir sur son poste de nuit ?*

La plupart des femmes traitées pour un cancer du sein à un stade précoce seront des survivantes à long terme [29].

Ainsi, il est très probable que le médecin du travail soit amené à être confronté à cette question. Les trajectoires professionnelles des personnes atteintes de cancer peuvent être très variables. L'étude VICAN 2 sur les conditions de vie, deux ans après un diagnostic de cancer, a mis en évidence que parmi les personnes en emploi au moment du diagnostic, 78,2 % ont eu des trajectoires continues d'emploi, 6,6 % ont changé d'emploi, 5,6 % étaient au chômage, 8,4 % étaient en inactivité et 1,2 % à la retraite [59]. Néanmoins, il n'y a pas de données spécifiques sur les aménagements de poste dans le cadre du travail de nuit. La réinsertion professionnelle des personnes atteintes de cancer nécessite la coopération de tous les professionnels impliqués pour aider la femme à garder sa place dans la société par le travail. Le cancer du sein et son traitement peuvent influencer le bien-être physique, psychologique, social, professionnel d'une femme au-delà de la période immédiate de traitement actif. Les problèmes communs incluent la fatigue, les changements cognitifs, le dysfonctionnement cardiaque, la sexualité, les problèmes psychosociaux, la gestion du poids, la douleur, la fertilité et les symptômes de la ménopause [29]. Il a été démontré que les altérations du rythme circadien sont fréquentes chez les patients atteints de cancer. Dans plusieurs études cliniques, les chercheurs ont démontré que le cycle individuel repos-activité est un indicateur quantitatif de la qualité de vie et représente une valeur pronostique indépendante des autres facteurs cliniques connus [60]. À la lumière de ces connaissances, il serait plus avisé

de conseiller à une travailleuse qui a été atteinte d'un cancer du sein de garder un travail permettant une activité la plus en phase possible avec son horloge interne. Ainsi, il serait déconseillé à une femme avec un chronotype vespéral de reprendre un travail qui commence à 5h00, ou avec des horaires irréguliers, atypiques ou de nuit. Le médecin du travail peut aussi proposer des aménagements d'horaires de travail dans le cas des travailleuses qui poursuivent leur activité pendant les traitements.

Il faudrait se poser la question de la pérennisation du bien-être dans l'emploi et miser sur la réévaluation rapprochée de l'aménagement du poste/ temps de travail au long cours et pas seulement lors du retour au travail, car l'objectif est une reprise durable avec succès [61]. Le médecin du travail peut informer et accompagner la travailleuse dans une demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé. Enfin, il peut solliciter l'avis spécialisé des centres du sommeil ou des services de pathologies professionnelles et environnementales.

**Cas 3 :** *L'employeur veut évaluer l'impact des horaires de travail de son entreprise sur l'état de santé des salariés et demande de l'aide au médecin du travail. Quels sont les outils à leur disposition ?* Des indicateurs de santé, sécurité et qualité de vie au travail permettent une évaluation globale (taux d'absentéisme, arrêts de travail pour maladie en lien avec le travail, accidents de travail et maladies professionnelles déclarées...) [62]. Des enquêtes sur le lieu de travail pour évaluer

la présence de symptômes évoquant des difficultés d'adaptation aux horaires de travail, des difficultés spécifiques chez des groupes de travailleurs soumis à certains systèmes horaires ou postes de travail peuvent être menées. L'outil « grille de lecture de la pénibilité des horaires décalés » permet à l'employeur d'évaluer les effets nocifs prévisibles [55]. Cette démarche d'évaluation devrait prendre en compte que le travail posté incluant ou non des postes de nuit constitue un scénario complexe à multi-expositions, en plus de la spécificité des expositions liées au travail lui-même, aux produits manipulés et aux tâches exécutées. Des outils comme des auto-questionnaires, des entretiens, ou des données de l'employeur sur les heures de travail peuvent être facilement utilisés par l'équipe de santé au travail ; des tests d'évaluation des performances cognitives et des tests de vigilance psychomotrice, des capteurs pour évaluer l'exposition des travailleurs de nuit à la lumière artificielle ou des actimètres pourraient être utilisés sous forme encadrée. Des biomarqueurs des rythmes circadiens avec des prélèvements sanguins, urinaires ou salivaires seraient plutôt réservés aux contextes de recherche, auxquels le médecin du travail pourrait s'associer. Dans le futur, le médecin du travail pourrait avoir à sa disposition des outils sophistiqués pour mieux cibler les postes les plus à risque et ainsi entamer les actions de prévention appropriées, afin d'éviter en particulier les désynchronisations marquées et la privation chronique de sommeil.

## POINTS À RETENIR

- Le cancer du sein est une maladie hétérogène et le travail de nuit un scénario d'exposition complexe.
- Les études de recherche fondamentale ont apporté des preuves des effets de la perturbation circadienne sur l'oncogenèse mammaire.
- Les études épidémiologiques sur l'association travail posté / cancer du sein présentent des limites, surtout liées à la définition de l'exposition.
- L'étude de 9 méta-analyses et des travaux d'experts incluant 26 articles au total, ainsi que les études épidémiologiques les plus récentes sont en faveur d'une augmentation statistiquement significative de l'incidence du cancer du sein chez les travailleuses de nuit.
- Il est toujours difficile de bien préciser l'intensité de ce risque ou de définir un seuil critique ou la combinaison intensité/durée d'exposition la plus à risque de survenue du cancer. Néanmoins, il semble que l'augmentation du risque soit très faible / modeste. L'excès de risque s'observe surtout chez les femmes ayant été exposées plus de 20 ans, spécialement pendant l'âge adulte jeune, ou lors d'une exposition plus courte mais intense.
- Dans le cadre d'une démarche globale de prévention, les équipes de santé au travail privilégieront la mise en place de mesures de prévention organisationnelles limitant les effets du travail de nuit sur la santé, tout en favorisant l'information des salariés sur les risques et leur prévention.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 | STEVENS RG - Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol.* 1987 ; 125 (4) : 556-61.
- 2 | BLASK DE, BRAINARD GC, DAUCHY RT, HANIFIN JP ET AL. - Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res.* 2005 ; 65 (23) : 11174-84.
- 3 | HAHN RA - Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer. *Epidemiology.* 1991 ; 2 (3) : 208-10.
- 4 | STRAIF K, BAAN R, GROSSE Y, SECRETAN B ET AL. - Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007 ; 8 (12) : 1065-66.
- 5 | Many recognised cases of breast cancer after night-shift work. English version of the Danish story released on 15<sup>th</sup> January 2009. Arbejdsmarkedets Erhvervssikring, 2009 (<https://aes.dk/en/english/news/news-archive/night-shift-work-and-the-risk-of-breast-many-recognised-cases-of-breast-cancer-a.aspx>).
- 6 | Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. ANSES, 2016 ([www.anses.fr/en/system/files/AP2011SA0088Ra.pdf](http://www.anses.fr/en/system/files/AP2011SA0088Ra.pdf)).
- 7 | BLASK D, BRAINARD G, GIBBONS R, LOCKLEY SW ET AL. - Light Pollution: Adverse Health Effects of Nighttime Lighting. In: Council On Science And Public Health Reports. Proceedings of the 2012 Annual Meeting of the House of Delegates American Medical Association (AMA), 2012 ([www.ama-assn.org/house-delegates/annual-meeting/proceedings-2012-annual-meeting-house-delegates](http://www.ama-assn.org/house-delegates/annual-meeting/proceedings-2012-annual-meeting-house-delegates)).
- 8 | Health risks of night shift work. Publication no. 2017/17. Health Council of the Netherlands, 2017 ([www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2017/10/24/health-risks-of-night-shift-work](http://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2017/10/24/health-risks-of-night-shift-work)).
- 9 | TRAVIS RC, BALKWILL A, FENSOM GK, APPLEBY PN ET AL. - Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *J Natl Cancer Inst.* 2016 ; 108 (12) : 1-9.
- 10 | WĘGRZYN LR, TAMIMI RM, ROSNER BA, BROWN SB ET AL. - Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies. *Am J Epidemiol.* 2017 ; 186 (5) : 532-40.
- 11 | JØRGENSEN JT, KARLSEN S, STAYNER L, ANDERSEN J ET AL. -

## Le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit : état des connaissances

### BIBLIOGRAPHIE (suite)

- Shift work and overall and cause-specific mortality in the Danish nurse cohort. *Scand J Work Environ Health*. 2017 ; 43 (2) : 117-26.
- 12 | VISTISEN HT, GARDE AH, FRYDENBERG M, CHRISTIANSEN P ET AL. - Short-term effects of night shift work on breast cancer risk: a cohort study of payroll data. *Scand J Work Environ Health*. 2017 ; 43 (1) : 59-67.
- 13 | FRITSCHI L, VALÉRIE GROSS J, WILD U, HEYWORTH JS ET AL. - Shift work that involves circadian disruption and breast cancer: a first application of chronobiological theory and the consequent challenges. *Occup Environ Med*. 2018 ; 75 (3) : 231-34.
- 14 | WHITE AJ, WEINBERG CR, PARK YM, D'ALOISIO AA ET AL. - Sleep characteristics, light at night and breast cancer risk in a prospective cohort. *Int J Cancer*. 2017 ; 141 (11) : 2204-14.
- 15 | PORTNOV BA, STEVENS RG, SAMOCIUK H, WAKEFIELD D ET AL. - Light at night and breast cancer incidence in Connecticut: An ecological study of age group effects. *Sci Total Environ*. 2016 ; 572 : 1020-24.
- 16 | JAMES P, BERTRAND KA, HART JE, SCHERNHAMMER ES ET AL. - Outdoor Light at Night and Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II. *Environ Health Perspect*. 2017 ; 125 (8) : 087010.
- 17 | JOHNS LE, JONES ME, SCHOEMAKER MJ, McFADDEN E ET AL. - Domestic light at night and breast cancer risk: a prospective analysis of 105 000 UK women in the Generations Study. *Br J Cancer*. 2018 ; 118 (4) : 600-06.
- 18 | RYBNIKOVA N, HAIM A, PORTNOV BA - Artificial Light at Night (ALAN) and breast cancer incidence worldwide: A revisit of earlier findings with analysis of current trends. *Chronobiol Int*. 2015 ; 32 (6) : 757-73.
- 19 | KIM YJ, LEE E, LEE HS, KIM M ET AL. - High prevalence of breast cancer in light polluted areas in urban and rural regions of South Korea: An ecologic study on the treatment prevalence of female cancers based on National Health Insurance data. *Chronobiol Int*. 2015 ; 32 (5) : 657-67.
- 20 | AL-NAGGAR RA, ANIL S - Artificial Light at Night and Cancer: Global Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016 ; 17 (10) : 4661-64.
- 21 | KESHET-SITTON A, OR-CHEN K, YITZHAK S, TZABARY I ET AL. - Can Avoiding Light at Night Reduce the Risk of Breast Cancer? *Integr Cancer Ther*. 2016 ; 15 (2) : 145-52.
- 22 | KESHET-SITTON A, OR-CHEN K, YITZHAK S, TZABARY I ET AL. - Light and the City: Breast Cancer Risk Factors Differ Between Urban and Rural Women in Israel. *Integr Cancer Ther*. 2017 ; 16 (2) : 176-87.
- 23 | LIN X, CHEN W, WEI F, YING M ET AL. - Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep Med*. 2015 ; 16 (11) : 1381-87.
- 24 | YUAN X, ZHU C, WANG M, MO F ET AL. - Night Shift Work Increases the Risks of Multiple Primary Cancers in Women: A Systematic Review and Meta-analysis of 61 Articles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 ; 27 (1) : 25-40.
- RETRACTION: YUAN X, ZHU C, WANG M, MO F ET AL. - Night Shift Work Increases the Risks of Multiple Primary Cancers in Women: A Systematic Review and Meta-analysis of 61 Articles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 ; 28 (2) : 423.
- 25 | CORDINA-DUVERGER E, MENEGAUX F, POPA A, RABSTEIN S ET AL. - Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol*. 2018 ; 33 (4) : 369-79.
- 26 | Cancer all-clear for night work based on 'bad science', warn scientists. *Hazards Magazine Special Online*, 2016 ([www.hazards.org/cancer/graveyardshift.htm](http://www.hazards.org/cancer/graveyardshift.htm)).
- 27 | SCHERNHAMMER ES - RE: Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2017 ; 109 (4) : djx002.
- HANSEN J - RE: Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2017 ; 109 (4) : djw344.
- STEVENS RG - RE: Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2017 ; 109 (4) : djw342.
- 28 | FRITSCHI L, ERREN TC, GLASS DC, GIRSCHIK J ET AL. - The association between different night shiftwork factors and breast cancer: a case-control study. *Br J Cancer*. 2013 ; 109 (9) : 2472-80.
- 29 | PEDERSON HJ, KLEMP JR - Breast Cancer Survivorship. In: BLAND KI, COPELAND EM, KLIMBERG VS, GRADISHAR WJ - The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Fifth Edition. Londres : Elsevier ; 2016 : 1049-56, 1 136 p.
- 30 | STEVENS RG - Letter in reference to: "Short-term effects of night shift work on breast cancer risk: a cohort study of payroll data". *Scand J Work Environ Health*. 2017 ; 43 (1) : 95.
- 31 | KOLSTAD HA, GARDE AH, HANSEN ÅM, FRYDENBERG M ET AL. - Response to Dr Stevens' letter ref. Vistisen et al: "Short-term effects of night shift work on breast cancer risk: a cohort study of payroll data". *Scand J Work Environ Health*. 2017 ; 43 (1) : 96.
- 32 | MEGDAL SP, KROENKE CH, LADEN F, PUKKALA E ET AL. - Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2005 ; 41 (13) : 2023-32.
- 33 | JIA Y, LU Y, WU K, LIN Q ET AL. - Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol*. 2013 ; 37 (3) : 197-206.
- 34 | KAMDAR BB, TERGAS AI, MATEEN FJ, BHAYANI NH ET AL. - Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 ; 138 (1) : 291-301.
- 35 | IJAZ SI, VERBEEK J, SEIDLER A, LINDBOHRM ML ET AL. - Night-shift work and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 2013 ; 39 (5) : 431-47.
- 36 | WANG F, YEUNG KL, CHAN WC, KWOK CC ET AL. -

A meta-analysis on dose–response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol.* 2013 ; 24 (11) : 2724-32.

37 | HE C, ANAND ST, EBELL MH, VENA JE ET AL. - Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015 ; 88 (5) : 533-47.

38 | YANG WS, DENG Q, FAN WY, WANG WY ET AL. - Light exposure at night, sleep duration, melatonin, and breast cancer: a dose–response analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2014 ; 23 (4) : 269-76.

39 | Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Recommandations de santé publique. Haute Autorité de santé (HAS), 2014 ([www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage)).

40 | STEVENS RG, HANSEN J, COSTA G, HAUS E ET AL. - Considerations of circadian impact for defining “shift work” in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med.* 2011 ; 68 (2) : 154-62.

41 | REINBERG A, ASHKENAZI I - Internal desynchronization of circadian rhythms and tolerance to shift work. *Chronobiol Int.* 2008 ; 25 (4) : 625-43.

42 | HAUS EL, SMOLENSKY MH - Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2013 ; 17 (4) : 273-84.

43 | SMOLENSKY MH, SACKETT-LUNDEEN LL, PORTALUPPI F - Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: Complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases. *Chronobiol Int.* 2015 ; 32 (8) : 1029-48.

44 | TOUITOU Y, REINBERG A, TOUITOU D - Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017 ; 173 : 94-106.

45 | SAMUELSSON LB, BOVBERG DH, ROECKLEIN KA, HALL MH - Sleep and circadian disruption and incident breast cancer risk: An evidence-based and theoretical review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 ; 84 : 35-48.

46 | LUNN RM, BLASK DE, COOGAN AN, FIGUEIRO MG ET AL. - Health consequences of electric lighting practices in the modern world: A report on the National Toxicology Program’s workshop on shift work at night, artificial light at night, and circadian disruption. *Sci Total Environ.* 2017 ; 607–608 : 1073–84.

47 | COHEN M, LIPPMAN M, CHABNER B - Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet.* 1978 ; 2 (8094) : 814-16.

48 | SAMULIN ERDEM J, NOTØ HØ, SKARE Ø, LIE JS ET AL. -

Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. *Cancer Med.* 2017 ; 6 (8) : 1988-97.

49 | SROUR B, PLANCOULAINE S, ANDREEVA VA, FASSIER P ET AL. - Circadian nutritional behaviours and cancer risk: New insights from the NutriNet-santé prospective cohort study: Disclaimers. *Int J Cancer.* 2018 ; 143 (10) : 2369-79.

50 | Surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit. Mai 2012. Recommandations de bonne pratique de la SFMT. Pratiques et métiers TM 25. *Réf Santé Trav.* 2012 ; 131 : 73-99.

51 | BOIVIN DB, TREMBLAY GM, JAMES FO - Working on atypical schedules. *Sleep Med.* 2007 ; 8 (6) : 578-89.

52 | BOIVIN DB, BOUDREAU P - Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol (Paris).* 2014 ; 62 (5) : 292-301.

53 | WEIBEL L, HERBRECHT D, IMBODEN D, JUNKER-MOIS L ET AL. - Organisation du travail en 2 x 12 h : les risques pour la santé et la sécurité des travailleurs. Mise au point TP 18. *Réf Santé Trav.* 2014 ; 137 : 143-49.

54 | ARONDEL C, BOURGEOIS N, DUFAYET L - Horaires atypiques. Journée technique de l’INRS. Paris, 22 novembre 2016. Suivi pour vous TD 242. *Réf Santé Trav.* 2017 ; 150 : 67–74.

55 | GUIDEZ B, BELLEC JM, DÉSSERT F, MONCLUS C ET AL. - Organisation du travail en horaires décalés et/ou de nuit : outil d’analyse des plannings horaires. Vu du terrain TF 219. *Réf Santé Trav.* 2014 ; 138 : 69–77.

56 | BOIVIN DB, BOUDREAU P, JAMES FO, KIN NM - Photic resetting in night-shift work: impact on nurses’ sleep. *Chronobiol Int.* 2012 ; 29 (5) : 619-28.

57 | BOUDREAU P, DUMONT GA, BOIVIN DB - Circadian adaptation to night shift work influences sleep, performance, mood and the autonomic modulation of the heart. *PLoS One.* 2013 ; 8 (7) : e70813.

58 | LÉGER D, ESQUIROL Y, GRONFIER C, METLAINE A - Le travail posté et de nuit et ses conséquences sur la santé : état des lieux et recommandations. *Presse Méd.* 2018 ; 47 (11-12 Pt 1) : 991-99.

59 | Les cancers en France. Édition 2017. Collection Les Données, Épidémiologie. Institut national du cancer (InCa), 2017 ([www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2017](http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2017)).

60 | INNOMINATO PF, FOCAN C, GORLIA T, MOREAU T ET AL. - Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res.* 2009 ; 69 (11) : 4700-07.

61 | GODEAU D, EL KHATIB A, GUILLON F - Pouvoir accompagner un retour à l’emploi. *Méd.* 2016 ; 12 (7) : 305-08.

62 | Indicateurs de santé et qualité de vie au travail : la méthode Anact. ANACT, 2016 ([www.anact.fr/themes/indicateurs-sante-et-qualite-de-vie-au-travail](http://www.anact.fr/themes/indicateurs-sante-et-qualite-de-vie-au-travail)).

63 | TRUONG T, LIQUET B, MENEGAUX F, PLANCOULAINE S ET AL. - Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocr Relat Cancer.* 2014 ; 21 (4) : 629-38.