



HAL
open science

L'horloge biologique et les rythmes circadiens impliqués dans le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit

Gabriela Martins Caetano

► To cite this version:

Gabriela Martins Caetano. L'horloge biologique et les rythmes circadiens impliqués dans le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-01903504>

HAL Id: dumas-01903504

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01903504v1>

Submitted on 24 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 42

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

L'horloge biologique et les rythmes circadiens impliqués dans
le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit

Présentée et soutenue publiquement
le 6 avril 2018

Par

Gabriela MARTINS CAETANO

Née le 12 mars 1990 à Figueiró dos Vinhos (Portugal)

Dirigée par M. Le Professeur Damien Léger, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Dominique Choudat, PU-PH Président

M. Le Professeur François Guillon, PU-PH

Mme Le Docteur Émilie Pépin, CCA



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Mes remerciements vont en premier lieu au Professeur Dominique Choudat qui, en prenant connaissance de mon travail déjà réalisé sur la chronothérapie et le cancer, et de mon intérêt par le sujet m'a orienté vers le Professeur Damien Léger. Votre participation à ma soutenance de thèse en tant que président du jury est un grand honneur pour moi. Merci pour votre engagement dans l'enseignement de la Médecine du Travail.

Je remercie le Professeur Damien Léger qui m'a suggéré ce sujet d'actualité qui regroupe à la fois la chronobiologie et la santé au travail. Pour vos remarques pertinentes, vos conseils avisés, votre disponibilité ainsi que votre accueil au sein du Centre du Sommeil et de la Vigilance, merci.

Je tiens à remercier les deux autres membres du jury, le Professeur François Guillon et le Docteur Émilie Pépin, pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail en acceptant de prendre part à ce jury.

Un grand merci au Docteur Pasquale Innominato qui a accepté de relire une partie de mon travail, même à distance. Merci pour vos commentaires et pour l'opportunité de discuter des données les plus récentes et des perspectives apportées par l'étude des rythmes circadiens.

Je remercie l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail, où j'ai réalisé mon stage précédent, pour m'avoir facilité l'accès à des ouvrages et articles de référence.

Merci à tous ceux avec qui j'ai pu discuter de la problématique de mon travail de façon plus ou moins informelle.

Enfin, merci à toutes les personnes qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à ma formation médicale, académique et personnelle. Ce sont des personnes que j'ai rencontré à Figueiró dos Vinhos, à Coimbra, à Bruxelles ou à Paris. C'est aussi ma famille qui m'a appris la valeur du travail et du temps. Il est impossible de tous les citer. Un grand « obrigada » à tous.

Table des matières

PREAMBULE	8
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : L'ANATOMIE DU TEMPS.....	12
CHAPITRE 1 : LE SYSTEME ENDOGENE DE MESURE DU TEMPS	12
1.1.1 L'HORLOGE BIOLOGIQUE : UN AVANTAGE SELECTIF	12
1.1.2 LE SYSTEME CIRCADIEEN : CARACTERISTIQUES FONDAMENTALES	13
1.1.3 L'ORGANISATION INTERNE DU TEMPS : UNE STRUCTURE D'ORCHESTRE	14
1.1.4 LES GENES DE L'HORLOGE ET LES MECANISMES MOLECULAIRES	16
PARTIE 2 : TRAVAIL DE NUIT ET RISQUE DE CANCER DU SEIN	19
CHAPITRE 1 : LE CANCER DU SEIN	19
2.1.1 DEFINITION	19
2.1.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES / STATISTIQUES	19
2.1.3 FACTEURS DE RISQUE CONNUS OU PRESUMES	21
CHAPITRE 2 : LE TRAVAIL DE NUIT	25
2.2.1 DEFINITION	25
2.2.2 DONNEES STATISTIQUES	27
CHAPITRE 3 : LA CANCEROGENICITE DU TRAVAIL DE NUIT	28
2.3.1 ÉVOLUTION HISTORIQUE	28
2.3.2 ÉTUDES EPIDEMIOLOGIQUES RECENTES.....	30
2.3.3 LES META-ANALYSES	36
2.3.4 RATIONNEL BIOLOGIQUE DU PROCESSUS DE CANCEROGENESE CHEZ LE TRAVAILLEUR POSTE / DE NUIT.....	47
2.3.5 SYNTHESE	51
PARTIE 3 : REPÈRES EN SANTÉ AU TRAVAIL.....	56
CHAPITRE 1 : LA PREVENTION DES RISQUES PROFESSIONNELS	56
3.1.1 RECOMMANDATIONS HAS ET PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE ORGANISE	56
3.1.2 MESURES ET CONTRE-MESURES DE PREVENTION	58
3.1.3 INTERVENTIONS SUR LE LIEU DE TRAVAIL	59
3.1.4 CONTEXTE REGLEMENTAIRE.....	61
3.1.5 LE CAS DANOIS, LE SCEPTICISME HOLLANDAIS ET LE CONTEXTE FRANÇAIS	65
3.1.6 ROLE DU MEDECIN DU TRAVAIL	66
3.1.7 EXERCICE DE REFLEXION SUR DES CAS THEORIQUES	70
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	79

Liste des tableaux

Tableau 1. Mots-clés utilisés dans la stratégie de recherche bibliographique.	11
Tableau 2. Termes couramment employés dans l'étude des rythmes biologiques et leurs définitions.	16
Tableau 3. Facteurs de risque connus ou présumés de cancer du sein identifiés dans la littérature scientifique.	24
Tableau 4. Identification des études retenues par les travaux d'experts et des articles inclus dans les méta-analyses sur les associations entre le risque de cancer du sein et le travail posté et/ou de nuit et/ou autres facteurs de perturbation circadienne. Les références complètes se retrouvent dans l'Annexe 1.....	41
Tableau 5. Principaux résultats quantitatifs de neuf méta-analyses évaluant le risque de cancer du sein chez les femmes ayant un travail de nuit et/ou posté.....	44
Tableau 6. 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 et/ou remarques.	46
Tableau 7. Voies mécanistiques potentielles entre la perturbation circadienne et les perturbations du sommeil et l'oncogenèse mammaire (tableau traduit et adapté de Samuelsson et al. [33])	51
Tableau 8. Principaux apports des études épidémiologiques récentes pour les connaissances sur le risque de cancer du sein en lien avec l'exposition au travail de nuit	54
Tableau 9. Contexte réglementaire français : définitions du travail de nuit, suivi médical (réglementation en vigueur au 31 janvier 2018).....	62

Liste des figures

Figure 1. Illustration du système circadien.	18
Figure 2. Complexité des facteurs de risque du cancer du sein.	23
Figure 3. Schéma illustratif de différents éléments d'exposition du travail posté agissant par des mécanismes physiopathologiques présumés et résultant en effets délétères chroniques sur la santé.	50
Figure 4. Aspects liés aux effets de l'exposition au travail posté et/ou de nuit, dont certains évaluables en santé au travail.	76

Liste des annexes

Annexe 1. Références complètes des études retenues par les travaux d'experts et des articles inclus dans les méta-analyses sur les associations entre le risque de cancer du sein et le travail posté et/ou de nuit et/ou autres facteurs de perturbation circadienne.....86

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
ECHA	European chemicals agency
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Facteur de croissance épidermique humain 2
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail
NHS	Nurses Health Study
NHS2	Nurses Health Study 2
NSC	Noyaux suprachiasmatiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PNC	Personnel navigant commercial
SNS	Système nerveux sympathique
UaMT6s	6-sulfatoxymélatonine urinaire

Préambule

Une expérience [1] à la fois fictive et factuelle nous interpelle de façon très percutante sur les questions du travail de nuit et de l'exposition lumineuse à des moments inadaptés d'un point de vue chronobiologique. Comme préambule de cette thèse, l'abstract de ce commentaire est ici reproduit.

**« La plupart des humains pensent au travail de nuit et à la lumière nocturne
autant que les poissons s'interrogent sur l'eau. »**

“A thought experiment places Henry Ford and Thomas Alva Edison in a modern regulatory environment. In a utopian occupational world devoid of night-shifts or artificial light, Ford wants to experiment with “working through the night”. To support Ford’s project, Edison offers his patented electric lamps to “turn nights into days”. An ethics committee [EC] does not approve the night-work experiment and Utopia’s Food and Drug Administration [FDA] does not approve the potential medical device as safe for use by humans. According to the EC and FDA, complex effects on circadian biology and thus safety of work and light at night are not understood. The thought experiment conveys that we should pay more attention to possible risks of work and light at chronobiologically unusual times.”

[In: Erren TC, Shaw DM, Wild U, Groß JV. Ford and Edison in a modern regulatory environment: the first-in-human trial of night-work and artificial light. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2017;12:8. doi:10.1186/s12995-017-0154-9.]

Introduction

Contexte

L'horloge biologique et les rythmes circadiens sont les objets d'étude par excellence de la chronobiologie. Cette discipline a connu un développement exponentiel pendant les dernières décennies. La technologie moderne a permis de réaliser des études génétiques qui ont confirmé l'existence de rythmes circadiens et de mettre en évidence des mécanismes moléculaires qui contrôlent de façon rythmique 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. Très récemment, le Prix Nobel de la Médecine a été attribué aux chercheurs ayant travaillé sur les mécanismes moléculaires de l'horloge biologique. Les conséquences majeures de ces découvertes ne sont pas encore complètement connues et la recherche dans ce domaine se poursuit de manière soutenue.

Dans le cadre de la santé au travail, l'exposition professionnelle au travail de nuit, fixe ou posté, entraînant des perturbations de l'horloge biologique et des rythmes circadiens, a été associée à un risque accru d'incidence de cancer du sein chez les femmes. Néanmoins, la qualité méthodologique des études épidémiologiques a 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, sans permettre néanmoins une complète compréhension de tous les mécanismes impliqués. Ainsi, ce travail vise à éclairer cette discussion.

Objectif

L'objectif principal est de faire une mise au 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. L'exercice central de cette thèse réside dans l'analyse de cette question complexe sous la perspective de la médecine du travail. De ce fait, ce texte devrait constituer un outil d'aide à la réflexion sur la question du travail de nuit et le risque de cancer du sein en santé au travail.

Matériel et méthodes

Deux documents servent de point de départ à la rédaction de ce travail : ma thèse pour l'obtention du diplôme du Master Intégré en Médecine intitulée « A study around the clock : human circadian rhythms, mechanisms, role in cancer and chronotherapy », soutenue le 6 juin 2014 [2]; le rapport d'expertise collective de l'ANSES sur les risques sanitaires liés au travail de nuit, publié en 2016 [3]. Les listes de références de ces deux documents ont été considérées pour faire le point sur le sujet et répondre aux objectifs de ce travail.

Par ailleurs, une revue systématique de la littérature publiée dans les cinq dernières années a été menée. La recherche bibliographique a été réalisée dans les bases de données INRS-Biblio et PubMed (Public Access to Medline) en utilisant des mots-clés en rapport avec le cancer du sein, le travail de nuit, la chronobiologie et la santé au travail. Les mots de recherche utilisés sont détaillés dans le Tableau 1. La base de données INRS-biblio couvre la littérature scientifique et technique mondiale ainsi que la législation française et européenne en matière d'hygiène, de sécurité et de santé au travail. Son lexique n'inclut pas les termes en lien avec la chronobiologie. Dans la recherche sur PubMed, des mots libres ont été utilisés séparément pour retrouver les articles les plus récents, compte tenu des délais d'indexation en MeSH (Medical Subject Headings) des articles. Les articles admissibles devraient être des travaux scientifiques rédigés en français, anglais ou portugais. La recherche a été menée en 2017, puis actualisée pour inclure des études publiées jusqu'au 31 janvier 2018.

Structure de la thèse

Ce travail comprend trois parties principales : une description succincte du système biologique circadien et de ses mécanismes physiologiques ; une synthèse et discussion des études publiées sur la cancérogénicité du travail de nuit et les facteurs de risque connus ou présumés de cancer du sein ; une discussion sur la prévention des risques professionnels et le rôle du médecin du travail dans la surveillance médicale des travailleuses de nuit.

Les deux premières parties permettent de définir les concepts de base des sujets abordés et de faire le point sur les connaissances les plus récentes des liens entre l'exposition au travail de nuit, la perturbation du système circadien et le risque de cancer du sein chez les travailleuses exposées. La troisième partie aborde les repères en santé au travail et fait le point sur les recommandations, les pratiques, le contexte réglementaire et le rôle du médecin du travail. Elle termine par un exercice de réflexion sur des cas théoriques auxquels le médecin du travail peut être confronté.

Tableau 1. Mots-clés utilisés dans la stratégie de recherche bibliographique.

	INRS-Biblio	PubMed
	Termes du lexique général « Terme préférentiel » en majuscules	Mots libres Termes « MeSH » en majuscules
Cancer du sein	SEIN Glande mammaire CANCER CANCER ET PATHOGENESE Cancérogenèse CANCEROGENICITE	BREAST NEOPLASMS Breast cancer
Travail de nuit	TRAVAIL DE NUIT HORAIRE ATYPIQUE HORAIRE DE TRAVAIL HORAIRE VARIABLE DUREE DU TRAVAIL ROTATION DES POSTES TRAVAIL POSTE CONTRAINTES TEMPORELLE	SHIFT WORK SCHEDULE Night work, night-work, nightwork Night shift, shift work, shift-work
Chronobiologie		CHRONOBIOLOGY PHENOMENA CHRONOBIOLOGY DISCIPLINE
Santé au Travail		WORK SCHEDULE TOLERANCE

Première partie : L'ANATOMIE DU TEMPS

Chapitre 1 : le système endogène de mesure du temps

1.1.1 L'horloge biologique : un avantage sélectif

La rotation de la Terre sur elle-même et sa révolution en orbite autour du Soleil entraînent des changements quotidiens et saisonniers prévisibles. Les êtres vivants qui habitent sous ce cycle lumière-obscurité d'environ 24 heures expriment des rythmes biologiques. Ils sont le résultat de réponses génétiques aux changements cycliques de l'environnement externe. Les rythmes biologiques font ainsi partie des caractéristiques fondamentales des organismes [4].

Un rythme est un changement périodique qui se répète avec la même forme, la même probabilité et la même période. Si la variable qui change est biologique et endogène, alors l'oscillation observée est un « rythme biologique ». Ils sont classés en trois groupes principaux, selon leur durée : circadiens (20-28h), ultradiens (<20h) et infradiens (>28h). Le terme « circadien » a des racines étymologiques latines, *circa* signifie « environ » et *dies* « jour ». Les rythmes circadiens constituent l'influence la plus significative des processus physiologiques des mammifères [4].

De façon similaire à tous les autres organismes qui habitent la Terre, les humains sont soumis à l'ordre rythmique qui est sous-jacent à la vie. Pour l'Homme, le rythme circadien le plus évident est le cycle veille-sommeil. Quand un être humain rencontre un nouveau jour, son corps se prépare pour les nouvelles tâches à venir : la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la température vont augmenter. D'autre part, les mêmes paramètres diminuent à la fin de la journée. L'activité motrice est élevée en journée et basse la nuit, la température corporelle centrale atteint son maximum en début de soirée, la sécrétion de cortisol par la glande surrénal augmente rapidement à partir de son minimum vers 02h00 pour atteindre son maximum près de 08h00. En revanche, la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale atteint son pic en milieu de nuit et est fortement inhibée par la lumière [5].

L'observation et l'étude des rythmes biologiques exprimés par tous les êtres vivants, de la bactérie à l'humain, a permis de mettre en évidence l'existence d'un système complexe de mesure du temps. Les études de recherche fondamentale ont permis de constater que la sélection naturelle a favorisé la plupart des formes de vie en les équipant d'horloges biologiques, i.e., des

mécanismes cellulaires endogènes qui permettent de « suivre le temps ». Ces horloges représentent un avantage en termes de survie : ils permettent à un organisme d'anticiper les changements environnementaux quotidiens et ainsi d'adapter son comportement et sa physiologie à l'heure appropriée du jour, rythmiquement, avec une durée d'environ 24 heures. Les fonctions biologiques peuvent ainsi se produire au bon moment du jour ou de la nuit.

Les géotypes correspondant à des périodes circadiennes plus proches des 24 heures du cycle lumière-obscurité bénéficieraient d'un gain en aptitude par rapport aux individus dotés d'horloges plus lentes ou plus rapides, qui ne peuvent pas « s'accorder » aussi bien avec l'environnement temporel [6].

Ce système endogène de mesure du temps adapté à la journée terrestre est le résultat d'une complexe évolution de la vie au long de quelques milliards d'années.

1.1.2 Le système circadien : caractéristiques fondamentales

Le système circadien exhibe deux caractéristiques fondamentales : a) il présente une activité rythmique endogène et b) son activité doit être synchronisée avec le cycle terrestre [5].

En l'absence d'indices temporels en provenance de l'environnement externe, les rythmes persistent. C'est-à-dire que les rythmes circadiens continuent de s'exprimer selon un rythme d'environ une journée terrestre lorsque les individus sont dans des conditions environnementales constantes contrôlées, comme dans les laboratoires d'isolation temporelle, ou toute situation d'absence de repère temporel. Les cellules continuent à se diviser de façon rythmique dans les boîtes de Petri. L'activité rythmique circadienne est, ainsi, intrinsèque et endogène, l'horloge interne étant à l'origine de son propre *tempo*.

Néanmoins, la période de l'horloge interne n'est pas de 24 heures précises, mais un peu plus longue chez la plupart des individus. La durée des journées biologiques varie d'un individu à l'autre entre environ 23h30 et 24h30 [7]. Cela explique le besoin et le rôle des *zeitgebers*, en allemand « donneurs de temps ». Ce sont des synchroniseurs qui permettent de « remettre à l'heure » l'horloge endogène afin que l'heure interne (circadienne) soit en phase avec l'heure externe (terrestre). Ils ne créent pas les rythmes, ils ne sont pas à leur origine, mais bien ils ajustent (entraînent) ces rythmes. Divers facteurs environnementaux externes (repères astronomiques) et sociaux, comme des changements dans la lumière, la température, les heures de prise des repas et l'activité physique jouent un rôle important dans la synchronisation de l'horloge interne. Chez les animaux, la lumière est le synchroniseur le plus puissant,

conjointement avec la routine veille-sommeil. Les *zeitgebers* remettent le système circadien à 24 heures chaque jour, l'empêchant de sortir de phase et de passer à libre-cours [5].

Ainsi, une exposition à la lumière vive tard le soir et tôt la nuit déplace (retarde) l'oscillateur circadien vers des heures plus tardives. Une exposition à la lumière vive en fin de nuit et tôt le matin avance l'oscillateur circadien vers des heures plus précoces [7].

1.1.3 L'organisation interne du temps : une structure d'orchestre

Le système circadien comporte trois éléments principaux : 1) une voie d'entrée vers une horloge centrale, 2) l'horloge centrale, 3) des voies de sortie par lesquelles l'horloge centrale régule les rythmes dans l'organisme entier, à plusieurs niveaux (biochimie, physiologie, comportement) [6].

La voie d'entrée est constituée par des signaux environnementaux et sociaux qui constituent des repères temporels, les *zeitgebers*, le plus puissant étant le cycle lumière-obscurité, comme déjà évoqué. L'information lumineuse est reçue par une voie non visuelle, à travers un photorécepteur rétinien fonctionnel, des cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine [8].

L'horloge centrale, chez les mammifères, est située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC). Les NSC sont des structures bilatérales situées à la base de l'hypothalamus, qui bordent le troisième ventricule et reposent sur le chiasme optique. Chaque structure contient environ 8000 cellules organisées dans une forme de ballon de football d'environ 0,5 mm par 1 mm et comprend environ 50000 neurones chez les humains [9]. On distingue deux parties, le noyau et la coquille, chacune de ces sous-régions contient des neurones spécialisés dans les fonctions neuroendocrines. Ces derniers sont étroitement interconnectés et synchronisés comme un véritable organe, notamment grâce au peptide vasoactif intestinal et autres neurotransmetteurs qui jouent un rôle majeur dans les communications intercellulaires du type *crossstalk*. Les NSC sont la composante centrale du système photo-neuroendocrinien : l'information photique reçue par la rétine arrive à l'hypothalamus via le tractus rétinohypothalamique, qui transmet l'information aux NSC et à la glande pinéale. La glande pinéale synthétise de la mélatonine pour transmettre un message d'obscurité aux NSC dans une boucle de retour. En plus des signaux lumineux de la rétine, les NSC reçoivent des informations sur les environnements interne et externe à partir d'autres sources. Ces informations sont intégrées par les NSC pour réguler l'organisation temporelle globale [10].

Les voies de sortie sont des informations de phase relayées au reste du cerveau et à l'organisme entier via une combinaison de signaux neuraux, humoraux, cascades de comportement et signaux systémiques. Les NSC codent pour les gènes dont l'expression est communiquée aux tissus périphériques.

Bien que désignée comme « l'horloge maître », « l'horloge principale » ou « le pacemaker circadien maître » les fonctions des NSC sont plutôt celles d'un « synchroniseur maître », ou d'un véritable « chef d'orchestre ». Les NSC permettent de synchroniser chaque cellule individuelle du corps pour créer un tempo interne uniforme, comme dans un orchestre [11].

Les tissus périphériques, au-delà de pouvoir être synchronisés par les NSC, présentent aussi des oscillateurs circadiens fonctionnels capables de démontrer l'expression génétique de rythmes circadiens, même en l'absence des NSC. Ces horloges périphériques ou secondaires, aussi appelées « horloges esclaves » [12] ont été observées dans presque tous les tissus du corps. Les principales différences entre ces horloges et l'horloge maître sont leur position hiérarchique, les mécanismes par lesquels elles peuvent être synchronisées et leur expression. Elles ne sont pas directement sensibles à la lumière, leurs expressions génétiques sont plus spécifiques de tissus et l'heure des repas serait leur *zeitgeber* dominant. En l'absence de NSC fonctionnelles, les horloges périphériques présentent une atténuation de leur amplitude et une perte de synchronie entre elles [13].

Au total, le système circadien comprend un réseau d'horloges biologiques circadiennes et est organisé de façon hiérarchique. Les signaux en provenance des NSC, l'horloge principale, orchestrent les rythmes dans l'ensemble de l'organisme, harmonisant ainsi les fonctions physiologiques, psychologiques et comportementales selon une durée d'environ une journée terrestre. De façon générale, l'ensemble du système biologique circadien est appelé « horloge biologique ».

Les rythmes circadiens résultent de l'activité de l'horloge biologique. Des manifestations qui présentent une rythmicité circadienne robuste permettent d'évaluer l'intégrité du système circadien et sont des « biomarqueurs circadiens ». En pratique, il est possible d'utiliser des actimètres pour étudier le cycle activité-repos [14], des marqueurs hormonaux (prélevés de la salive, du sang ou de l'urine), notamment le cortisol et la mélatonine ou ses métabolites [15], ou des mesures de la température corporelle centrale et périphérique [16]. Des approches moléculaires à partir de fibroblastes sont utilisées dans les champs de recherche. Des questionnaires et des agendas sont souvent utilisés. Enfin, il y a des

méthodes en ambulatoire combinant plusieurs informations pour permettre une détection précise de la phase circadienne pendant que les sujets conservent leur style de vie normal [17].

Le Tableau 2 présente les définitions des termes couramment employés dans l'étude des rythmes biologiques.

Tableau 2. Termes couramment employés dans l'étude des rythmes biologiques et leurs définitions.

Chronobiologie	L'étude des rythmes biologiques et de leurs mécanismes.
Rythmes biologiques	Changements d'une variable biologique qui se répètent avec un profil similaire et à intervalle systématique. Ils sont caractérisés par la période (durée pour compléter un cycle), par la valeur autour de laquelle se produit la variation rythmique, l'amplitude (mesure de l'ampleur de la variabilité prévisible) et la phase (valeurs maximales et minimales par rapport à l'échelle de temps correspondante ou emplacement dans le temps d'une valeur particulière du rythme).
Rythmes circadiens	Rythmes physiologiques, métaboliques ou comportementaux endogènes proches de 24 h qui persistent dans des conditions constantes de non-entraînement (par exemple, obscurité constante) induits par les mécanismes moléculaires de l'horloge biologique dans les noyaux suprachiasmatiques et les tissus périphériques.
Système circadien	Le système biologique qui génère des rythmes proches de 24 h dans la physiologie cellulaire et de l'organisme et les ajuste aux cycles environnementaux.
Entraînement	La synchronisation d'un rythme par un signal répétitif.
Zeitgeber	Littéralement, "donneur de temps". Tout signal qui agit sur l'horloge biologique comme une indication de temps qui a la capacité d'avancer ou de retarder son rythme et ainsi entraîner et synchroniser un rythme biologique.
Décalage de phase	Changement de l'horaire de la phase d'un rythme.
Chronotype	Tendance à préférer être du matin ou du soir pour la période active.
Actimètre	Montre portée sur le poignet de la main non dominante. Elle détecte les mouvements du poignet et enregistre de manière non invasive le nombre d'accélération par minute pour évaluer le cycle repos-activité.

1.1.4 Les gènes de l'horloge et les mécanismes moléculaires

Les gènes de l'horloge ce sont des gènes dont les protéines sont des composantes nécessaires à la production et à la régulation des rythmes circadiens. Les gènes et les protéines interagissent entre eux pour produire des fluctuations quotidiennes des niveaux de protéines. L'élément central est le gène *per*, qui code pour la protéine PER. Les niveaux de PER sont les plus élevés en début de soirée et les plus bas en début de journée.

De façon simplifiée, pour générer une oscillation l'horloge biologique a besoin d'un activateur, d'un répresseur et d'un mécanisme pour ralentir l'action du répresseur sur l'activateur. D'un point de vue moléculaire, il s'agit d'un réseau interconnecté de boucles de rétroaction transcriptionnelles et translationnelles, avec une composante négative et une positive. La composante positive inclut les gènes Clock (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) et Bmal1 (*Brain-muscle Arnt like 1 : brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator*). La composante négative inclut les gènes Period (PER1, PER2, PER3) et Cry (*Cryptochromes*). Ces deux composantes sont interconnectées via une boucle accessoire incluant les récepteurs nucléaires orphelins (ROR), qui régulent les niveaux de CLOCK et BMAL1. Une caséine kinase (*Casein kinase Iε*, CKIE) phosphoryle les protéines PER, cible ces mêmes protéines pour qu'elles se dégradent et régule l'activité de BMAL1. La transcription des gènes Per et Cry est activée par les hétérodimères protéiques de BMAL1 et CLOCK. Les hétéro-quadrimeres entre les protéines PER et CRY inhibent leur propre transcription, générant une oscillation d'environ 24h de leur propre transcription. La stabilité et la dégradation de ces protéines est la clé de la période de l'horloge [18]. Plusieurs autres gènes sont impliqués dans la régulation précise de ces oscillations. Les horloges intègrent des signaux systémiques pour donner de la flexibilité à la physiologie circadienne [19].

Une cartographie spatio-temporelle inédite de l'expression circadienne des gènes pour l'ensemble des organes vient d'être publiée [20]. Environ deux tiers des gènes codant pour des protéines sont exprimés de façon cyclique au cours des 24 heures avec des pics en matinée et en début de soirée. Le premier pic, le plus important, survient entre 6 et 8 heures après le réveil avec plus de 11 000 gènes exprimés à ce moment-là dans l'organisme. Le second, moins intense, correspond à environ 5 000 gènes en action dans les tissus. Puis, les cellules sont quasiment au repos au cours de la nuit, particulièrement lors de la première partie de la nuit.

Par ailleurs, 80% des gènes exprimés de façon cyclique, codent pour des protéines assurant des fonctions essentielles de la vie des cellules comme l'élimination des déchets, la réplication et la réparation de l'ADN, le métabolisme, etc. L'expression des gènes varie beaucoup d'un tissu à l'autre, chaque organe exprimant sa propre horloge [20,21].

La Figure 1 illustre l'organisation du système circadien décrit dans cette première partie de la thèse.

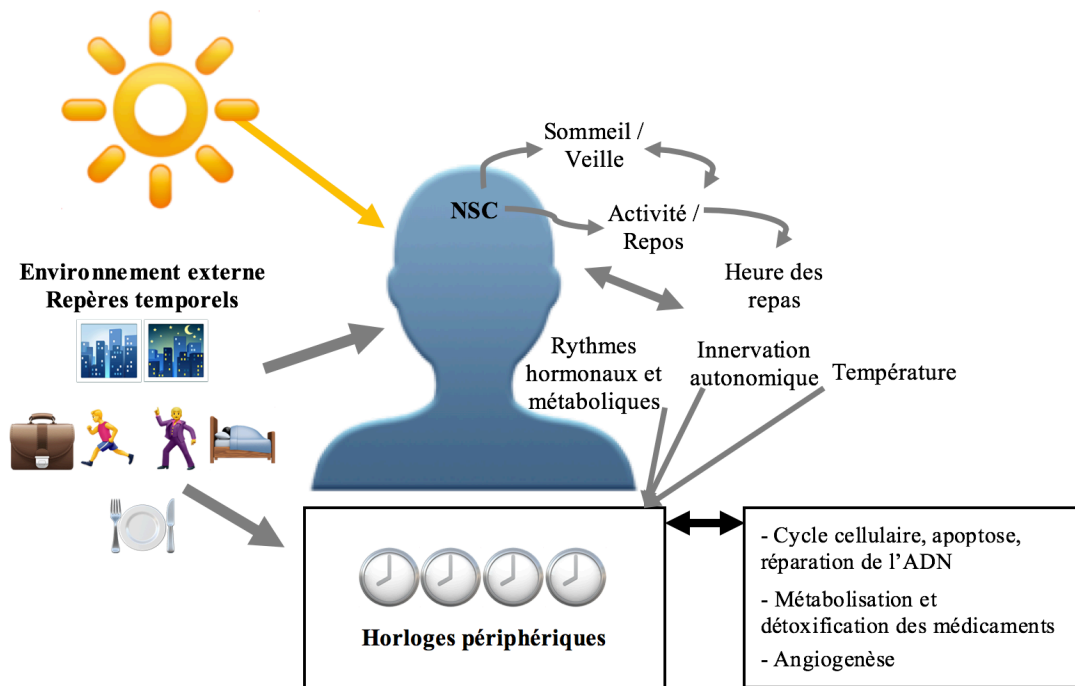


Figure 1. Illustration du système circadien. Le système de synchronisation circadienne comporte trois éléments principaux : une voie d'entrée vers une horloge centrale, l'horloge centrale, les noyaux suprachiasmatiques (NSC), des voies de sortie par lesquelles l'horloge centrale régule les rythmes dans l'organisme entier, à plusieurs niveaux (biochimie, physiologie, comportement) et des horloges circadiennes dans les tissus périphériques. Les NSC envoient aussi un signal à la glande pinéale pour produire de la mélatonine pendant l'obscurité. La mélatonine envoie des informations aux NSC dans une boucle de retour ainsi qu'à d'autres parties du cerveau et aux tissus périphériques. Les horloges moléculaires contrôlent rythmiquement le cycle cellulaire, le métabolisme xénobiotique et la détoxification, l'apoptose, la réparation de l'ADN et l'angiogenèse sur une période de 24 h. Le système circadien est synchronisé avec des signaux temporels fournis par les cycles lumière-obscurité et d'autres facteurs environnementaux (rythmes de travail et sociaux, repas). La lumière est le principal synchroniseur de l'horloge centrale. Figure élaborée à l'aide de la police *Apple Emoji couleur* inspirée des schémas des travaux de Lévi et al. [22] et Lunn et al. [23].

Partie 2 : TRAVAIL DE NUIT ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

Chapitre 1 : Le cancer du sein

2.1.1 Définition

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 [24].

Plusieurs systèmes de classification ont été proposés pour distinguer les sous-types de cancers du sein : les caractéristiques morphologiques de la tumeur ; le type et le grade histologique ; la réceptivité hormonal de la tumeur, comme l'expression de récepteur œstrogène (ER⁺ ou ER⁻) et progestérone (PR⁺ ou PR⁻) ; le profil d'expression génique ; le stade ou degré d'invasion (in situ versus invasif, local, régional, avancé, métastasé) ; le taux de prolifération cellulaire ; enfin, l'âge des patientes (en lien avec son statut pré ou post ménopause, le *cut-off* se faisant le plus souvent à 50 ans) [24,25].

Actuellement quatre sous-types moléculaires principaux sont utilisés en clinique : luminal A, luminal B, HER2 surexprimé, et phénotype basal ou triple négatif. Les différents sous-types de cancer ont des pronostics différents et requièrent des approches thérapeutiques ciblées [26]. Par ailleurs, ils ne présentent pas une distribution homogène dans la population et des différences significatives sont retrouvées quand les diagnostics sont stratifiés par âge, ethnie/race, histoire reproductive, IMC, statut socioéconomique, ou localisation géographique [24,27].

2.1.2 Données épidémiologiques / statistiques

Selon les dernières données disponibles en décembre 2016, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine pour l'année 2015 est estimé à 384 442 (210 882 hommes et 173 560 femmes). Le cancer du sein est le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme, avec 54 062 nouveaux cas et 11 913 décès en 2015. Il représente 31,2 % de l'ensemble des cancers incidents féminins et 14,1 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Il correspond à 18,2 % des décès féminins par cancer et à près de 8 % de l'ensemble des décès

par cancer. Après un cancer du sein, le risque de second cancer est multiplié par 1,31. L'analyse des tendances montre que l'incidence de cancer du sein a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000, puis on observe une diminution aussi bien du taux d'incidence que du taux de mortalité de -1,5 % par an en moyenne entre 2005 et 2012 [28].

Au niveau européen, la France se situe parmi les pays à fort taux d'incidence : son taux (89,7) est supérieur à la moyenne européenne (69,9) et à celle de l'Union européenne (80,3). Le taux de mortalité en France (estimé à 16,4) est proche de la moyenne européenne (16,1) et de celle de l'Union européenne des 28 (15,5).

Au niveau mondial, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans l'ensemble des régions du monde. On estime 1,67 million de nouveaux cas en 2012. Il s'agit du deuxième cancer le plus fréquent tous sexes confondus et du cinquième le plus meurtrier. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale varie de 27 pour 100 000 personnes-années (femmes) en Afrique Centrale à 92 en Amérique du Nord. Le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale varie de 6 pour 100 000 personnes-années (femmes) en Asie de l'Est à 20 en Afrique de l'Ouest [29].

Un récent rapport d'experts a confirmé l'existence d'un consensus scientifique sur l'existence d'un risque augmenté de cancer du sein parmi cinq groupes professionnels, par rapport à la population générale : infirmières (jusqu'à 50% plus élevé) ; enseignantes (risque jusqu'à 2 fois plus élevé) ; bibliothécaires, avocates, journalistes et autres professionnelles (risque jusqu'à 4 fois plus élevé) ; techniciennes de radiologie (risque jusqu'à 2 fois plus élevé) ; techniciennes de laboratoire, ouvrières d'usine et personnes travaillant avec des solvants chimiques (risque jusqu'à 3 fois plus élevé). En outre, des professions potentiellement à risque ont été identifiées pour lesquelles des recherches supplémentaires seraient nécessaires pour l'évaluation du risque de cancer du sein : premiers intervenants (policiers, militaires, pompiers), employés de la production d'aliments et boissons, coiffeurs et esthéticiens, travailleurs de la manufacture et machinerie, personnel soignant outre que les infirmières, personnel navigant, travailleurs du nettoyage à sec et blanchisserie, travailleurs du papier et de l'imprimerie, travailleurs de la vente au détail et commerce, travailleurs du caoutchouc et des produits en plastique, travailleurs du textile et vêtements [30].

Chez l'homme, le cancer du sein est une entité bien plus rare et correspond à 1 % de tous les cancers du sein [31].

2.1.3 Facteurs de risque connus ou présumés

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un facteur de risque est « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme » [32]. L'exposome désigne l'intégration de l'ensemble des expositions nocives environnementales, comportementales et professionnelles auquel est soumis un individu tout au long de son existence. Il a été introduit par Christopher Wild (CIRC) en 2005.

Au contraire d'autres types de cancer, il n'y a pas de consensus sur la cause primaire de cancer du sein.

Une récente revue de la littérature [25] menée par l'équipe du *Breast Cancer Prevention Partners* (ex *Breast Cancer Fund*) synthétise les facteurs de risque environnementaux et/ou professionnels connus ou présumés de cancer du sein, organisés en sept chapitres : 1) hormones : agents pharmacologiques et produits de soins personnels ; 2) perturbateurs endocriniens ; 3) hormones dans les aliments : naturelles et additives ; 4) produits chimiques industriels non perturbateurs endocriniens ; 5) tabagisme : actif et passif ; 6) travail de nuit, lumière nocturne et mélatonine ; 7) rayonnements.

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 [27].

D'autres facteurs de risque tels que ceux liés au style de vie comme un gain pondéral, la consommation d'alcool et le manque d'exercice physique sont aussi assez consensuels. En ce qui concerne les facteurs nutritionnels en particulier, certains ont été identifiés en faveur d'une augmentation ou réduction du risque de cancer du sein avec différents niveaux de preuve. Parmi les facteurs de risque, les boissons alcoolisées et la surcharge pondérale après la ménopause ont un niveau de preuve convaincant, l'ingestion de viandes rouges est un facteur de risque suggéré. Parmi les facteurs protecteurs, l'allaitement a un niveau de preuve convaincant ; l'activité physique, l'ingestion de fibres alimentaires et la surcharge pondérale avant la ménopause sont des facteurs probables ; l'ingestion de produits laitiers a été suggérée comme facteur protecteur. Les données sur les charcuteries, les compléments à base de bêta-carotène, les fruits et les légumes non féculents ne permettent pas de conclure [28].

Par ailleurs, l'étude compréhensif des facteurs de risque de cancer du sein ne peut pas se faire sans prendre en compte quelques notions importantes : certains agents (comme les perturbateurs endocriniens) présentent des effets dits à « bas dose » et des relations dose-réponse non-monotones, c'est-à-dire qu'une exposition à des faibles concentrations peut entraîner des réponses physiologiques ou subcellulaires différentes voire plus importantes que lors d'une exposition à des concentrations plus grandes et cela d'une façon non linéaire ; l'interaction entre les différents facteurs et les coexpositions modulent le risque final, notamment via des interactions complexes du type additif ou multiplicatif et des altérations de la susceptibilité à d'autres expositions ; les interactions gènes-environnement et les altérations épigénétiques représentent un poids considérable dans le risque final de cancer du sein ; la théorie du champ d'organisation tissulaire¹ permet de modéliser la cancérogenèse comme un problème d'organisation cellulaire et de défaut des communications intercellulaires, offrant une compréhension plus complète de la maladie, au-delà de l'instabilité génétique suite à des mutations cumulées dans l'ADN ; le moment de l'exposition au long de la vie et la durée de l'exposition jouent un rôle important dans les possibles conséquences observées sur le système mammaire, les expositions pendant les phases de développement mammaire incomplet (gestation, adolescence et jeune adulte) étant particulièrement préoccupantes [25].

Au total, des facteurs de risque complexes biologiques, environnementaux, comportementaux et professionnels interagissent entre eux. Il ne faut pas oublier le rôle des facteurs socio-économiques et les différences ethniques auto-identifiées. Ces derniers reflètent souvent d'autres conditions ou circonstances (localisation géographique, statut social, styles de vie, exposition professionnelle, ...) qui influencent les niveaux d'exposition. Par ailleurs, ils peuvent subir des modifications au cours de la vie de la femme. Des modèles biopsychosociaux suggèrent l'inclusion du stress chronique comme un facteur de risque de cancer du sein souvent négligé. Un modèle axé sur le rôle du sommeil, explorant les troubles du sommeil comme facteurs de risque de cancer du sein vient d'être proposé [33].

L'identification de liens directes du type « cause-effet » entre variables pourrait devenir presque impossible. Au fur et à mesure de l'évolution de la compréhension des mécanismes impliqués, les modèles deviennent de plus en plus complexes. Ainsi, ils comportent des degrés d'incertitude et de probabilité variables. Par ailleurs, pour un grand nombre de facteurs les

¹ En anglais Tissue Organization Field Theory (TOFT).

interactions entre facteurs biologiques, socio-comportementaux et environnementaux sont non seulement insuffisamment étudiées mais aussi difficilement quantifiables.

La Figure 2 illustre la complexité des facteurs qui affectent le risque de développer un cancer du sein (reproduite à partir de [25]). Le Tableau 3 liste les facteurs de risque de cancer du sein identifiés dans la littérature, à partir des données les plus récentes [25,27].

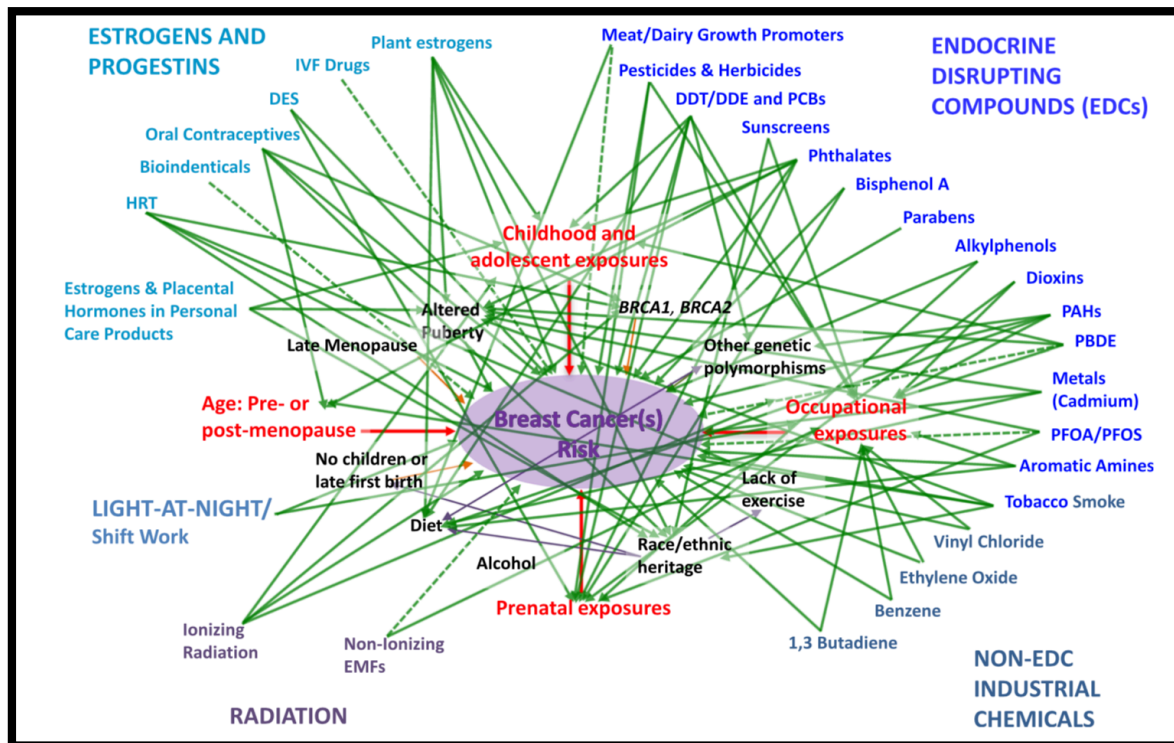


Figure 2. Complexité des facteurs de risque du cancer du sein. Cette représentation de la majorité de l'évidence décrite dans la revue de la littérature *Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environmental Health. 2 sept 2017;16(94):1-61.* démontre la complexité des potentielles connexions entre l'exposition aux toxiques environnementaux et l'incidence du cancer du sein. Les associations prennent la forme d'un réseau de facteurs de risque interconnectés. Les *flèches solides* représentent les liens qui ont été directement démontrés dans la littérature entre les expositions et le cancer du sein ou, le cas échéant, médiés par des facteurs décrits. Ces associations reflètent les résultats des études épidémiologiques humaines et / ou animales combinées. Les *flèches pointillées* indiquent les associations plus ambiguës (avec des preuves provenant d'études non humaines ou animales, en l'absence de données in vivo pour soutenir plus directement les liens). Les *flèches* n'indiquent pas la force relative des associations. Le but de ce modèle est plutôt de démontrer la complexité des relations entre les facteurs environnementaux et le cancer du sein. (figure reproduite à partir de [25])²

² Droits d'auteur : Thesis/Dissertation Reuse Request "Taylor & Francis is pleased to offer reuses of its content for a thesis or dissertation free of charge contingent on resubmission of permission request if work is published." (<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet#formTop>)

Tableau 3. Facteurs de risque connus ou présumés de cancer du sein identifiés dans la littérature scientifique.

Facteurs peu ou non modifiables	Patrimoine génétique (BRCA1, BRCA2) Polymorphismes génétiques favorisant Héritage ethnique Antécédents familiaux (cancer du sein 1 ^{er} degré) Âge Histoire reproductive / gynécologique ménarche précoce densité mammaire / certaines lésions bénignes troubles de la puberté nulliparité ou âge avancé (>30 ans) lors de la naissance du premier enfant ménopause tardive
Facteurs liés au style de vie	Comportements (diurnes) manque d'activité physique consommation d'alcool tabagisme alimentation / facteurs nutritionnels Stress chronique Sommeil troubles du sommeil, sommeil irrégulier, insuffisante et de mauvaise qualité
Œstrogènes et progestatifs	oestrogènes des plantes médicaments de la fertilisation in vitro diéthylstilbestrol contraceptifs oraux hormones bioéquivalentes traitement hormonal de substitution oestrogènes et hormones placentaires dans les produits de soins personnels
Perturbateurs endocriniens	agents de croissance de la viande et laitages pesticides et herbicides DDT/ DDE (dichlorodiphényltrichloroéthane / dichlorodiphényldichloroéthylène) PCB (polychlorobiphényles) crèmes solaires phtalates bisphénol A parabènes alkylphénols dioxines HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques) PBDE (polybromodiphényléther) métaux (cadmium) PFOA / PFOS (acide perfluorooctanoïque / acide perfluorooctanesulfonique) amines aromatiques tabac

(suite du tableau dans la page suivante)

Tableau 3. Facteurs de risque connus ou présumés de cancer du sein identifiés dans la littérature scientifique. (suite de la page précédente)

Produits chimiques industriels non perturbateurs endocriniens	fumée chlorure de vnyle oxyde d'éthylène benzène 1,3 butadiène autres solvants
Rayonnements	rayonnements ionisants rayonnements non ionisants
Exposition à la lumière artificielle la nuit	travail posté incluant la nuit

Chapitre 2 : Le travail de nuit

2.2.1 Définition

Le travail de nuit est une forme d'organisation du travail où les conditions de travail se font en horaires décalés ou en horaires dits « atypiques ». On qualifie d'« horaires atypiques » tous les aménagements du temps de travail qui ne sont pas « standards ». Le travail standard correspond aux configurations suivantes : 5 jours réguliers par semaine du lundi au vendredi, horaires compris entre 7 et 21 heures, amplitude journalière de 5 à 8 h (35 à 44 heures par semaine), avec 2 jours de repos hebdomadaires. Ainsi, on dénombre plusieurs modalités d'horaires atypiques : travail posté (incluant ou non la nuit), de nuit, de fin-de-semaine, horaires étalés ou comprimés, flexibilité journalière, temps partiel, horaires imprévisibles ou décalés, semaines irrégulières [3].

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. « Tout travail effectué au cours d'une période d'au moins neuf heures consécutives comprenant l'intervalle entre minuit et 5 heures est considéré comme du travail de nuit. La période de travail de nuit commence au plus tôt à 21 heures et s'achève au plus tard à 7 heures. »³ On considère comme « travailleur de nuit »

³ Code du travail - Article L3122-2 Modifié par LOI n°2016-1088 du 8 août 2016 - art. 8 (V).

le salarié qui accomplit, au moins, deux fois par semaine, selon son horaire de travail habituel, au moins 3 heures de travail de nuit quotidiennes ou bien, accomplit, au cours d'une période de référence, un nombre minimal d'heures de travail de nuit.⁴ Le recours au travail de nuit doit être exceptionnel. Il doit prendre en compte les impératifs de protection de la santé et de la sécurité des travailleurs et être justifié par la nécessité d'assurer la continuité de l'activité économique ou des services d'utilité sociale.⁵ La durée quotidienne du travail accomplie par un travailleur de nuit ne peut pas excéder 8 heures (ou 40 heures pour une durée hebdomadaire calculée sur une période de 12 semaines consécutives), sauf en cas de circonstances exceptionnelles et après accord de l'inspecteur du travail. Le code du travail français ne définit pas le travail posté. Des dispositions particulières sont prévues pour certains groupes de travailleurs (jeunes, femmes enceintes) et secteurs professionnels (transports, gens de mer, spectacles, commerce). Le travail de nuit et le travail en équipes successives alternantes figurent dans la liste des facteurs de risque professionnels visés par le Code du travail.⁶ Leur prise en compte est faite dans le cadre des dispositifs sur la pénibilité qui permettent l'accès, pour le salarié, à la formation et/ou à bénéficier d'un temps partiel sans perte de salaire et/ou à un départ anticipé à la retraite.

Les « travailleuses » de nuit méritent une attention particulière. Jusqu'en 2001, le droit français interdisait le travail de nuit des femmes, sauf cas particuliers. Cette interdiction a été levée par la loi sur l'égalité professionnelle hommes-femmes.⁷ Aussi, des conventions internationales proscrivaient le travail industriel nocturne aux femmes.⁸

La directive européenne de 2003 (directive 2003/88/CE) concernant certains aspects de l'aménagement du temps de travail précise que : la « période nocturne » est toute période d'au moins sept heures, telle que définie par la législation nationale, comprenant en tous cas l'intervalle compris entre 24 heures et 5 heures ; « le travail posté correspond à tout mode d'organisation du travail en équipe selon lequel des travailleurs sont occupés successivement sur les mêmes postes de travail, selon un certain rythme, y compris le rythme rotatif, et qui peut être de type continu ou discontinu, entraînant pour les travailleurs la nécessité d'accomplir un travail à des heures différentes sur une période donnée de jours ou de semaines ». Ce mode

⁴ Code du travail - Article L3122-5 et Article L3122-23 Modifié par LOI n°2016-1088 du 8 août 2016 - art. 8 (V).

⁵ Code du travail - Article L. 3122-1 Modifié par LOI n°2016-1088 du 8 août 2016 - art. 8 (V).

⁶ Code du travail - Article L4161-1 Modifié par Ordonnance n°2017-1389 du 22 septembre 2017 - art. 1.

⁷ Loi n°2001-397 du 9 mai 2001 relative à l'égalité professionnelle entre les femmes et les hommes, *J Off Repub Fr.* 2001.

⁸ Convention (n° 4) sur le travail de nuit (femmes), 1919, Convention concernant le travail de nuit des femmes (Entrée en vigueur : 13 juin 1921) Adoption : Washington, 1ère session CIT (28 nov. 1919). Abrogée par décision de la Conférence internationale du Travail à sa 106e session (2017).

d'organisation du temps de travail est destiné à assurer une continuité sur un même poste de travail, d'où l'appellation de travail posté.

La définition légale du travail de nuit et du travailleur de nuit adoptée par chaque pays n'est pas exactement la même.

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 [34]. Tout travail qui comprend au moins trois heures de travail entre minuit et 5 heures doit être considéré comme « travail de nuit ». Pour décrire un système horaire il faut préciser ses caractéristiques : le nombre de postes (ex. : 2x12h, 3x8h...) ; la durée des postes ; la structure des postes (continu ou fragmenté avec des pauses) ; l'heure de prise et de fin de poste (tôt le matin, tard le soir, variable) ; le temps de relève entre les équipes ; le nombre d'équipes qui se succèdent ; la taille des équipes, fixes ou non ; le cycle de rotation en ce qui concerne l'alternance des cycles (fixes ou rotation régulière ou irrégulière), la vitesse de rotation (rapide ou lente), le sens de rotation (avant ou anti-horaire, soit jour-soir-nuit ou nuit-soir-jour), la prévisibilité du planning et le nombre de postes et de repos consécutifs.

Parmi les nombreux modèles de travail posté, ceux qui comprennent le travail de nuit sont les plus perturbateurs pour l'horloge circadienne [35].

Dans le cadre des définitions détaillées ci-dessus, ce travail concerne les travailleuses exposées au travail de nuit et/ou au travail posté incluant des postes de nuit.

2.2.2 Données statistiques

En 2005, près de deux salariés français sur trois travaillaient selon des horaires atypiques, dont 19 % des salariés avec des horaires caractérisés par le fait de travailler la nuit ou le week-end de façon habituelle, et 10 % de façon occasionnelle, particulièrement dans le secteur public et dans le commerce. Par ailleurs, 86 % de ceux qui travaillaient la nuit travaillaient aussi le samedi et 72 % le dimanche. Ces salariés cumulaient souvent plusieurs contraintes d'horaire : semaines irrégulières, absence de repos hebdomadaire de 48 heures, horaires fixés par l'entreprise sans possibilité de modification [36]. En 2012 la direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES) a mis en évidence une augmentation du travail de nuit depuis vingt ans. Plus de 15 % des salariés, soit 3,5 millions de personnes, travaillaient la nuit, habituellement ou occasionnellement, dont plus d'un tiers étaient des femmes. Le travail de nuit concernait 30 % des salariés dans la fonction publique et 42 % dans les entreprises privées de services. Conducteurs de véhicules, policiers et militaires,

infirmières, aides-soignantes et ouvriers qualifiés des industries de procès étaient les cinq familles professionnelles les plus concernées par le travail de nuit. Le nombre de femmes travaillant la nuit, occasionnellement ou habituellement, avait doublé (500 000 en 1991 contre 1 million en 2012) [37].

À l'échelle mondiale, on estime qu'environ 20% de la population active des pays industrialisés est engagée dans le travail posté et/ou de nuit. En effet, dans les sociétés industrialisées modernes les heures de travail régulières sont devenues relativement rares (25%) par rapport aux horaires de travail atypiques. Ainsi, un grand nombre de travailleurs est exposé à des cycles inhabituels de lumière et d'obscurité. Ils travaillent et sont exposés à la lumière à des moments chronobiologiques inhabituels, notamment pendant la nuit biologique [38].

Chapitre 3 : La cancérogénicité du travail de nuit

2.3.1 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 voies de développement [39]. 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 son tour stimuleraient la prolifération du tissu mammaire. Par ailleurs, les rythmes circadiens des hormones pourraient avoir un rôle dans l'étiologie du cancer du sein. Les champs électromagnétiques de très basse fréquence étaient considérés comme possibles « promoteurs » de cancer du sein. Sans mentionner le cas particulier des horaires de travail atypiques, cette hypothèse a permis à la communauté scientifique de s'interroger 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 sein. Des études animales de plus en plus convaincantes sont venues appuyer cette théorie [40], qui a aussi été confortée par des études chez les femmes aveugles, qui présentaient un taux plus faible de cancers du sein [41].

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 « cancérogène probable »

(groupe 2A). Cette conclusion était basée sur des preuves jugées suffisantes issues des études d'expérimentation animale sur la cancérogénicité de l'exposition à la lumière pendant la nuit biologique. Les éléments de preuve des études chez l'Homme (huit études) sur le travail posté incluant le travail de nuit étaient jugés limités [35].

En 2012, la maison des délégués de l'association médicale américaine (*American Medical Association House of Delegates*) a conclu que la disruption circadienne comporte des effets cancérogènes potentiels associés à la suppression de la mélatonine, notamment sur le cancer du sein. Dans ce rapport, les experts citent des études de laboratoire sur le rôle de la mélatonine comme anti-cancérogène et suppresseur tumoral. Les éléments de preuve des études épidémiologiques étaient toujours limités [42]. Tandis que le CIRC a mis 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.

En 2016, 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, et considéré 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. En prenant en compte l'analyse des études épidémiologiques, expérimentales et biologiques et l'existence de mécanismes physiopathologiques qui peuvent expliquer les effets cancérogènes des perturbations du rythme circadien, les experts ont conclu à un « effet probable » du travail de nuit sur le risque de cancer [3]. 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, dont huit études de cohorte prospective et seize études cas-témoins, dont sept nichées dans des cohortes. Cinq méta-analyses ont aussi été analysées.

Le débat scientifique sur le travail 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 ont été actualisées fin 2016.⁹ La propre définition de « travail de nuit » a été modifiée.¹⁰

⁹ Décret n° 2016-1908 du 27 décembre 2016 relatif à la modernisation de la médecine du travail.

¹⁰ Code du travail - Article L3122-29 abrogé par LOI n°2016-1088 du 8 août 2016 - art. 8 (V).

En 2018, il semble pertinent de faire une mise au 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 émergé, apportant quelques éléments nouveaux à la discussion. L'analyse de ces nouvelles études se fera dans les sous-chapitres suivants. Ce travail ne reviendra pas de façon exhaustive sur chaque article déjà analysé dans les travaux d'experts.

2.3.2 Études épidémiologiques récentes

Depuis la publication du rapport de l'ANSES, quelques 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 [43–46], dont deux sur des cohortes d'infirmières [44,45] et une étude cas-témoins [47]. Des études supplémentaires n'évaluent pas l'exposition au travail de nuit, mais s'intéressent à certains aspects du sommeil [48] ou à l'exposition à la lumière artificielle nocturne [49–51]. Trois méta-analyses ont aussi été publiées [43,52,53], leur analyse critique se fera dans le sous chapitre 2.3.3.

Travis et al 2016

Travis et al. [43] 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 : pour les deux premières cohortes des questions ont été ajoutées aux questionnaires existants (« avoir déjà » et « n'avoir jamais » travaillé de nuit, et le nombre d'années d'exposition) ; pour l'*UK Biobank* l'exposition était défini comme un « emploi actuel incluant du travail de nuit », sans information sur la durée de l'exposition. Le critère de jugement principal 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, un total de 7 710 cas de cancer du sein ont été observés, dont 768 chez les travailleuses de nuit. En analyse multivariée, aucune association statistiquement 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, 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.

Commentaires sur cette étude

Or, il faut souligner que ces cohortes sont des études à grande échelle sur d'indicateurs de santé générale. Elles n'ont pas été spécifiquement conçues pour analyser l'impact des différents horaires de travail sur l'incidence de cancer. L'échantillon de ces trois études est composé par des femmes ménopausées, âgées de plus de 50 ans à presque 70 ans, en moyenne ; 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, Eva Schernhammer, d'Harvard Medical School, Richard Stevens, de l'Université du Connecticut, Johnni Hansen, de la société danoise de cancérologie et Scott Davis, de l'Université de Washington [54]. Ils ont remis en cause les conclusions de ce travail, qualifié de « mauvaise science ». Cette étude de Travis et al. s'intéresse en effet uniquement à l'incidence de cancer du sein chez un groupe de femmes retraitées et au cours d'une plage de temps extrêmement courte [55]. Il s'agit d'un portrait des « femmes survivantes ». Il est légitime de parler de biais de sélection dans cette étude, correspondant à l'atténuation voire à la disparition des risques avec le temps, des années après la cessation de l'exposition [54]. La réponse de ces chercheurs a permis une réelle remise en cause des travaux de Travis et al.

Wegrzyn et al 2017

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 [44]. 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 et du statut des récepteurs hormonaux des tumeurs. Les infirmières répondent à un questionnaire, mis à jour tous les deux ans et le suivi cumulé dans ces cohortes est supérieur à 90%. Le facteur de risque est l'exposition au travail posté incluant au moins trois nuits par mois. Le critère de jugement principal est le 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, 9 541 ont développé un cancer du sein.

Au sein de la NHS2, on retrouve que l'exposition à long terme au travail posté incluant la nuit est associée à un risque accru de cancer du sein. Ce risque se vérifie en particulier chez les femmes avec 20 ans ou plus d'exposition par rapport aux femmes non exposées (HR = 1,40 ; IC95% = 1,00–1,97) et plus significativement chez les femmes exposées dès leurs premières années de travail (HR = 2,15 ; IC95% = 1,23–3,73). Des associations statistiquement significatives ont été aussi observées entre le statut des récepteurs hormonaux des tumeurs et le travail posté de nuit dans la NHS2 : le risque de développer un cancer du sein invasif ER⁺ ou PR⁺ est une fois et demie plus grand chez les infirmières travaillant au moins trois nuits par mois, cumulé pendant au moins vingt 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).

Dans l'étude initiale NHS comportant 24 ans de suivi seules 3 % de femmes étaient toujours exposées au travail de nuit en 1996. Sur les infirmières restant dans cette cohorte aucune association statistiquement significative n'est retrouvée à ce stade entre l'exposition au travail posté de nuit et l'incidence de cancer du sein.

Commentaires sur cette étude

Le fait que l'augmentation du risque ait tendance à disparaître au long du temps quand les femmes ne sont plus exposées au travail posté de nuit constitue un argument clé sur l'importance des deux facteurs : l'âge du début d'exposition (début de carrière) et de la durée de l'exposition (vingt ans ou plus) sur l'incidence du cancer du sein.

Jørgensen 2017

Les données de la cohorte d'infirmières danoises [45] (*Danish Nurses Organization study*, 28 731 infirmières, âgées de 44 ans et plus, recrutées en 1993 ou 1999) relatives à leurs horaires de travail (nuit 23h00 – 07h00, soirée 15h00 – 23h59, alternant, ou de jour 07h00 – 15h00), ont été reliées au registre danois des causes de décès afin d'identifier les associations entre les horaires de travail et la mortalité toute cause et cause spécifique. Pendant 17 ans de suivi, il y a eu 204 décès par cancer du sein, dont 16 chez les infirmières de nuit et 38 chez les infirmières avec des postes alternants. Les résultats n'ont pas montré d'associations significatives entre les horaires de travail et la mortalité par cancer du sein. Le risque de

mortalité toutes causes pour les infirmières de nuit était 26 % supérieur par rapport aux infirmières de jour.

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 ni sur les horaires de travail avant le premier accouchement.

Commentaires sur cette étude

Concernant cette étude, nous estimons que 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.

Vistisen 2017

Une autre étude danoise [46] 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 récepteurs d'œstrogènes (ER) et au facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2). La cohorte comprenait 155 540 femmes salariées du secteur public au Danemark, qui ont été suivies de 2007 à 2012. Les informations sur les heures de travail au jour le jour étaient disponibles sur les registres de paie (informations détaillées sur le jour, l'heure et la minute de début et de fin de chaque poste travaillé). 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-20h. Au total, 1 245 cas incidents de cancers du sein ont été identifiés. Les résultats n'ont pas confirmé l'effet global à court terme du travail posté de nuit sur le risque de cancer du sein. Une augmentation modérée du risque a été suggéré pour les sous-types de cancer de sein de statut HER2 positif, indépendamment du statut ER.

Commentaires sur cette étude

Bien que la population étudiée soit grande, la période d'exposition retenue (5 ans) peut être considérée comme faible pour la plupart des sous-analyses et la puissance statistique ainsi limitée. L'étude ne permet pas d'évaluer le risque à long terme. Les définitions de « travail de nuit » et « travail de jour » adoptées par les chercheurs peuvent amener à une mauvaise classification du groupe non exposé car des travailleurs de nuit, qui commencent avant 05h00 ou terminent après minuit, peuvent être classés comme travailleurs de jour [56], même si cela n'a affecté que 0,32% de l'échantillon [57].

Des nouveaux résultats d'une étude cas-témoins en population générale menée en Australie ont été récemment publiés [47]. Les chercheurs ont repris les données de l'étude *Breast Cancer Environment and Employment Study* pour évaluer si les femmes qui travaillaient pendant leur nuit biologique seraient plus à risque de développer un cancer du sein. Pour cela, les chercheurs ont pris en compte le chronotype lors de l'évaluation de la désynchronisation circadienne provoquée par le travail de nuit : le chronotype était compris dans la définition de l'exposition. Lors de la première publication les auteurs avaient considéré que toutes les femmes travaillant au moins deux postes de nuit entre 00h00 et 05h00 étaient exposés de façon égale à la désynchronisation circadienne [58]. Dans la présente étude, les travailleuses présentant un chronotype plus tardif (défini comme l'heure de coucher préférée dans les 2 heures après la fin de leur poste de travail) étaient classées comme « non exposées ». Parmi 1 385 postes de travail de nuit, 30 ont changé de classification. Les résultats n'ont pas montré de différences entre la nouvelle classification et la classification d'exposition utilisée en 2013.

Commentaires sur cette étude

Les conclusions sont limitées par les données manquantes. Il n'a pas été possible de calculer le nombre total de désynchronisations circadiennes au long cours et donc un possible effet dose-réponse. Il n'a pas été possible d'étudier le nombre de femmes exposées parmi celles qui commençaient le travail avant minuit.

Variable d'intérêt : sommeil

Une étude américaine [48] a analysé les associations entre les troubles du sommeil et le risque de cancer du sein dans une population de 50 533 femmes participant à l'étude de cohorte longitudinale *Sister Study*. Des associations statistiquement significatives ont été retrouvées entre des indices d'un sommeil inadapté ou de mauvaise qualité et un risque accru de cancer du sein : les femmes qui déclaraient avoir des difficultés pour s'endormir la majorité des nuits, celles qui avaient des lumières ou téléviseurs allumés dans la chambre pendant le sommeil et celles qui rapportaient ne pas avoir une quantité de sommeil suffisante pour se sentir en forme étaient plus à risque de développer un cancer du sein.

Commentaires sur cette étude

Cette étude n'est pas spécifique aux travailleuses de nuit. L'objectif de la *Sister Study* est d'évaluer les facteurs de risque environnementaux et génétiques de cancer du sein chez les femmes qui ont une sœur diagnostiquée avec un cancer du sein. Le faible nombre de travailleuses de nuit dans l'échantillon (296) n'a pas permis de mener des analyses stratifiées par horaire de travail. Elles ont été exclues des analyses, car leurs éventuels troubles du sommeil pourraient être directement imputés au travail posté.

Variable d'intérêt : exposition à la lumière nocturne artificielle

Plusieurs études ont été menées pour étudier les effets de la luminosité nocturne dans le risque de cancer du sein. L'illumination nocturne extérieur est ainsi utilisée comme remplaçant de l'exposition d'intérêt : l'incidence de lumière (effective d'un point de vue circadien) dans les rétines des femmes pendant la nuit. C'est une façon indirecte d'étudier les potentiels mécanismes impliqués dans la survenue de cancer du sein lors de l'exposition à la lumière électrique par les travailleuses de nuit. Néanmoins ces études sont limitées dans la mesure où elles ne peuvent pas capter l'exposition individuelle réelle de chaque individu.

Des effets de la lumière nocturne sur les écosystèmes sont de plus en plus étudiés et la communauté scientifique s'intéresse désormais à la « pollution lumineuse » [59].

Une étude écologique [49] a comparé des données du registre de cancers du Connecticut entre les années 2005 à 2009 à des données sur les niveaux de lumière nocturne des années 1996-1997 détectés par image satellite. Les femmes qui habitaient les régions avec le niveau le plus élevé de lumière nocturne étaient 63 % plus à risque de développer un cancer du sein, par rapport à celles qui était exposées au niveau de lumière le plus faible (RR=1,63 ; IC95% = 1,41–1,89). Cette association était plus forte chez les femmes pré-ménopausées et devenait plus faible avec l'avancer de l'âge. Les variables de confusion prises en compte étaient la densité populationnelle, le taux de fertilité de la ville et les pourcentages de non-blancs, population urbaine et au-dessous du seuil de pauvreté.

D'autres études écologiques menées dans plusieurs pays [60,61], en Corée du Sud [62], et des études cas-témoins en Israël [63,64] sont aussi en faveur d'une incidence plus grande de cancers du sein dans les zones les plus illuminées la nuit.

L'analyse des données de la cohorte américaine d'infirmières NHS2 a conclu que les femmes qui vivent dans des quartiers comportant des niveaux plus élevés de lumière extérieure pendant la nuit seraient plus à risque de développer un cancer du sein par rapport aux femmes

qui habitent dans les zones moins illuminées, en particulier les femmes pré-ménopausées au moment du diagnostic et les fumeuses (actives ou sevrées). Le domicile de chacune des 109 672 infirmières a été géocodé, et le niveau de lumière moyen dans le voisinage immédiat a été estimé par satellite. Ces estimations ont été mises à jour au cours de la période de suivi de 15 ans (1989 à 2013). Un total de 3 549 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués. Des données individuelles étaient disponibles et les variables ont été ajustées pour plusieurs facteurs de confusion possibles [50].

L'analyse des données prospectives de 105 866 femmes de la cohorte *Breast Cancer Now Generations* n'a montré aucune association entre l'exposition à la lumière nocturne (telle qu'elle était définie dans l'étude) et l'augmentation du risque global de cancer du sein. La variable d'intérêt était le niveau d'exposition à la lumière pendant la nuit dans la pièce à coucher pour l'année précédant la participation à l'étude et à l'âge de 20 ans [51]. Au contraire de l'étude précédente qui utilisait des données satellite objectives, dans cette étude l'exposition à la lumière nocturne et les habitudes de sommeil ont été évaluées par auto-questionnaires.

Commentaires sur ces études

Ces études ont l'intérêt d'explorer une hypothèse mécanistique sur l'influence de la surexposition à la lumière nocturne sur le cancer du sein. Cependant la variable travail posté / de nuit ne peut pas être prise en compte car le sommeil des travailleuses de ce type a souvent lieu au cours de la journée avec une exposition à la lumière du jour, mal contrôlée.

2.3.3 Les méta-analyses

Une méta-analyse de bonne qualité apporte un fort niveau de preuve et peut être déterminante dans l'établissement de règles de bonne pratique [65]. Les méta-analyses constituent un moyen de résumer les résultats de multiples études : l'utilisation d'une méthodologie statistique formelle permet de rassembler et d'analyser les données de différentes études sélectionnées pour aboutir à une estimation unique et plus précise de l'effet étudié. Leur objectif est d'augmenter la puissance statistique, de réduire la controverse quand les études individuelles sont discordantes, de mieux préciser la taille de l'effet en cause et de répondre à des nouvelles questions qui n'avaient pas encore émergée lors des études individuelles [66]. Néanmoins, le résultat des méta-analyses repose toujours sur la qualité des essais réalisés et inclus. Cet outil présente des limites importantes et l'expérience a montré que des conclusions établies par les méta-analyses ont souvent mené à des réponses fausses et trompeuses dans

différents domaines de la médecine. Les experts invitent à une certaine prudence lors de leur interprétation [67].

Les 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 pendant la même année. L'inclusion d'un grand nombre d'articles, 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 papiers difficile. Ainsi, ce travail propose une analyse critique de l'ensemble des méta-analyses publiées.

La recherche bibliographique menée dans le cadre de ce travail de thèse a permis d'identifier neuf méta-analyses sur le travail de nuit et le risque de cancer du sein publiées jusqu'au 31 janvier 2018 [43,52,53,68–73], dont une incluse dans la monographie du CIRC [68] et cinq dans le rapport de l'ANSES [69–73]. Une dixième méta-analyse sur l'exposition à la lumière nocturne, la durée du sommeil, les niveaux de mélatonine endogène et le risque de cancer du sein apporte des éléments à la discussion [74].

Le Tableau 4 identifie les études incluses dans chacune de ces méta-analyses, ainsi que les études évaluées par les travaux d'experts. Les références bibliographiques complètes de chaque article sont présentées séparément dans l'Annexe 1, pour simplifier la lecture. Les principaux résultats quantitatifs sont présentés dans le Tableau 5. Les principales conclusions émises par les auteurs des articles ainsi que les remarques et/ou critiques qui découlent de l'interprétation critique de chaque méta-analyse sont résumées dans le Tableau 6.

Aucune méta-analyse n'a inclus exactement les mêmes études. Le nombre d'études incluses varie de 6 à 44. Certaines méta-analyses ont évalué aussi 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 [53,68,70,73] ; exposition nocturne à la lumière artificielle [53,73,74] ; données sur la durée et la qualité du sommeil [53,73,74] ; taux de mélatonine endogène [74] (Tableau 4).

Yuan 2018

La méta-analyse la plus récente a été publiée en 2018 [53]. L'analyse de 49 études (issues de 44 articles) a mis en évidence que : le travail posté de nuit à long terme est significativement associé à un risque accru de cancer du sein chez les femmes (OR=1,316 ; IC95% = 1,196–1,448) ; le risque augmente de 3,3 % par tranche de 5 ans d'exposition au travail posté de nuit (OR = 1,033; IC95% = 1,012–1,056) ; chez le groupe professionnel des infirmières exposées au travail posté de nuit, le sur-risque de cancer du sein est estimé à presque

60 % (OR = 1,577; IC95% = 1,235–2,014). Des différences existent selon la localisation géographique : la méta-analyse des sept études menées en Asie et des deux études menées en Australie n'a pas retrouvé d'association significative, tandis qu'une association statistiquement significativement positive a été observée dans l'analyse de vingt-sept études européennes (OR = 1,416; IC95% = 1,246– 1,610) et de treize études nord-américaines (OR = 1,236; IC95% = 1,048–1,459).

Dans cette même méta-analyse [53], les auteurs ont établi une association statistiquement significativement positive entre le travail posté de nuit à long terme et le risque de cancers du système digestif et de la peau. Chez les infirmières, le lien entre le travail posté de nuit et le cancer de la peau n'a pas été établi, mais une association significative a été retrouvée avec le cancer du poumon, outre les cancers du sein et digestifs.

Commentaires sur cette méta-analyse

Cette méta-analyse présente plusieurs incohérences. Tout d'abord, certaines études ont été comptées deux fois. C'est le cas lorsque plusieurs papiers sur des aspects différents de la même étude ont été publiés. En ce qui concerne les cohortes d'infirmières américaines (*NHS* et *NHS2*), par exemple, la méta-analyse prend en compte les données divulguées lors d'un congrès [75] en plus des données de l'article complet publié en 2017 [44]. Deuxièmement, les auteurs concluent sur une association statistiquement significativement positive entre le cancer du sein et le "*long-term night shift work*". Néanmoins, ils ne précisent pas ce que l'on doit entendre par "*long-term*". Troisième point à soulever, ce travail inclut aussi bien des articles sur le travail de nuit que des articles sur l'association entre le risque de cancer du sein et certains facteurs perturbateurs du rythme circadien (comme le sommeil et l'exposition nocturne à la lumière artificielle), mais qui ne présentent aucune donnée sur les horaires de travail de la population étudiée. Pourquoi ne pas avoir séparé les données issues des études spécifiques sur le travail posté de nuit des autres études sur des facteurs perturbant le rythme circadien ? Cela a été fait par d'autres auteurs [73]. Il faut noter que pour les cancers digestifs, de la peau et pulmonaires la précision de l'estimation du risque est plus faible, les intervalles de confiance étant bien plus écartés.

Lin 2015

Une autre méta-analyse [52] a conclu que le travail de nuit est significativement et indépendamment associé à un risque augmenté de morbidité par cancer du sein. Le risque de

cancer du sein 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 rotatif augmente de 8,9 % le risque de cancer du sein.

Commentaires sur cette méta-analyse

Cette méta-analyse prend en compte les données de six cohortes prospectives, dont trois articles sont sur les cohortes d'infirmières américaines (*NHS* et *NHS2*). Les données des cohortes d'infirmières les plus récentes prises en compte sont celles divulguées lors d'un congrès [75] car l'article complet n'avait pas encore été publié.

Travis 2016

Au contraire, Travis et al. [43] concluent que le travail de nuit n'a que très peu ou pas d'effet sur l'incidence de cancer du sein. Les auteurs prennent en compte les données des trois études originales publiées dans le même article (*Million Women Study*, *EPIC-Oxford* et *UK Biobank*) et sept autres études (voir Tableau 4). Le risque relatif d'incidence de cancer du sein est de 0,99 (IC95% = 0,95-1,03) pour les femmes ayant déjà travaillé de nuit par rapport à celles n'ayant jamais travaillé de nuit. L'approche « déjà » versus « jamais » (*ever* versus *never / any* versus *none*) utilisée aussi bien dans les études originales que dans la méta-analyse est considérée très grossière et a été critiquée [54].

Commentaires sur les 10 méta-analyses

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. Une dixième méta-analyse porte sur les relations dose-réponse de temps de sommeil, mélatonine, exposition à la lumière artificielle nocturne et le risque de cancer du sein. Six études concluent sur une association positive entre l'exposition au travail posté de nuit et le risque de cancer du sein [52,53,68,69,72,73], dont quatre mettent en évidence une relation dose-réponse entre l'exposition et le risque [52,53,72,73]. Deux méta-analyses concluent que les résultats montrent des preuves insuffisantes d'un lien entre le travail posté de nuit et le cancer du sein [70,71] et une étude écarte le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit [43].

Le risque rapporté varie de 5 % à 48 %. Quatre méta-analyses retrouvent un risque proche de 19 % voire 20 % [69,70,72,73], valeur aussi retrouvée lors de l'analyse des études de cohorte par la méta-analyse la plus récente [53].

Un des groupes professionnels les plus étudiés est celui des infirmières postées de nuit. Elles seraient plus à risque de développer un cancer du sein, le risque rapporté varie de 14% (pour une exposition égale ou supérieur à huit ans) à 58%. Le personnel navigant commercial serait aussi un groupe professionnel plus à risque. Néanmoins le rôle joué par l'exposition aux radiations cosmiques ne peut pas être évalué de façon précise, ainsi que l'effet du décalage horaire.

Les études rapportent de façon consistante une augmentation de 3 à 5 % du risque de cancer du sein par tranche de 5 ans d'exposition au travail posté de nuit [52,53,71,72]. Pour les durées d'exposition les plus longues, supérieurs à 15 ou 20 ans, les risques retrouvés se situent respectivement entre 15% [69] et 8,8% [52] ; une étude n'a pas retrouvé d'augmentation de risque pour des expositions de durée supérieur ou égale à 20 ou 30 ans [43].

L'interprétation des résultats doit se faire à la lumière des forces et des limites des études. Chaque méta-analyse comporte avec elle tous les biais de chaque étude qu'elle analyse.

Les différences entre les choix des études incluses et les différences entre les études individuelles expliquent l'hétérogénéité observée (Tableau 5). Les principales différences résident dans le fait que les études individuelles analysent des populations d'intérêt disparates (population général, 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, rotatif, exposition cumulative, 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 (questionnaire, entretien, bases de données, matrices emploi-exposition). Par ailleurs, les modèles statistiques diffèrent dans le choix des co-variables de risque (antécédents personnels et familiaux, IMC, tabagisme...), dont certaines ont été liées à l'exposition au travail posté et/ou de nuit. Notamment, l'effet du travail de nuit sur la survenue du syndrome métabolique est avéré [3].

Ainsi, des données différentes, des analyses différentes et des interprétations différentes lors de la réalisation des travaux créent une opportunité pour atteindre des conclusions qui peuvent être très variables.

Tableau 4 a. Identification des études de cohorte 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 (et/ou autres facteurs de perturbation circadienne). Les références complètes se retrouvent dans l'Annexe 1.

	CIRC 2007	ANSES 2016	Megdal 2005	Jia 2013	Kamdar 2013	Ijaz 2013	Wang 2013	Yang 2014	He 2015	Lin 2015	Travis 2016	Yuan 2018
Travail de nuit, études de cohorte												
Schernhammer et al., 2001, États-Unis	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
Schernhammer et al., 2006, États-Unis	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Schernhammer et al., 2014, États-Unis ^a										X		X
Wegrzyn et al., 2017, États-Unis												X
Schwartzbaum et al., 2007, Suède ^b	X	X			X	X			X			X
Pronk et al., 2010, Chine		X		X	X	X	X		X	X	X	X
Knutsson et al., 2013, Suède		X		X		X			X	X	X	X
Koppes et al., 2014, Pays-Bas		X								X		X
Gu et al., 2015, États-Unis		X										
Akerstedt et al., 2015, Suède		X									X	X
Travis et al., 2016, Royaume-Uni											X	X
Jørgensen, 2017, Danemark ^b												
Vistisen et al., 2017, Danemark												

Tableau 4 b. Identification des études 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 (et/ou autres facteurs de perturbation circadienne). Les références complètes se retrouvent dans l'Annexe 1.

	CIRC 2007	ANSES 2016	Megdal 2005	Jia 2013	Kamdar 2013	Ijaz 2013	Wang 2013	Yang 2014	He 2015	Lin 2015	Travis 2016	Yuan 2018
Travail de nuit, études cas-témoins												
Tynes et al., 1996, Norvège ^c	X	X	X	X	X	X						X
Hansen et al., 2001, Danemark ^c	X	X	X	X	X	X			X			X
Davis et al., 2001, États-Unis ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X
Lie et al., 2006, Norvège ^c	X	X	X		X	X	X					X
O'Leary et al., 2006, États-Unis ^c	X	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 ^c		X		X	X	X	X		X			X
Hansen & Lassen, 2012, Danemark ^c		X		X		X	X		X			X
Hansen & Stevens, 2012, Danemark ^c		X		X		X	X		X			X
Ménégaux et al., 2013, France		X		X		X			X			X
Fritschi et al., 2013, Australie		X							X			X
Grundy et al., 2013, Canada		X							X			X
Rabstein et al., 2013, Allemagne		X										X
Li W 2011, Chine (thesis) ^d					X	X						
Lie et al., 2013, Norvège												X
Ren et al., 2014, Chine ^a												X
Truong, 2014, France												X
Li W et al., 2015, Chine ^c		X									X	X
Wang et al., 2015, Chine		X										X
Papantoniou et al., 2015, Espagne		X										X
Santi et al., 2015, Canada												X

Tableau 4 c. Identification des études de cohorte et cas-témoins sur le personnel navigant 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 et/ou autres facteurs de perturbation circadienne. Les références complètes se retrouvent dans l'Annexe 1.

	CIRC 2007	ANSES 2016	Megdal 2005	Jia 2013	Kamdar 2013	Ijaz 2013	Wang 2013	Yang 2014	He 2015	Lin 2015	Travis 2016	Yuan 2018
Personnel navigant, études de cohorte												
Pukkala et al., 1995, Finlande			X									
Lynge et al., 1996, Denmark			X									
Wartenberg et al., 1998, États-Unis ^b			X									
Rafnsson et al., 2001, Islande ^b			X									
Haldorsen et al., 2001, Norvège ^b			X									
Reynolds et al., 2002, États-Unis			X		X				X			
Linnertsjo et al., 2003, Suède			X		X							X
Personnel navigant, études cas-témoins												
Rafnsson et al., 2003, Islande ^c					X				X			X
Kojo et al., 2005, Finlande ^c									X			X
Pukkala et al., 2012, Pays Nordiques ^c									X			X

Tableau 4 d. Identification des études sur la pollution lumineuse 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 (et/ou autres facteurs de perturbation circadienne). Les références complètes se retrouvent dans l'Annexe 1.

	CIRC 2007	ANSES 2016	Megdal 2005	Jia 2013	Kamdar 2013	Ijaz 2013	Wang 2013	Yang 2014	He 2015	Lin 2015	Travis 2016	Yuan 2018
Lumière artificielle nocturne, études de cohorte												
James et al., 2017, États-Unis												
Johns et al., 2018, Royaume-Uni												
Lumière artificielle nocturne, études cas-témoins												
Kloog et al., 2011, Israël								X	X			X
Li Q, 2010, États-Unis								X	X			X
Bauer et al., 2013, États-Unis								X	X			X

Tableau 4 e. Identification des études sur le sommeil 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 (et/ou autres facteurs de perturbation circadienne). Les références complètes se retrouvent dans l'Annexe 1.

	CIRC 2007	ANSES 2016	Megdal 2005	Jia 2013	Kamdar 2013	Ijaz 2013	Wang 2013	Yang 2014	He 2015	Lin 2015	Travis 2016	Yuan 2018
Sommeil, études de cohorte												
Verkasalo et al., 2005, Finlande								X	X			X
Pinheiro et al., 2006, États-Unis								X	X			
Kakizaki et al., 2008, Japon								X	X			X
Wu et al., 2008, Singapour									X			
White et al., 2017, États-Unis et Puerto Rico												
Sommeil, études cas-témoins												
McElroy et al., 2006, États-Unis								X	X			X
Girschik et al., 2013, Australie								X	X			X
Datta et al., 2014, Asie du Sud												X

Tableau 4 f. Identification des études sur la mélatonine 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 (et/ou autres facteurs de perturbation circadienne). Les références complètes se retrouvent dans l'Annexe 1.

	CIRC 2007	ANSES 2016	Megdal 2005	Jia 2013	Kamdar 2013	Ijaz 2013	Wang 2013	Yang 2014	He 2015	Lin 2015	Travis 2016	Yuan 2018
Mélatonine, études cas-témoins nichées												
Travis et al., 2004, Royaume-Uni								X				
Schernhammer and Hankinson, 2005, États-Unis								X				
Schernhammer et al., 2008, Italie								X				
Schernhammer and Hankinson, 2009, États-Unis								X				
Schernhammer et al., 2010, Italie								X				
Wu et al., 2013, Singapour ^f								X				
Autres												
Chu et al., 2010, China ^a												X
Vistisen, 2014, Danemark ^g												X
Tsai, 2014, États-Unis ^h												X

^a communication orale ou poster lors d'un symposium/congrès; ^b étude de cohorte rétrospective; ^c étude cas-témoins nichée dans une cohorte; ^d il s'agit d'un travail de thèse, l'article peer-reviewed a été publié en 2015; ^e cette étude a aussi analysé l'exposition nocturne à la lumière artificielle ; ^f cette étude a aussi analysé la durée du sommeil ; ^g étude incluse dans l'analyse mais non comprise dans la liste de références de la méta-analyse ; ^h étude transversale.

Tableau 5. Principaux résultats quantitatifs de neuf méta-analyses évaluant le risque de cancer du sein chez les femmes ayant un travail de nuit et/ou posté.

Auteur	Catégories d'exposition, nombre de cas / études	Méta RR	IC 95%	Hétérogénéité
Megdall 2005	PNC et autres travailleuses de nuit (5820 cas, 13 études)	1,48	1,36 – 1,61	p = 0,62
	PNC (198 cas, 7 études)	1,44	1,26 – 1,65	p = 0,37
	Travailleuses de nuit autres que PNC (5622 cas, 6 études)	1,51	1,36 – 1,68	p = 0,68
Jia 2013	Avoir déjà vs n'avoir jamais travaillé la nuit (ever vs never)			
	toutes études (16262 cas)	1,20	1,08 – 1,33	p < 0,001, I ² = 63 %
	études de meilleure qualité (9 études)	1,40	1,13 – 1,73	p = 0,001
	études de cohorte (4654 cas)	1,08	0,97 – 1,21	p = 0,019, I ² = 52%
	études cas-témoins (11608 cas)	1,32	1,17 – 1,50	p = 0,137, I ² = 33 %
	Durée d'exposition ≥ 15 ans vs absence de travail de nuit	1,15	1,03 – 1,29	p = 0,115, I ² = 40 %
Kamdar 2013	Tout travail posté incluant la nuit vs jamais de nuit (15204 cas)	1,21	1,00 – 1,47	p < 0,001, I ² = 76 %
	Catégorie professionnelle			
	PNC	1,79	1,25 – 2,57	
	Travailleuses de nuit autres que PNC	1,14	0,93 – 1,40	
	Durée d'exposition (cut-off 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 ² = 79%
	≥ 8 ans vs jamais de travail de nuit (9 études)	1,04	0,92 – 1,18	p = 0,023, I ² = 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		
Ijaz 2013	Durée d'exposition par tranche de 5 ans			
	toutes études	1,05	1,01 – 1,10	I ² = 55 %
	études de cohorte (3 études)	1,01	0,97 – 1,05	I ² = 34 %
	études cas-témoins (9 études)	1,09	1,02 – 1,20	I ² = 45 %
	Exposition cumulative : par accroissement de 300 postes de nuit			
	toutes études	1,04	1,00 – 1,10	I ² = 58 %
études de cohorte (3 études)	1,00	0,97 – 1,04	I ² = 53%	
études cas-témoins (5 études)	1,07	1,00 – 1,10	I ² = 37 %	
Wang 2013	Avoir déjà été exposé au travail de nuit (8116 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 ² = 70%
	études de cohorte (3 études)	1,02	1,00 – 1,04	p = 0,218, I ² = 34%
	études cas-témoins (7 études)	1,06	1,02 – 1,09	p = 0,001, I ² = 75%
	Exposition cumulative : par accroissement de 500 postes de nuit (4 études)	1,13	1,07 – 1,21	p = 0,060, I ² = 60%
	Fréquence (par augmentation de 3 postes de nuits/mois) 3 études	1,02	0,97 – 1,09	p = 0,072, I ² = 62%
He 2015	Travail posté incluant la nuit	1,19	1,08 – 1,32	p < 0,001, I ² = 76%
	PNC	1,56	1,10 – 2,21	p = 0,091, I ² = 58%
	Exposition à la lumière la nuit	1,12	1,12 – 1,12	p = 0,151, I ² = 38%
	Sommeil de courte durée	0,96	0,86 – 1,06	p = 0,078, I ² = 47%
	Durée d'exposition au travail posté par tranche de 10 ans			
	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		
Lin 2015	Tout travail de nuit (10004 cas)	1,057	1,014 – 1,102	p = 0,358, I ² = 9%
	Durée d'exposition au travail de nuit			
	<5 ans	1,029	0,969 – 1,093	p = 0,223, I ² = 32%
	5 ans	1,019	1,001 – 1,038	p = 0,302, I ² = 18%
	5 – 10 ans	1,025	1,006 – 1,044	p = 0,149, I ² = 44%
	10 – 20 ans	1,074	1,010 – 1,142	p = 0,531, I ² = 0%
	>20 ans	1,088	1,012 – 1,169	p = 0,185, I ² = 38%
	Travail posté de nuit versus travail de jour	1,089	1,016 – 1,166	p = 0,838, I ² = 0%
Travis 2016	Avoir déjà versus n'avoir jamais travaillé la nuit (4660 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	
Yuan 2018	Travail posté incluant la nuit			
	toutes études (49 études)	1,316	1,196 – 1,448	p = 0,000, I ² = 80%
	études de cohorte (14 études)	1,193	1,030 – 1,382	p = 0,000, I ² = 72%

(suite du Tableau 5)

études cas-témoins (24 études)	1,329	1,189 – 1,486	p = 0,000, I ² = 63%
études cas-témoins nichés (11 études)	1,555	1,115 – 2,169	p = 0,000, I ² = 90%
Durée d'exposition au travail posté tranche de 5 ans (16 études)	1,033	1,012 – 1,056	
Groupe professionnel exposé au travail posté de nuit			
Infirmières (11 études)	1,577	1,235 – 2,014	p = 0,000, I ² = 72%
PNC (5 études)	1,454	1,100 – 1,922	p = 0,161, I ² = 39%
Femmes militaires (1 étude)	2,1	0,990 – 4,455	
Travailleuses du textile (1 étude)	0,73	0,655 – 0,814	
Opératrices radio et télégraphe (1 étude)	1,5	1,112 – 2,023	
Localisation géographique			
Australie (2 études)	1,040	0,852 – 1,271	p = 0,895, I ² = 0%
Asie (7 études)	1,236	0,865 – 1,767	p = 0,000, I ² = 88%
Europe (27 études)	1,416	1,246 – 1,610	p = 0,000, I ² = 77%
Amérique du Nord (13 études)	1,236	1,048 – 1,459	p = 0,001, I ² = 65%

Note : 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.

PNC : Personnel navigant commercial.

Tableau 6. 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 et/ou remarques.

Étude	Principales conclusions émises par les auteurs	Principales limites et/ou remarques
Megdal 2005	<ul style="list-style-type: none"> - Le travail posté, y compris le travail de personnel navigant, augmente le risque de cancer du sein de 48%. - L'observation d'un risque similaire chez le personnel navigant et les autres occupations 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
Jia 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Les résultats retrouvent une influence statistiquement significative du travail de nuit dans le risque de cancer du sein. L'association est maintenue dans les analyses stratifiées. - 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%, toutes les 13 études incluses et n'est pas significatif en analysant uniquement les études de cohorte. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les principales limites résident dans l'hétérogénéité des études (définition et mesure de l'exposition, types d'études, covariables prises en compte, différentes professions évalués).
Kamdar 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Compte tenu de l'hétérogénéité entre les études analysées, l'évidence 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. - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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 (que définissent le « long terme » à 15 ans ou plus).
Ijaz 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de 5 % du risque par tranche de 5 ans d'exposition au travail posté de nuit. - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'évaluation de l'exposition au travail de nuit a été considérée de qualité suffisante dans une seule étude. - Les données sont insuffisantes pour évaluer le risque cumulatif basé sur les deux paramètres : la durée et l'intensité de l'exposition.
Wang 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Cette étude a mis en évidence un 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 cumulative à 500 postes de nuit. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les limites liés à l'hétérogénéité des études dans la définition de l'exposition peuvent conduire à des erreurs de classification.
He 2015	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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 %. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs n'ont pas différencié l'estimation du risque du travail posté incluant la nuit du travail posté non incluant des postes de nuit.
Lin 2015	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Basé uniquement sur des études de cohorte prospective et les respectifs risques multi-ajustés. Réalisé selon les « <i>MOOSE guidelines</i> ».
Travis 2016	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - Une augmentation du risque relatif d'incidence de cancer du sein de seulement quelques pour cent ne peut pas être exclue. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude inclut le résultat de trois nouvelles études publiées dans le même article. - Les nouvelles études ont été remises en cause par plusieurs chercheurs.
Yuan 2018	<ul style="list-style-type: none"> - Le risque de cancer du sein augmente avec l'accumulation de l'exposition au travail de nuit au long des années. - Le travail posté de nuit augmente le risque de cancer du sein chez les femmes de 32%. - Le risque augmente de 3,3% par tranche de 5 ans d'exposition au travail posté de nuit. - Chez le groupe professionnel des infirmières exposées au travail posté de nuit le risque de cancer du sein est estimé à presque 60%. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs n'ont pas différencié l'estimation du risque du travail posté de nuit des divers facteurs de dérégulation du système circadien (durée du sommeil, exposition à la lumière nocturne).

2.3.4 Rationnel biologique du processus de cancérogenèse chez le travailleur posté / de nuit

L'exploration exhaustive des travaux de recherche fondamentale sur les mécanismes physiopathologiques du cancer du sein ne rentrent pas dans les objectifs de ce travail. Néanmoins, il semble pertinent de synthétiser les principales réflexions sur le rationnel biologique plausible expliquant le processus de cancérogenèse lors de l'exposition au travail 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 [33,38,76,77] et des travaux d'experts [23] font l'état des connaissances scientifiques actualisées à ce sujet. Nous tentions de les résumer ci-dessous.

La Figure 3, élaborée à partir de [23], illustre les différents éléments d'impact du travail posté sur les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans la cancérogenèse parmi lesquels :

L'exposition à la lumière nocturne

C'est le premier mécanisme évoqué par le chercheur Stevens en 1987. 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 » [23]. La lumière artificielle nocturne a un *effet direct* sur l'horloge circadienne endogène et les rythmes circadiens et *facilite* des activités et des comportements qui peuvent conduire à la désynchronisation circadienne.

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 que la LAN pourrait favoriser la survenue d'un cancer du sein et favoriser sa progression.

Des différences interindividuelles de sensibilité à la lumière aussi bien que des variations selon l'âge ont été évoquées. L'exposition diurne totale, 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.

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

La désynchronisation circadienne répétée : gènes horloge et horloge centrale et périphériques

Les travailleuses de nuit vont être actives, manger et dormir 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 contrôlés par l'horloge interne. L'altération de l'expression des gènes de l'horloge, qui jouent un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire augmenterait 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. Certains 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 [78].

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 créneaux sommeil-veille optimales 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.

Le modèle de la perturbation circadienne par l'exposition à la lumière nocturne dans l'oncogenèse mammaire serait incomplet sans tenir en compte le sommeil, davantage raccourci et irrégulier chez ces travailleurs. Samuelsson met en évidence le rôle d'un sommeil perturbé comme voie indépendante de l'oncogenèse mammaire et propose un modèle explicatif incluant des associations bidirectionnelles sommeil - système circadien. Ainsi, des voies mécanistiques impliquant des interrelations entre des perturbations du système circadien et des perturbations du sommeil pourraient contribuer à l'étiologie du cancer du sein *via* les lésions de l'ADN et le stress oxydatif, et des effets sur la mélatonine, les œstrogènes, la fonction immunitaire et métabolique [33].

Ces mécanismes ainsi que les niveaux de preuve existants à présent sont résumés dans le Tableau 7.

Le mode de vie

Des facteurs de risque de 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.

La carence en vitamine D, résultant d'une moindre exposition au soleil par les travailleuses de nuit a aussi été évoquée. Par ailleurs, 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.

Facteurs de variabilité

Des facteurs de variabilité interindividuelle, comme l'effet du chronotype pourraient jouer un rôle important, modifiant éventuellement l'importance ou le poids de chacun des mécanismes évoqués. Les femmes ayant un chronotype matinal seraient plus sensibles à une perturbation du rythme circadien par le travail de nuit que les femmes travaillant de nuit avec un chronotype plus vespéral. La tolérance à la désynchronisation circadienne est très variable.

Par ailleurs, d'autres facteurs comme les facteurs de risque connus ou présumés et des routines 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.

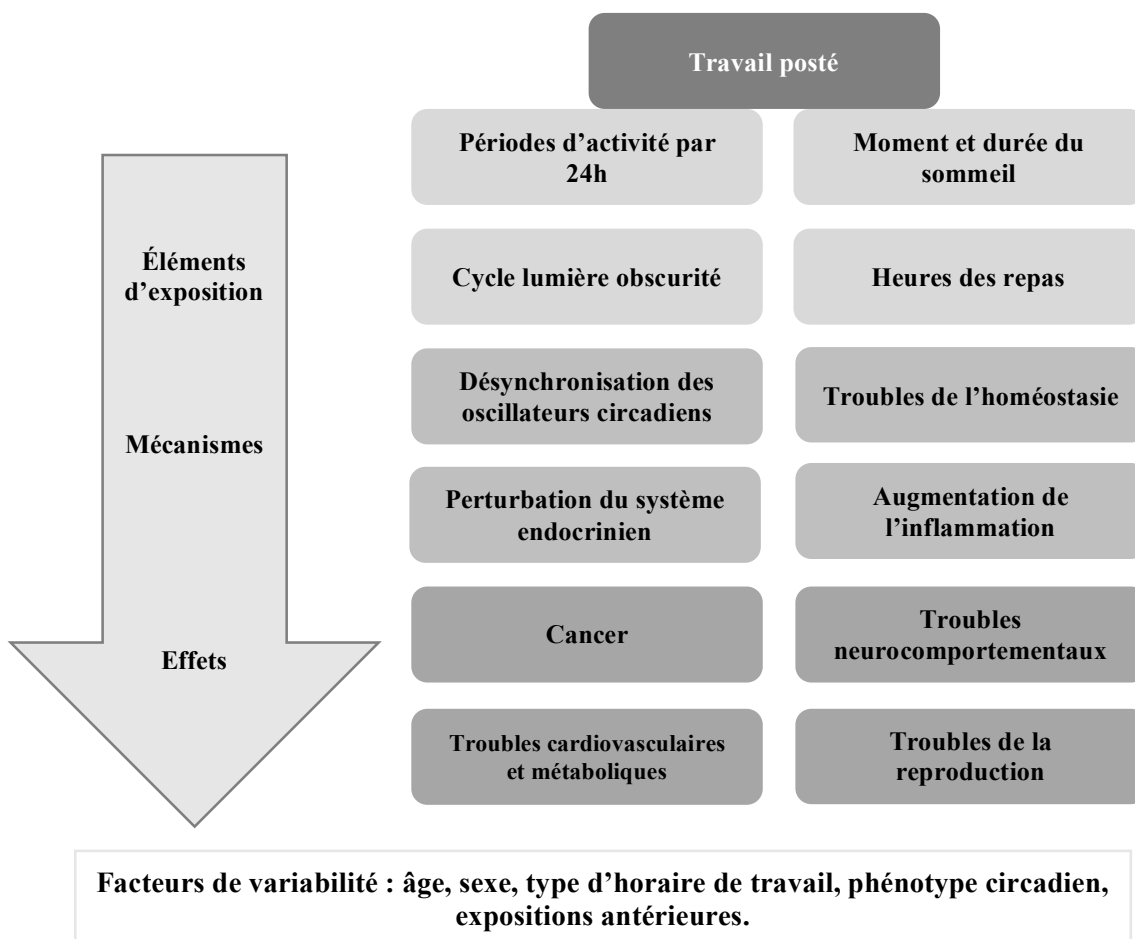


Figure 3. Schéma illustratif de différents éléments d'exposition du travail posté agissant par des mécanismes physiopathologiques présumés et résultant en effets délétères chroniques sur la santé. Ce schéma est construit à partir des connaissances issues des modèles animaux. Ils sont imparfaits et incomplets, mais permettent de mieux comprendre certains mécanismes et expositions très spécifiques. Traduction et adaptation à partir du travail de Lunn et al. [23].

Tableau 7. Voies mécanistiques potentielles entre la perturbation circadienne et les perturbations du sommeil et l'oncogénèse mammaire (tableau traduit et adapté de Samuelsson et al. [33])

Mécanisme	Preuves des effets de la perturbation circadienne sur l'oncogénèse mammaire	Preuves des effets des perturbations du sommeil sur l'oncogénèse mammaire
1. Lésions du ADN et stress oxydatif		
Augmentation du stress oxydatif, lésions oxydatives du ADN	limitées	robustes
Diminution des effets antioxydants	mitigées	théoriques
2. Mélatonine et œstrogènes		
Diminution de la libération de mélatonine	robustes	limitées
Augmentation de la production et/ou de la libération d'hormone mammatropique	robustes	mitigées
3. Inflammation et fonction immune		
Diminution de nombre de cellules NK et cytotoxicité		robustes
Déplacement vers la production de cytokines Th-2 et survie des cellules tumorales		mitigées
Diminution de la production de cytokines Th-2 (ex. : IL-2)	robustes	robustes
Inflammation chronique via activation des voies pro-inflammatoires	mitigées	robustes
Augmentation répétée de l'activation du SNS		robustes
Changements dans la production et feedback aux glucocorticoïdes	limitées	mitigées
4. Fonction métabolique		
Augmentation de l'adiposité et de l'obésité	robustes	robustes
Troubles métaboliques (ex. : insuline, glucose, ghréline, leptine)	robustes	robustes

2.3.5 Synthèse

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

Les études épidémiologiques se sont multipliées ces dernières années pour évaluer l'association entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein chez les femmes. L'urgence en apporter des réponses et en caractériser ce risque devant un nombre grandissant de personnes exposées au travail posté et/ou de nuit pourrait expliquer les principales limites de certaines études de cohorte prospective et cas-témoins : imprécision de la définition de « travail de nuit », données recueillies une seule fois tandis que les horaires de travail peuvent changer au long de la carrière, ajustement incomplet pour les facteurs de confusion, méconnaissance des coexpositions, temps de suivi variable...

En 2011, les experts du CIRC ont rappelé l'importance de bien caractériser l'exposition lors de l'évaluation du travail posté de nuit comme facteur de risque de cancer du sein. 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 cumulative en années), et de l'intensité (fréquence par semaine ou par mois) [34]. Néanmoins, les études continuent à présenter les mêmes limites lors de la définition de l'exposition. Les multiples définitions de cette variable d'intérêt contribuent aux différences observées dans les risques calculés. Ces différences expliquent aussi en partie l'hétérogénéité retrouvée par les méta-analyses qui ont essayé de synthétiser les données. Par ailleurs l'effet « travailleur sain » ne peut pas être complètement exclu.

Nous pouvons 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, les études ne permettent pas de bien préciser la grandeur de ce risque ni de définir un seuil critique. Il semble que l'augmentation du risque est « très faible », voire « modeste »¹¹, surtout chez les femmes ayant été exposées plus de 20 ans. Une exposition plus courte (plus de cinq ans) mais intense (au moins quatre nuits

¹¹ 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 : $RR > 4,0$: 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. [79] À la lumière de ces critères, le risque rapporté par les études correspond à une augmentation très faible à modeste.

consécutives) serait aussi responsable d'un risque augmenté. Néanmoins, à présent nous ne pouvons pas être certains de la vraie taille de l'effet (*true effect size*). La probabilité que la taille de l'effet *observé / calculé* corresponde à la *vraie* taille de l'effet de l'exposition reste une discussion statistique.

Néanmoins, compte tenu de la quantité de femmes exposées, même si le risque ne dépasse pas quelques pour cent dans certaines études, il représente des enjeux majeurs de santé publique, politiques et socio-économiques. La recherche est imparfaite mais suffisante pour sonner l'alarme de la pertinence de cette question en santé au travail.

Pour mettre en perspective le risque de cancer du sein associé au travail posté et/ou de nuit, il convient d'évoquer les risques relatifs 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 10g d'alcool par jour ; lésions mammaires avec atypie – supérieur à 2, jusqu'à 6 selon les lésions concernées [79].

Les méta-analyses disponibles, qui ont pris en compte 66 papiers au total (dont 12 études de cohorte et 20 études cas-témoins sur l'exposition au travail posté et/ou de nuit et le risque de cancer du sein, Tableau 4), montrent dans sa majorité une augmentation significative de l'incidence du cancer du sein chez les femmes travaillant de nuit. Le risque rapporté varie de 5 % à 48 % (Tableau 5, Tableau 6). Les études mettent en évidence une relation de type dose-effet, le risque augmente avec l'exposition cumulative au travail de nuit. On observe une augmentation significative du risque de cancer du sein de 3 à 5 % tous les cinq ans de travail nocturne. Les infirmières sont le groupe professionnel pour lequel il y a le plus d'études, les méta-RR pour le risque de cancer du sein lors de l'exposition au travail de nuit allant de 1,14 à 1,58.

Les études épidémiologiques les plus récentes mettent en évidence des questions pertinentes : l'importance du moment de l'exposition ; l'importance de la durée de l'exposition ; des difficultés dans la métrologie de l'exposition d'intérêt ; l'ubiquité et la prévalence de l'exposition à la lumière artificielle nocturne ; l'existence de groupes contrôle imparfaits ; des différences géographiques (qui pourraient être le reflet de facteurs insuffisamment connus) ; la quasi inexistante prise en compte du chronotype lors de l'évaluation de la désynchronisation circadienne provoquée par le travail de nuit ; des différences selon le statut des récepteurs hormonaux des tumeurs. Ces questions ne sont pas toutes nouvelles, mais viennent alimenter les connaissances et/ou les théories en cours. Le Tableau 8 résume l'apport de ces travaux.

Après l'analyse globale de ce qui a été évoqué dans les deux premières parties de cette thèse, une constatation saisissante est à soulever : l'évaluation du risque de cancer du sein se fait sans connaissance du degré de désynchronisation circadienne individuelle de chaque travailleuse exposée. En effet, l'« adaptabilité » individuelle au travail posté et/ou de nuit est très variable et des symptômes ne sont rapportés que par une proportion des sujets exposés [80]. Dans les études à grande échelle, il est difficile de prendre en compte des marqueurs de la perturbation des rythmes circadiens. Mais cela peut venir à changer car la technologie récente a permis le développement de *health-trackers*, biosenseurs associés à des objets connectés, ou des traceurs d'activité. Ce sont des objets portables qui permettent de mesurer continuellement ou fréquemment des paramètres physiologiques telles que la fréquence cardiaque, la température, la saturation périphérique en oxygène, mais aussi les rythmes d'activité et de repos et de les associer à une localisation. Ils permettent une approche personnalisée et éventuellement une identification précoce des altérations des conditions de santé [81]. Des études sont en cours pour mettre au point l'utilisation de biomarqueurs circadiens non-invasifs et indépendants de l'heure du prélèvement.

Des études longitudinales avec une définition de l'exposition claire et actualisée tout au long du suivi ainsi que la prise en compte du degré de désynchronisation des rythmes biologiques ou du chronotype pourraient fournir des données plus rigoureuses. Des études prospectives qui prennent en compte ces critères et qui évaluent 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 [82]).

Tableau 8. Principaux apports des études épidémiologiques récentes pour les connaissances sur le risque de cancer du sein en lien avec l'exposition au travail de nuit.

- Il pourrait y avoir une période de risque accru de cancer du sein lors de l'exposition au travail de nuit qui pourrait diminuer avec le temps.
 - L'exposition à long terme (> 15-20 ans) au travail posté incluant la nuit est associée à un risque accru de cancer du sein, en particulier chez les femmes ayant été exposées pendant l'âge adulte jeune / avant l'âge de la naissance du premier enfant / avant la ménopause / avant la maturation complète de la glande mammaire.
 - L'excès de risque a tendance à disparaître au long du temps quand les femmes ne sont plus exposées au travail posté de nuit.
 - L'effet global à court terme du travail posté de nuit sur le risque de cancer du sein n'a pas été retrouvé.

 - Il y a un effet dose-réponse.

 - L'intensité de l'exposition a une incidence sur l'ampleur de la dérégulation circadienne.
 - L'exposition à plusieurs nuits consécutives pendant quelques années augmente le risque de cancer du sein.

 - Les risques rapportés présentent une variation géographique.
 - Les études menées en Amérique du Nord et en Europe retrouvent plus souvent des associations positives que les études asiatiques.

 - Il semblerait y avoir des différences de risque selon les sous-types de tumeurs, (notamment statut des récepteurs hormonaux, le type, le stade et les caractéristiques moléculaires de la tumeur, statut pré ou post ménopause).

 - L'ubiquité et la prévalence de l'exposition à la lumière nocturne dans le monde industrialisé constitue un challenge à l'évaluation du risque professionnel.

 - Des différents degrés de sensibilité / susceptibilité à la lumière pourraient jouer un rôle dans la détermination du risque.

 - La désynchronisation circadienne provoquée par le travail de nuit n'est pas évaluée au niveau individuel dans les études.
-

Chapitre 1 : La prévention des risques professionnels

3.1.1 Recommandations HAS et programme national de dépistage organisé

En 2012, la Société Française de Médecine du Travail en collaboration avec autres sociétés savantes a publié des recommandations de bonne pratique pour la surveillance médicale des travailleurs postés et/ou de nuit [83]. Ces recommandations portent le label de la Haute Autorité de Santé. Le groupe d'experts considère que le travail posté et/ou de nuit en tant que facteur de risque probable de cancer du sein ne justifie pas de dépistage spécifique par rapport au dépistage organisé du cancer du sein. Ils recommandent « de porter une attention particulière à ce que les femmes en travail posté et/ou de nuit bénéficient d'un suivi gynécologique annuel et qu'elles informent le médecin assurant leur suivi gynécologique de leurs horaires de travail et de leur ancienneté dans le poste ». En l'absence d'un suivi gynécologique régulier et une durée d'exposition de 5 ans ou plus au travail posté et/ou de nuit, elles doivent être adressées par le médecin du travail en consultation de gynécologie. Un modèle de courrier-type est proposé en annexe de ces recommandations. Ces travailleuses doivent être informées par le médecin du travail des risques professionnelles auxquels elles sont exposées.

Par ailleurs, ce texte prévoit des recommandations spécifiques par rapport au contenu de la visite médicale et aux éléments et outils de prévention et de surveillance individuelle et collective, selon les troubles potentiellement liés au travail de nuit : troubles du sommeil, de la vigilance et risques accidentels ; risque de cancer du sein et risques au cours de la grossesse chez la femme ; troubles cardio-vasculaires, nutritionnels et métaboliques ; troubles gastroentérologiques ; troubles psychiatriques. Ce travail ne peut pas détailler toutes ces recommandations, s'intéressant au risque de cancer du sein en particulier. Néanmoins, compte tenu de la complexité et des interrelations du système circadien, il n'est pas possible de dissocier les risques professionnels lors de la mise en place de mesures de prévention et de surveillance en santé au travail. C'est-à-dire qu'en agissant, par exemple, sur la quantité et la qualité du sommeil on joue certainement sur un des mécanismes biologiques impliqués dans l'association entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein [33].

Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein, généralisé en 2004, repose sur l'invitation systématique de l'ensemble des femmes de 50 à 74 ans, sans facteur de risque significatif outre que leur âge (femmes dites à risque moyen), à bénéficier tous les deux ans d'un examen clinique des seins, ainsi que d'une mammographie de dépistage par un radiologue agréé. Près de dix millions de femmes sont invitées tous les deux ans. Les femmes à risque élevé ou très élevé de cancer du sein ne sont pas éligibles à ce dépistage et doivent bénéficier d'un suivi spécifique (suivi gynécologique, examens spécifiques, consultation d'oncogénétique pour les risques très élevés). Le taux de détection des cancers du sein dans le cadre du programme est stable au fil des ans, 6,8 à 7 cas de cancer du sein détectés pour 1 000 femmes dépistées. L'opportunité d'étendre le dépistage organisé du cancer du sein pour les femmes de 40 à 49 ans, de 70 à 74 ans et de 75 à 79 ans est actuellement à l'étude par la HAS [28]. Les modalités du programme nationale sont susceptibles de venir à souffrir des modifications. Une récente concertation citoyenne et scientifique visant l'amélioration du dépistage organisé a mis en évidence un rapport bénéfices / risques controversé et une communication inadaptée vis-à-vis du dépistage organisé. Deux scénarios d'actions sont proposés, dont l'arrêt du programme de dépistage organisé, la pertinence d'une mammographie étant appréciée dans le cadre d'une relation médicale individualisée et la mise en place d'un nouveau programme, profondément modifié [84].

En 2014, la HAS a analysé 69 facteurs potentiellement associés au cancer du sein recensés dans la littérature scientifique (en dehors des mutations génétiques primaires), puis a déterminé ceux qui nécessitent un dépistage spécifique et enfin, a défini les modalités de dépistage à mettre en place pour chaque situation. Sept situations ont été retenues pour lesquelles un dépistage spécifique est recommandé (antécédents personnels de certains types de cancer ou de lésions du sein, radiothérapie thoracique, et antécédents familiaux spécifiques). L'exposition au travail posté et/ou de nuit n'a pas été retenue [79].

Les travailleuses de nuit n'ont pas été considérées des femmes à « haut risque » de cancer du sein par les experts. Elles ne sont pas concernées par la prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie du dépistage et du suivi, réservée aux femmes à risque élevé et très élevé.¹²

Ainsi, chez les travailleuses de nuit (en l'absence des facteurs de risque pour lesquels un dépistage spécifique du cancer du sein est recommandé) il n'y a pas lieu de réaliser une mammographie ou une échographie mammaire de dépistage en dehors de la tranche d'âge de

¹² Décret n° 2016-1185 du 30 août 2016 relatif à la participation des assurés pour les frais liés au dépistage spécifique du cancer du sein en cas de risque élevé.

participation au programme national de dépistage organisé, c'est-à-dire entre 50 et 74 ans. La HAS rappelle également qu'un examen clinique mammaire annuel doit être réalisé par le médecin traitant ou le gynécologue chez toute femme, qu'elle soit à haut risque ou non, à partir de l'âge de 25 ans [79].

Au total, compte tenu des recommandations de la HAS de 2012 et de 2014, une travailleuse de nuit sans facteurs 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.

3.1.2 Mesures et contre-mesures de prévention

Des mesures ou contre-mesures pour prévenir les effets négatifs du travail posté et/ou de nuit sont conseillées aussi bien par les groupes d'experts [3,83] que par les revues de la littérature [85–87]. Dans ce contexte, il convient de les connaître, sommairement :

- maintenir une bonne hygiène de sommeil ;
- maintenir une bonne hygiène de vie, notamment en honorant une activité physique régulière et des repas équilibrés, ne pas fumer ;
- respecter les périodes d'obscurité pendant le sommeil diurne, s'exposer à la lumière en début de poste et limiter l'exposition en fin de poste ;
- faire des siestes prophylactiques (avant le poste) et des courtes siestes récupératrices de moins de 30 minutes (pendant le travail de nuit), limitant la privation de sommeil et la somnolence ;
- organiser le travail de nuit de façon à favoriser le temps de repos et la régularité des horaires et des rythmes de travail ; les rythmes de rotation intermédiaires (4 à 5 jours) et les rotations en sens horaire seraient préférables (sauf pour les chronotypes matinaux pour lesquels un sens antihoraire est plus adapté) ;
- implémenter des programmes éducationnels ;
- mettre en place des 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 ;

- utiliser les objets connectés et dispositifs technologiques en complément des autres mesures pourrait être utile dans la gestion des risques liés à la fatigue et à l'hypovigilance, selon les spécificités de chaque poste ;
- l'utilisation d'agents pharmacologiques comme les psychostimulants¹³, 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 des doutes qui persistent sur la prévisibilité de l'effet chronobiotique de la mélatonine et le dosage ou formulation efficaces ; 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.

Quelques études et des recommandations d'experts s'accordent pour dire que le travail en poste de nuit fixe semblerait mieux toléré que celui en équipes alternantes [88].

La publication des recommandations des experts de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil destinées à clarifier les modalités de prescription de la mélatonine est attendue dans les prochains mois.

Deux exemples d'interventions sur le lieu de travail sont décrits dans le prochain sous-chapitre.

3.1.3 Interventions sur le lieu de travail

L'étude de la physiologie circadienne permet d'aider les travailleurs de nuit à faire face à leurs horaires décalés, notamment en proposant l'utilisation judicieuse de la lumière [89]. Ainsi, des études de terrain se sont intéressées aux mesures techniques à implémenter en ambulatoire pour une meilleure adaptation physiologique au travail de nuit.

Dans un des protocoles de recherche, un groupe d'infirmiers travaillant de nuit (fixe) était exposé de façon intermittente à de la lumière vive à spectre complet pendant le poste de nuit et utilisait des lunettes noires le matin lors du retour à la maison. Tous les participants (6 hommes, 9 femmes) devaient respecter une période de 8h d'obscurité après le poste de nuit. Par rapport au groupe contrôle, les infirmiers ayant bénéficié de l'intervention avaient une plus grande quantité de sommeil diurne, une plus grande proportion de l'épisode de sécrétion de mélatonine coïncidait avec la période de sommeil et le creux de la température centrale était en

¹³ Le modafinil est approuvé aux États-Unis dans la prise en charge du trouble du sommeil lié au travail posté (*Shift work sleep disorder - SWSD*).

phase avec le sommeil. Un réalignement circadien complet au cycle travail-repos décalé a été ainsi observé dans le groupe intervention. De façon très intéressante, l'équipe a aussi observé que les infirmiers du groupe contrôle avaient un sommeil diurne plus long que celui « inférieur à six heures » classiquement rapporté chez les travailleurs postés de nuit. Ce fait pourrait être expliqué par le maintien de périodes de sommeil / obscurité réguliers après la fin du poste de nuit [90].

Une étude similaire a été menée chez des policiers travaillant sept nuits consécutives en patrouille. Ceux ayant été exposés à de la lumière vive pendant la nuit et ayant utilisé des lunettes filtrantes teintées d'orange dès le lever du soleil ont montré une augmentation significativement plus importante des taux diurnes de UaMT6s¹⁴ et une stabilité des performances aux tests de vigilance psychomotrice au long de la semaine de travail nocturne par rapport au groupe contrôle. Par ailleurs, cette étude a mis en évidence une question pertinente : une désynchronisation interne peut se produire en l'absence de perturbation de la sécrétion de mélatonine. En effet, les taux d'UaMT6s excrétés à la fin de la semaine étaient toujours inférieurs à la valeur de base (sommeil de nuit) qui a précédé la semaine de travail nocturne, ce qui démontre une adaptation circadienne incomplète. Néanmoins, l'amplitude finale du rythme salivaire de mélatonine et l'excrétion urinaire finale d'UaMT6s de 24 heures étaient comparables aux valeurs initiales dans les deux groupes et comparables entre les groupes [91]. Les policiers ayant un meilleur degré d'adaptation circadienne au travail de nuit présentaient une meilleure vigilance, des durées de sommeil diurne plus longues, des meilleurs niveaux d'humeur, et une dominance sympathique plus faible pendant le sommeil diurne [92].

Ces interventions visent le rétablissement d'une relation de phase normale entre le pacemaker circadien endogène et l'horaire de sommeil décalé des travailleurs, correspondant à une meilleure adaptation physiologique au travail de nuit. Plus de recherches sont nécessaires pour s'assurer de l'innocuité à long terme des interventions circadiennes basées sur l'exposition à la lumière et à l'obscurité. L'utilité des lampes de photothérapie dans les locaux de travail sujets à des multiples synchroniseurs environnementaux requiert encore plus de validation expérimentale.

¹⁴ 6-sulfatoxymélatonine, le principal métabolite de la mélatonine.

3.1.4 Contexte réglementaire

Lors de la publication des recommandations pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit en 2012 [83], les dispositions réglementaires françaises prévoyaient que tout travailleur de nuit devrait bénéficier d'une surveillance médicale particulière avant son affectation sur un poste de nuit et à intervalles réguliers d'une durée ne pouvant pas excéder six mois par la suite.¹⁵

Depuis le premier janvier 2017, la périodicité des visites médicales pour les travailleurs de nuit n'est plus fixée à six mois. Avant l'embauche le travailleur de nuit bénéficie d'une visite d'information et de prévention, puis la périodicité des visites est fixée par le médecin du travail et ne peuvent pas être espacées de plus de 3 ans. Les principales dispositions réglementaires sur le suivi médical des travailleurs de nuit en vigueur en France au 31 janvier 2018 sont résumées dans le Tableau 9.

Au long de l'histoire, plusieurs dispositions ont été élaborées vis-à-vis des travailleuses en particulier.¹⁶ On peut distinguer celles qui visent à protéger les capacités reproductives et maternelles des femmes, et celles qui visent à protéger les femmes en général en raison de leur genre, sur la base de perceptions stéréotypées de leurs capacités et de leur rôle dans la société. Aujourd'hui en France le législateur ne prévoit pas de distinction entre les travailleuses et les travailleurs soumis à des horaires de travail de nuit, mais des dispositions particulières sont prévues pendant la période de grossesse, post-natale et d'allaitement.

La loi de modernisation de notre système de santé de 2016 intègre la notion d'exposome pour l'évaluation des risques, considérant ainsi l'ensemble des expositions tout au long de la vie (facteurs de risques environnementaux, comportementaux et expositions professionnelles).¹⁷

¹⁵ Code du travail - Article L3122-42 Abrogé par LOI n°2016-1088 du 8 août 2016 - art. 8 (V).

¹⁶ Loi n°2001-397 du 9 mai 2001 relative à l'égalité professionnelle entre les femmes et les hommes, *J Off Repub Fr.* 2001 ; Convention (n° 4) sur le travail de nuit (femmes), 1919, Convention concernant le travail de nuit des femmes (Entrée en vigueur : 13 juin 1921) Adoption : Washington, 1ère session CIT (28 nov. 1919). Abrogée par décision de la Conférence internationale du Travail à sa 106e session (2017).

¹⁷ Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, *J Off Repub Fr.* n°0022 du 27 janvier 2016.

Tableau 9. Contexte réglementaire français : définitions du travail de nuit, suivi médical (réglementation en vigueur au 31 janvier 2018).

<p>Définition :</p> <p>« Travailleur de nuit » si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - considéré travailleur de nuit dans son contrat de travail ou - effectuée ≥ 3 heures de travail de nuit par jour ≥ 2 fois par semaine ou - ≥ 270h de travail de nuit sur 12 mois consécutifs <p>« Période de travail de nuit » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 9h consécutives incluant l'intervalle entre 00h et 05h ou - ≥ 7h consécutives incluant l'intervalle entre 00h et 05h (cas des activités de production rédactionnelle et industrielle de presse, de radio, de télévision, de production et d'exploitation cinématographiques, de spectacles vivants et de discothèque) ou - ≥ 7h consécutives incluant l'intervalle entre 00h et 07h (cas de la vente au détail en zone touristique) 	<p>Code du travail - Article L3122-16 : En application de l'article L. 3122-5, une convention ou un accord collectif de travail étendu peut fixer le nombre minimal d'heures entraînant la qualification de travailleur de nuit sur une période de référence.</p> <p>Code du travail - Article L3122-5 : Le salarié est considéré comme travailleur de nuit dès lors que : 1° Soit il accomplit, au moins deux fois par semaine, selon son horaire de travail habituel, au moins trois heures de travail de nuit quotidiennes ; 2° Soit il accomplit, au cours d'une période de référence, un nombre minimal d'heures de travail de nuit au sens de l'article L. 3122-2, dans les conditions prévues aux articles L. 3122-16 et L. 3122-23.</p> <p>Code du travail - Article L3122-2 : Tout travail effectué au cours d'une période d'au moins neuf heures consécutives comprenant l'intervalle entre minuit et 5 heures est considéré comme du travail de nuit. La période de travail de nuit commence au plus tôt à 21 heures et s'achève au plus tard à 7 heures.</p> <p>Code du travail - Article L3122-23 : A défaut de stipulation conventionnelle mentionnée à l'article L. 3122-16, le nombre minimal d'heures entraînant la qualification de travailleur de nuit est fixé à deux cent soixante-dix heures sur une période de référence de douze mois consécutifs.</p> <p>Code du travail - Article L3122-3 : Par dérogation à l'article L. 3122-2, pour les activités de production rédactionnelle et industrielle de presse, de radio, de télévision, de production et d'exploitation cinématographiques, de spectacles vivants et de discothèque, la période de travail de nuit est d'au moins sept heures consécutives comprenant l'intervalle entre minuit et 5 heures.</p> <p>Code du travail - Article L3122-4 : Par dérogation à l'article L. 3122-2, pour les établissements de vente au détail qui mettent à disposition des biens et des services et qui sont situés dans les zones mentionnées à l'article L. 3132-24, la période de travail de nuit, si elle débute après 22 heures, est d'au moins sept heures consécutives comprenant l'intervalle entre minuit et 7 heures.</p>
--	---

Tableau 9. Contexte réglementaire français : définitions du travail de nuit, suivi médical (réglementation en vigueur au 31 janvier 2018). (continuation)

<p><u>1^{ère} visite</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La première visite doit se faire <u>avant</u> l'embauche - Le travailleur de nuit est vu par le médecin du travail ou par le collaborateur médecin ou l'interne ou l'infirmier du travail 	<p>Code du travail - Article R4624-18 Tout travailleur de nuit mentionné à l'article L. 3122-5 et tout travailleur âgé de moins de dix-huit ans bénéficie d'une visite d'information et de prévention réalisée par un professionnel de santé mentionné au premier alinéa de l'article L. 4624-1 préalablement à son affectation sur le poste.</p> <p>Code du travail - Article L4624-1 Tout travailleur bénéficie, au titre de la surveillance de l'état de santé des travailleurs prévue à l'article L. 4622-2, d'un suivi individuel de son état de santé assuré par le médecin du travail et, sous l'autorité de celui-ci, par le collaborateur médecin mentionné à l'article L. 4623-1, l'interne en médecine du travail et l'infirmier. Article L4624-1</p>
<p><u>Suivi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La périodicité des visites est fixée par le médecin du travail - Les visites ne peuvent pas être espacées de plus de 3 ans - Le médecin du travail évalue les conséquences éventuelles du travail de nuit 	<p>Code du travail - Article R3122-11 Le suivi de l'état de santé des travailleurs de nuit a notamment pour objet de permettre au médecin du travail d'apprécier les conséquences éventuelles du travail de nuit pour leur santé et leur sécurité, notamment du fait des modifications des rythmes chronobiologiques, et d'en appréhender les répercussions potentielles sur leur vie sociale.</p> <p>Code du travail - Article L4624-1 Tout travailleur de nuit bénéficie d'un suivi individuel régulier de son état de santé. La périodicité de ce suivi est fixée par le médecin du travail en fonction des particularités du poste occupé et des caractéristiques du travailleur, selon des modalités déterminées par décret en Conseil d'Etat.</p> <p>Code du travail - Article R4624-17 Tout travailleur dont l'état de santé, l'âge, les conditions de travail ou les risques professionnels auxquels il est exposé le nécessitent, notamment les travailleurs handicapés, les travailleurs qui déclarent être titulaires d'une pension d'invalidité et les travailleurs de nuit mentionnés à l'article L. 3122-5, bénéficie, à l'issue de la visite d'information et de prévention, de modalités de suivi adaptées déterminées dans le cadre du protocole écrit prévu au troisième alinéa de l'article L. 4624-1, selon une périodicité qui n'excède pas une durée de trois ans.</p>

Tableau 9. Contexte réglementaire français : définitions du travail de nuit, suivi médical (réglementation en vigueur au 31 janvier 2018). (continuation)

<p><u>(Nouveau travail) sans besoin de nouvelle VIP si :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Conditions remplies (mêmes risques, dernière attestation en possession du Médecin du travail, pas d'inaptitude dans les 3 dernières années) et - VIP datant d'il y a < 3 ans 	<p>Code du travail - Article R4624-15</p> <p>Lorsque le travailleur a bénéficié d'une visite d'information et de prévention dans les cinq ans ou, pour le travailleur mentionné à l'article R. 4624-17, dans les trois ans précédant son embauche, l'organisation d'une nouvelle visite d'information et de prévention n'est pas requise dès lors que l'ensemble des conditions suivantes sont réunies : 1° Le travailleur est appelé à occuper un emploi identique présentant des risques d'exposition équivalents ; 2° Le professionnel de santé mentionné au premier alinéa de l'article L. 4624-1 est en possession de la dernière attestation de suivi ou du dernier avis d'aptitude ; 3° Aucune mesure formulée au titre de l'article L. 4624-3 ou aucun avis d'inaptitude rendu en application L. 4624-4 n'a été émis au cours des cinq dernières années ou, pour le travailleur mentionné à l'article R. 4624-17, au cours des trois dernières années.</p>
<p><u>Inaptitude</u></p>	<p>Code du travail - Article L3122-14</p> <p>Le travailleur de nuit, lorsque son état de santé, constaté par le médecin du travail, l'exige, est transféré à titre définitif ou temporaire sur un poste de jour correspondant à sa qualification et aussi comparable que possible à l'emploi précédemment occupé.</p> <p>L'employeur ne peut prononcer la rupture du contrat de travail du travailleur de nuit du fait de son inaptitude au poste comportant le travail de nuit, au sens des articles L. 3122-1 à L. 3122-5, à moins qu'il ne justifie par écrit soit de l'impossibilité dans laquelle il se trouve de proposer un poste dans les conditions fixées au premier alinéa du présent article, soit du refus du salarié d'accepter le poste proposé dans ces mêmes conditions.</p> <p>Le présent article s'applique sans préjudice des articles L. 1226-2 à L. 1226-4-3 et L. 1226-10 à L. 1226-12 applicables aux salariés déclarés inaptes à leur emploi ainsi que des articles L. 4624-3 et L. 4624-4.</p>

Note : VIP = Visite d'information et de prévention

3.1.5 Le cas danois, le scepticisme hollandais et le contexte français

Le Danemark a été le premier pays où des travailleuses de nuit atteintes d'un cancer du sein ont été indemnisées. En 2008, la pathologie a été directement liée à l'exposition professionnelle au travail de nuit dans 38 de 75 cas soumis au Comité des maladies professionnelles. Les cas qui ont obtenu une compensation impliquaient 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 » [93]. Le cancer du sein associé à l'exposition au travail posté et/ou de nuit n'a pas intégré les tableaux des maladies professionnelles danois, les dossiers sont évalués individuellement.

Au Pays-Bas, le Conseil de la santé (*Health Council of the Netherlands*) considère, dans un avis publié en octobre 2017, que la recherche n'est pas claire concernant le risque de cancer du sein dans le cadre de l'exposition au travail posté de nuit. Alors qu'en 2006 cet organe avait conclu qu'il existait une association entre le travail de nuit et le cancer du sein, « aujourd'hui cette conclusion n'est plus tenable ». Ce changement d'avis repose sur le fait que la plupart des études ne montrent qu'un risque accru dans le groupe des travailleurs avec le plus grand nombre d'années de travail de nuit et que les estimations du risque sont basées sur un petit nombre de cas. Les experts considèrent qu'il y a des preuves suffisantes d'un effet du travail de nuit sur l'incidence de diabète type 2, de maladies cardiovasculaires et de troubles du sommeil [94].

En France, une maladie est dite professionnelle si elle est la conséquence directe de l'exposition d'un travailleur à un risque physique, chimique ou biologique, ou résulte des conditions dans lesquelles il exerce son activité professionnelle et si elle figure dans un des tableaux du régime général ou agricole de la Sécurité Sociale. Chaque tableau comporte : un titre indiquant la nuisance prise en compte ; les symptômes ou lésions pathologiques pris en charge dans la colonne de gauche ; le délai de prise en charge, c'est-à-dire le délai maximal entre la fin de l'exposition à la nuisance et la première constatation médicale de l'affection, dans la colonne centrale du tableau ; les travaux susceptibles de provoquer l'affection en cause, dont la liste figure dans la colonne de droite du tableau. Cette liste peut être soit limitative (seuls les travailleurs affectés aux travaux énumérés ont droit à la réparation au titre des maladies professionnelles) soit indicative (tout travail où le risque existe peut être pris en considération, même si le travail ne figure pas dans la liste). Quelques tableaux prévoient également une durée minimale d'exposition. Ces tableaux ne s'appliquent qu'aux salariés du Régime Général, aux agents titulaires de la Fonction Publique ou aux assurés du Régime Agricole. Dans le cadre de

ces tableaux, le « cancer du sein » ne figure pas comme maladie caractérisée désignée dans l'un des tableaux de maladies professionnelles [95]. Ainsi, la présomption de l'origine professionnelle d'un cancer du sein d'une travailleuse de nuit ne peut pas être retenue. Néanmoins, une travailleuse a le droit de constituer un dossier pour demander la reconnaissance d'un lien existant entre son activité professionnelle et son cancer et demander la réparation et l'indemnisation. Il faut que la maladie soit essentiellement et directement causée par son travail habituel et qu'elle entraîne le décès ou une incapacité permanente d'au moins 25 %.¹⁸ La reconnaissance du caractère professionnel de la maladie sera subordonnée à l'avis d'un Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP). Nous n'avons pas connaissance de cas de cancer du sein chez les travailleuses de nuit reconnus d'origine professionnelle en France.

3.1.6 Rôle du médecin du travail

Cadre général

Le médecin du travail exerce ses fonctions en faisant le lien entre ses connaissances scientifiques et médicales et celles des situations et réalités de travail des personnes qu'il suit, dans le respect de la réglementation en vigueur, parfois très complexe en termes de santé au travail.

Le rôle du médecin du travail est exclusivement préventif. Il exerce son activité au sein des services de santé au travail, qui ont pour mission exclusive d'éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail. Le médecin du travail, au sein de l'équipe pluridisciplinaire, doit conduire des actions de santé au travail, afin de préserver la santé des travailleurs tout au long de leur parcours professionnel et surveiller l'état de santé des travailleurs en fonction de leur âge, des risques concernant leur sécurité et leur santé au travail. Il doit également conseiller l'employeur, les travailleurs, les représentants du personnel¹⁹ et des services sociaux sur certaines mesures de prévention.²⁰

¹⁸ Code de la sécurité sociale - Article L461-1, Article R461-8, Article L434-2.

¹⁹ Il faut noter que l'ordonnance n° 2017-1386 du 22 septembre 2017 relative à la nouvelle organisation du dialogue social et économique dans l'entreprise et favorisant l'exercice et la valorisation des responsabilités syndicales restructure les dispositions relatives aux instances représentatives du personnel. L'application de ces modifications devrait être généralisée en 2020.

²⁰ Code du travail - Article L4622-3 Modifié par LOI n°2016-1088 du 8 août 2016 - art. 102 (V) ; Code du travail - Article L4622-2 Modifié par Ordonnance n°2017-1718 du 20 décembre 2017 - art. 1 ; Code du travail - Article R4623-1 Modifié par Décret n°2016-1908 du 27 décembre 2016 - art. 18.

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.²¹

Principes de prévention, précaution et prudence

Le principe de précaution, à l'origine appliqué à la protection de l'environnement²², exprime le fait qu'il convient d'être prudent lorsque l'on veut protéger l'environnement parce que l'ignorance est grande concernant les effets possibles sur celui-ci des activités humaines. « L'absence de certitude scientifique absolue » ne doit pas entraver l'adoption de mesures de prévention effectives et proportionnées. Néanmoins, en santé au travail, cette approche fondée sur l'incertitude du danger et le soupçon d'une probabilité de risque n'est pas en mesure de fonder un droit éclairé des obligations opposables au risque professionnel et susceptibles de garantir la protection des travailleurs [96]. Pour les risques connus à effet « sans seuil » (surtout les agents cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction) le principe *ALARA*, de l'anglais « *As Low As Reasonably Achievable* » ou « aussi bas que raisonnablement possible » peut être évoqué.

Les principes traditionnels de prévention sont difficilement applicables aux rythmes des horaires de travail. Si pour certains agents chimiques il est possible de mesurer leur concentration, de définir un seuil critique de dangerosité, ou de diminuer leur dégagement dans l'environnement de travail par une ventilation adaptée, le même ne s'applique pas au travail posté. Il est difficile d'éliminer les risques liés au travail de nuit « à la source », beaucoup de mesures reposent sur l'hygiène de vie individuelle du travailleur. Néanmoins, les principes fondamentaux de la prévention, les valeurs essentielles et les bonnes pratiques [97], bien connus du médecin du travail, restent valables.

Compte tenu de ce qui a été évoqué dans les chapitres antérieurs, dans le contexte actuel il ne semble pas possible de cibler de forme spécifique ou exclusive la prévention du « risque modeste de cancer du sein » chez les travailleuses de nuit. Une démarche de prévention adaptée à un milieu de travail où les salariés sont exposés au travail posté et/ou de nuit permettra de prendre en compte la multitude de risques auxquels ils sont exposés, y compris les risques d'accident.

²¹ Code du travail - Article L3122-10.

²² Dans la déclaration de Rio en 1987.

Rôle dans l'organisation des visites médicales des travailleuses de nuit

Le médecin du travail doit fixer la périodicité des visites médicales des travailleurs de nuit, sachant que l'intervalle maximal réglementairement autorisé est de trois ans²³ et qu'il faut tenir compte des particularités du poste occupé et des caractéristiques du travailleur. Le médecin du travail doit élaborer un protocole écrit précisant les modalités dans lesquelles les autres professionnels de santé (infirmier, interne en médecine du travail, collaborateur médecin) qui réalisent la visite d'information et de prévention peuvent adresser le travailleur vers le médecin du travail.²⁴

Le contenu de la visite doit permettre d'apprécier 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.²⁵ Le médecin doit rechercher des signes de désynchronisation qui peuvent se manifester par des symptômes cliniques atypiques : fatigue persistante, troubles du sommeil entraînant une insomnie chronique, troubles de l'appétit, troubles de l'humeur. Néanmoins, des individus désynchronisés peuvent n'expérimenter aucun de ces symptômes [80].

La surveillance gynécologique, notamment l'examen des seins des travailleuses exposées au travail de nuit ne fait pas partie des missions spécifiques du médecin du travail. Il doit les orienter vers un spécialiste pour qu'elles bénéficient d'un suivi annuel, selon les modalités discutées dans le sous-chapitre 3.1.1 « Recommandations HAS et programme national de dépistage organisé ».

Rôle de conseiller

Pour prévenir ou réduire les effets de l'exposition aux facteurs de risques professionnels, le médecin du travail conseille l'employeur, les travailleurs et leurs représentants.

Il doit informer l'employeur et les travailleurs de nuit, au niveau individuel et lors d'actions collectives, des risques liés au travail de nuit, à la lumière des connaissances scientifiques actuelles. Le médecin du travail doit expliquer de façon claire quelles sont les mesures et contre-mesures de prévention recommandées (sous-chapitre 3.1.2 « Mesures et contre-mesures de prévention »). Il peut accompagner les entreprises et les salariés à les mettre

²³ Code du travail - Article R4624-17 Modifié par Décret n°2016-1908 du 27 décembre 2016 - art. 1.

²⁴ Code du travail - Article L4624-1 Modifié par LOI n°2016-1088 du 8 août 2016 - art. 102 (V).

²⁵ Code du travail - Article R3122-11 Modifié par Décret n°2016-1551 du 18 novembre 2016 - art. 3 Modifié par Décret n°2016-1908 du 27 décembre 2016 - art. 5.

en œuvre, notamment par la réalisation d'actions sur le milieu de travail. Le médecin du travail doit souligner que les données scientifiques ne permettent pas (encore) d'identifier avec certitude les composants de l'exposition au travail posté et/ou de nuit qui peuvent être les facteurs causals d'un cancer du sein. Des mesures de prévention collectives (favorisant les systèmes horaires les moins pénibles, organisation de façon à faciliter des siestes et la prise de repas équilibrés...) et individuelles (prévention du tabagisme et de la consommation d'alcool, utilisation de lunettes filtrantes lors du retour à la maison...) sont à proposer au même titre.

Un exemple d'outil de prévention est celui sous forme de support d'information à la destination des travailleurs, comme des brochures d'information données et expliquées aux travailleurs postés et/ou de nuit.²⁶

Un autre exemple est l'outil « recommandations médicales pour les grilles horaires et l'organisation du travail en horaires décalés à la direction de l'entreprise » élaboré par un groupe de médecins du travail d'un établissement industriel du secteur aéronautique. Les médecins du travail ont proposé à la direction et aux partenaires sociaux l'intégration de critères médicaux dès l'élaboration de nouveaux plannings horaires. Ils ont proposé une démarche construite en plusieurs étapes et élaboré un outil simple, permettant de déterminer un score de conformité aux recommandations médicales. Le score total, exprimé en pourcentage, avec un maximum de 100 %, est le reflet du degré de prise en compte des recommandations médicales dans la construction de chaque planning d'horaires. Cet outil s'est avéré facile d'utilisation, permettant de donner un avis médical et technique, argumenté, comparatif et homogène visant la protection de la santé des salariés et a été très bien accepté. Ces recommandations ont été validées par l'expertise scientifique de l'équipe de médecine du sommeil de l'Hôtel Dieu (Paris) et ont été appelées « grille de lecture de la pénibilité des horaires décalés » [98]. D'autres exemples concrets d'actions de prévention réalisées en entreprises ont été présentés lors de la journée technique de l'INRS sur les horaires atypiques [99].

Rôle dans la prévention de la désinsertion professionnelle et maintien dans l'emploi

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

²⁶ Comme par exemple le carnet Sommeil et Travail disponible depuis le site de l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (<http://www.institut-sommeil-vigilance.org>).

occupé.²⁷ Le médecin du travail doit s'appuyer sur les cellules d'aide à la prévention de la désinsertion professionnelle des services de santé au travail et anticiper les démarches pour aider au maintien professionnel de la travailleuse si une inaptitude définitive est envisagée.

3.1.7 Exercice de réflexion sur des cas théoriques

À la lumière du fonctionnement de l'horloge biologique décrit dans la première partie de cette thèse, des connaissances sur le cancer du sein et la cancérogénicité probable du travail de nuit analysées dans la deuxième partie et des repères en santé au travail qui viennent d'être évoqués, il semble pertinent de faire un exercice de réflexion sur des cas pratiques / théoriques éventuels auxquels le médecin du travail peut être confronté. Cet exercice se fera sous forme de questions pour lesquelles une réponse adaptée et synthétique sera proposée.

- a) **Cas 1** : Une travailleuse de nuit a lu un article sur la cancérogénicité probable de son travail. Elle n'a pas d'antécédents particuliers ni des facteurs de risque pour lesquels un dépistage spécifique du cancer du sein est recommandé, mais elle est inquiète. Elle demande des informations au médecin du travail. Comment le médecin du travail pourrait lui répondre ?

Pour bien informer la travailleuse, le médecin du travail pourrait aborder plusieurs aspects : l'imprécision du risque, le caractère complexe des facteurs de risque des cancers du sein, l'existence de mesures et contre-mesures de prévention des effets de la désynchronisation provoquée par le travail de nuit, l'existence de mesures d'hygiène de vie applicables au niveau individuel, l'importance de prendre en compte tous les aspects du travail (notamment les coexpositions) et d'appliquer les mesures de prévention adaptées et, enfin, la surveillance gynécologique et le programme national de dépistage.

Tout d'abord le médecin du travail pourrait rassurer la patiente et tempérer son inquiétude. Il pourrait lui expliquer que jusqu'à présent les études n'ont pas pu démontrer un lien de cause à effet avéré de l'exposition au travail de nuit sur le risque de cancer du sein. Il semble que l'augmentation du risque est modeste. L'excès de risque est surtout observé chez les femmes ayant été exposés plus de 20 ans au travail posté incluant la nuit, et surtout pendant l'âge adulte jeune. Une exposition plus courte (plus de cinq ans) mais intense (au moins quatre nuits consécutives) serait aussi responsable d'un risque augmenté. Il n'est pas possible de bien

²⁷ Code du travail - Article L3122-14.

préciser la grandeur du risque ni de définir un seuil critique. Par ailleurs, le cancer du sein est une maladie hétérogène et multifactorielle, que la médecine ne sait pas encore expliquer de manière complète. Ainsi, il faudra miser sur la prévention en agissant sur les facteurs de risque connus ou présumés (évoqués dans le sous-chapitre 2.1.3) au niveau professionnel et individuel. Il faudrait privilégier les mesures qui diminuent la désynchronisation circadienne et le dépistage adapté (évoquées dans les sous-chapitres 3.1.1 et 3.1.2).

b) **Cas 2** : Il s'agit d'une situation similaire à celle présentée dans le cas 1, sauf qu'il s'agit d'une femme à « haut risque » de cancer du sein, tel qu'il est défini par l'avis d'experts de 2014 [79].

Dans ce cas le suivi et le dépistage du cancer du sein devront être faits selon la recommandation de l'HAS, dans le cadre du programme national de dépistage organisé ou dans le cadre d'un dépistage spécifique [79].

En ce qui concerne l'exposition au travail de nuit dans une situation de risque individuel augmenté, il est difficile d'en juger. Les situations de cumul de facteurs de risque ne peuvent pas être évaluées de façon exhaustive dans les études épidémiologiques. Les interactions entre facteurs biologiques, socio-comportementaux, environnementaux et professionnels sont non seulement insuffisamment étudiées mais aussi difficilement quantifiables [25]. Par ailleurs, il n'est pas encore absolument clair quelle combinaison intensité/durée d'exposition est la plus dangereuse pour la survenue du cancer.

À ce jour, il n'y a pas de données permettant de stratifier le risque selon la susceptibilité individuelle. Par exemple, l'étude *Sister Study* dont la population est constituée par des femmes qui ont une sœur diagnostiquée avec un cancer du sein n'a pas pu évaluer le rôle des horaires de travail, du fait du faible nombre de travailleuses de nuit incluses [48].

Par ailleurs, l'utilisation des modèles de calcul du risque global de cancer du sein en routine n'est pas recommandée car aucun n'est suffisamment validé, en particulier pour la population française [79].

Les mêmes aspects abordés dans la réponse au cas précédent resteraient valables dans ce contexte. Le médecin du travail pourrait se mettre en relation avec le gynécologue ou le spécialiste d'oncogénétique le cas échéant, avec l'accord de la travailleuse, pour mieux évaluer la situation.

c) **Cas 3** : Une travailleuse de nuit est diagnostiquée d'un cancer du sein. Elle pense que son cancer est provoqué par ses rythmes de travail et voudrait que sa maladie soit reconnue comme d'origine professionnelle. Comment le médecin du travail pourrait lui répondre ?

Pour bien informer la travailleuse, le médecin du travail pourrait aborder plusieurs aspects : l'imprécision du risque, le caractère complexe des facteurs de risque des cancers du sein, la définition de « maladie professionnelle », l'impossibilité d'obtenir une présomption d'origine professionnelle car le « cancer du sein » ne figure pas comme maladie caractérisée désignée dans l'un des tableaux de maladies professionnelles, la possibilité de constituer un dossier pour demander la reconnaissance d'un lien existant entre son activité professionnelle et son cancer si une incapacité permanente d'au moins 25 % lui a été attribuée (comme discuté dans le sous-chapitre 3.1.5), le rôle du médecin du travail dans cette démarche, les sources d'information existantes.

Le médecin du travail pourrait expliquer à la travailleuse que c'est à elle de faire la demande de reconnaissance de maladie professionnelle auprès de sa caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) et lui expliquer les démarches à suivre, les modalités et les délais à respecter. Le médecin du travail peut rédiger le certificat médical initial et un avis motivé portant sur la réalité de l'exposition au risque.

Le médecin du travail peut orienter la travailleuse vers les sites des organismes qui peuvent lui donner des renseignements complémentaires, selon son cas (le site web de l'INRS²⁸, le site web de la CPAM pour les salariés relevant du régime général²⁹, le site msa.fr pour les salariés relevant du régime agricole³⁰, le site legifrance.gouv.fr concernant l'article spécifique pour les agents de la fonction publique³¹).

²⁸ <http://www.inrs.fr/mp>

²⁹ <https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/maladie-professionnelle/maladie-professionnelle>

³⁰ <http://www.msa.fr/lfy/sst/reconnaissance-maladies-professionnelles-agriculture>

³¹ Article n° 10 de l'Ordonnance n°2017-53 du 19 Janvier 2017, <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033893576&categorieLien=id>

d) **Cas 4** : 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 [100]. 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 des personnes atteintes, 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 à l'issue des deux ans, 8,4% étaient en inactivité et 1,2% à la retraite [28]. 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 et peut aider la femme à garder sa place dans la société, par le travail. En effet, l'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées pendant et après la maladie, pour permettre à la personne malade de garder toute sa place dans la société, est un objectif du Plan cancer 2014-2019.

Le cancer du sein et son traitement peuvent avoir un impact important sur le bien-être physique, psychologique, social, professionnel et spirituel d'une femme au-delà de la période immédiate de traitement actif. Les problèmes communs de survie 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 [100]. 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 [101].

À la lumière de ces connaissances, il serait plus avisé de conseiller 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. De la même façon, il serait plus cohérent avec les connaissances actuelles de déconseiller à une femme atteinte de cancer du sein le retour sur un travail à 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 non seulement lors du retour à travail, car l'objectif est une reprise durable avec succès [102].

Le médecin du travail peut informer et accompagner la travailleuse dans une demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé. Enfin, le médecin du travail peut solliciter l'avis spécialisé des centres du sommeil ou des services de pathologies professionnelles et environnementales.

e) **Cas 5** : Quels seraient les impacts sur la pratique du médecin du travail si jamais la classification du travail posté et/ou de nuit est revue et celui-ci classé en « cancérogène avéré » ?

Les agents cancérogènes (agents capables de provoquer le cancer, favoriser une survenue plus précoce ou augmenter la fréquence d'apparition) sont classés selon le degré de cancérogénicité par la classification européenne³² (portée réglementaire ; ne classe que des agents chimiques) et/ou par le centre international de recherche sur le cancer³³ (portée scientifique ; sur des agents chimiques, physiques, biologiques, mais aussi situations d'exposition et certains procédés industriels). Ainsi, l'exposition au « travail de nuit » ne pourra pas être classée d'un point de vue réglementaire par l'ECHA (*European chemicals agency*). Néanmoins, des experts du CIRC pourront venir à classer le « travail posté » dans le Groupe 1 : agent cancérogène (parfois appelé cancérogène avéré ou cancérogène certain).

Dans ce cas, à la lumière de la réglementation française actuelle, les travailleurs de nuit continueraient à être suivis en santé au travail comme ils le sont actuellement. L'avis du CIRC n'ayant pas de portée réglementaire, les dispositions françaises ne seraient pas forcément modifiées. Ainsi, les travailleurs de nuit ne bénéficieraient pas d'un « suivi individuel renforcé » au sens de l'article R. 4624-22, car le « travail de nuit » n'est pas un poste « présentant des risques particuliers »³⁴ ni un « agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction » au sens réglementaire.³⁵ Néanmoins, l'employeur peut compléter la liste des postes entrant dans les catégories des travailleurs soumis à un suivi individuel renforcé de leur état de santé.

³² <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/understanding-clp>

³³ <https://www.iarc.fr/fr/about/index.php>

³⁴ Code du travail - Article R4624-23.

³⁵ Code du travail - Article R4412-60.

Le médecin du travail, devant un tel avis émis par le CIRC, organe de référence mondial sur le cancer appartenant à l'OMS, pourrait adapter ses pratiques, notamment en fixant la périodicité des visites médicales des travailleurs de nuit de façon rapprochée, et en renforçant les conseils de prévention et les actions sur le milieu de travail pour soutenir les moyens de prévention collectifs et individuels. Des actions à type de conduite de projet, avec la participation de l'équipe pluridisciplinaire du service de santé au travail, en impliquant employeurs et salariés, et en mutualisant les compétences de chacun constituent une approche qui pourrait être privilégiée au premier plan.

Enfin, devant un tel scénario, il faudrait imaginer que la recherche pour préciser les éléments qui expliquent le lien entre le travail de nuit et l'incidence de cancers puisse apporter des éléments de réponse pour mieux cibler les démarches en santé au travail. Les facteurs individuels de susceptibilité seront mieux connus et des nouveaux outils de prévention seront certainement à la disposition du médecin du travail dans le futur.

f) **Cas 6** : 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 ?

Le médecin du travail connaît l'état de santé des travailleurs qu'il suit et, à partir des données des dossiers médicaux en santé au travail, de la connaissance des conditions, des rythmes et des locaux de travail, ainsi que des expositions professionnelles pourrait dresser un bilan de l'état de santé des travailleurs, sans jamais communiquer des données individuelles, dans le respect du secret médical auquel il est soumis. Des indicateurs de santé, sécurité et qualité de vie au travail permettent aussi une évaluation globale (taux d'absentéisme, arrêts de travail pour maladie en lien avec le travail, accidents de travail et maladies professionnelles déclarées...) [103].

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 pourraient être menées. L'outil « grille de lecture de la pénibilité des horaires décalés » déjà évoqué pourrait être employé [98]. Comme toute autre action en milieu de travail, elle devrait répondre aux principes généraux de la démarche de prévention [104]. Son succès et l'adhésion aux démarches dépendent de l'implication de tous les acteurs [105].

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 aspects liés aux effets de l'exposition au travail posté et/ou de nuit plus ou moins « mesurables » en santé au travail sont résumés dans la Figure 4 (réalisée à partir du travail de [23]).

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 de 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 kits pour évaluer individuellement des bio marqueurs de désynchronisation circadienne qui, complétés par des données d'objets connectés adaptés aideraient à mieux cibler les travailleurs les plus à risque et à entamer les actions de prévention appropriées, afin d'éviter en particulier les désynchronisations marquées et la privation chronique de sommeil.

Figure 4. Aspects liés aux effets de l'exposition au travail posté et/ou de nuit, dont certains évaluables en santé au travail. Créé à partir du travail de Lunn et al.

Vie sociale	Hygiène de vie	Sommeil	Lumière	Vigilance et cognition
<ul style="list-style-type: none"> • stress • vie familiale • reproduction 	<ul style="list-style-type: none"> • alcool, tabac • activité physique • IMC 	<ul style="list-style-type: none"> • désynchronisation circadienne • alimentation nocturne • perturbation de la synthèse de la mélatonine 	<ul style="list-style-type: none"> • moindre exposition au soleil • lumière artificielle nocturne • désynchronisation circadienne • carence en vitamine D 	<ul style="list-style-type: none"> • diminution de la vigilance • troubles cognitifs

Conclusion

Le travail de nuit met à dure épreuve le système biologique circadien qui résulte de l'évolution adaptative de la vie terrestre depuis quelques milliards d'années.

Depuis 30 ans, plusieurs 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, le travail de nuit est un scénario d'exposition très complexe et le cancer du sein une entité hétérogène. Les deux sont des réalités extrêmement fréquentes : en France plus de 1 million de femmes travaillaient de nuit en 2012 ; 54 062 nouveaux cas de cancer du sein et 11 913 décès ont été observés en 2015. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme. Cependant, les études de recherche comportent un grand degré d'imprécision dans la définition de la variable d'exposition et il n'y a pas de consensus sur la cause primaire du cancer du sein. Des facteurs de risque complexes 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, de l'horloge biologique et du sommeil sur l'oncogenèse mammaire. Même si certaines connexions biologiques et des interrelations restent à élucider, il est aujourd'hui consensuel que la perturbation circadienne est impliquée dans le risque de cancer du sein.

L'analyse des études épidémiologiques les plus récentes ainsi que de dix méta-analyses permet de conclure 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, les études ne permettent pas de bien préciser la grandeur de ce risque pour chaque individu ni de définir un seuil critique. Il n'est pas encore absolument clair quelle combinaison intensité/durée d'exposition est la plus dangereuse pour la survenue du cancer. Il semble que l'augmentation du risque est modeste. L'excès de risque est observé surtout chez les femmes ayant été exposées plus de 20 ans, spécialement pendant l'âge adulte jeune. Une exposition plus courte (plus de cinq ans) mais intense (au moins quatre nuits consécutives) serait aussi responsable d'un risque augmenté. Les études mettent en évidence une relation de type dose-effet, le risque augmente avec l'exposition cumulative au travail de nuit : 3 à 5 % tous les cinq ans de travail nocturne. Les infirmières sont le groupe professionnel

pour lequel il y a le plus d'études, les méta-RR pour le risque de cancer du sein lors de l'exposition au travail de nuit allant de 1,14 à 1,58.

Compte tenu de l'hétérogénéité des études, à présent il n'est pas possible d'être certain de la vraie taille de l'effet (*true effect size*). La probabilité que la taille de l'effet *observé / calculé* corresponde à la *vraie* taille de l'effet de l'exposition reste une discussion statistique.

Compte tenu de la quantité de femmes exposées, même si le risque ne dépasse pas quelques pour cent dans certaines études, il représente des enjeux majeurs de santé publique, politiques et socio-économiques au niveau mondial. Personne ne devrait faire face à un diagnostic de cancer du sein à cause de son travail. La recherche est imparfaite mais suffisante pour sonner l'alarme de la pertinence de cette question en santé au travail.

L'étude de la physiologie circadienne permet d'aider les travailleurs de nuit à faire face à leurs horaires décalés. Des mesures et contre-mesures de prévention peuvent être employées même si les principes traditionnels de prévention sont difficilement applicables aux rythmes des horaires de travail. Les professionnelles de santé au travail ne peuvent et ne doivent pas cibler de forme spécifique ou exclusive la prévention du « risque modeste de cancer du sein » chez les travailleuses de nuit. Une démarche de prévention adaptée à un milieu de travail où les salariés sont exposés au travail posté et/ou de nuit doit être globale. Elle doit prendre en compte la multitude de risques auxquels ils sont exposés, y compris les risques d'accident, ainsi que les particularités du poste occupé et des caractéristiques des travailleurs. Cette démarche doit agir sur tous les effets de l'exposition connus. Il s'agit d'un véritable défi pour le médecin du travail, dont le rôle est exclusivement préventif. Il fait le lien entre les connaissances scientifiques et médicales et les réalités du travail, dans un cadre réglementaire précis. Les interventions en santé au travail doivent viser en premier lieu la réduction de la désynchronisation circadienne et de la dette de sommeil et le rétablissement d'une relation de phase normale entre le pacemaker circadien endogène et l'horaire de sommeil décalé des travailleurs, correspondant à une meilleure adaptation physiologique au travail de nuit.

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 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. Les facteurs individuels de susceptibilité seront mieux connus et des nouveaux outils de prévention et d'évaluation des risques professionnels du travail de nuit seront certainement à la disposition du médecin du travail dans le futur.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Erren TC, Shaw DM, Wild U, Groß JV. Ford and Edison in a modern regulatory environment: the first-in-human trial of night-work and artificial light. *J Occup Med Toxicol* 2017;12. doi:10.1186/s12995-017-0154-9.
- [2] Martins Caetano G. A study around the clock : human circadian rhythms, mechanisms, role in cancer and chronotherapy. Thèse pour l'obtention du diplôme du Master Intégré en Médecine. Faculté de Médecine de l'Université de Coimbra, 2014.
- [3] ANSES. Evaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), 14 rue Pierre et Marie Curie, 94701 Maisons-Alfort Cedex; 2016.
- [4] Koukkari WL, Sothorn RB. The Study of Biological Rhythms. *Introd. Biol. Rhythms Primer Temporal Organ. Life Implic. Health Soc. Reprod. Nat. Environ.*, Springer Science & Business Media; 2006.
- [5] Czeisler CA, Gooley JJ. Sleep and Circadian Rhythms in Humans. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007;72:579–97. doi:10.1101/sqb.2007.72.064.
- [6] Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:649.
- [7] Gronfier C, Wright KP, Kronauer RE, Czeisler CA. Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:9081–6. doi:10.1073/pnas.0702835104.
- [8] Mark D. Rollag, David M. Berson, Ignacio Provencio. Melanopsin, Ganglion-Cell Photoreceptors, and Mammalian Photoentrainment. *J Biol Rhythms* 2003;18:227–34. doi:10.1177/0748730403018003005.
- [9] Herzog ED, Tosini G. The mammalian circadian clock shop. *Semin Cell Dev Biol* 2001;12:295–303. doi:10.1006/scdb.2001.0257.
- [10] Herzog ED, Hermansteyne T, Smyllie NJ, Hastings MH. Regulating the Suprachiasmatic Nucleus (SCN) Circadian Clockwork: Interplay between Cell-Autonomous and Circuit-Level Mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9:a027706. doi:10.1101/cshperspect.a027706.
- [11] Dardente H, Cermakian N. Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge ircadienne composée. *MEDECINE/SCIENCES* 2005;21:66–72.
- [12] Cuninkova L, Brown SA. Peripheral Circadian Oscillators. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:358–70. doi:10.1196/annals.1417.005.
- [13] Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:445–62. doi:10.1146/annurev-neuro-060909-153128.
- [14] Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms. *SLEEP* 2003;26:342–92.
- [15] Someren EJW Van, Nagtegaal E. Improving melatonin circadian phase estimates. *Sleep Med* 2007;8:590–601. doi:10.1016/j.sleep.2007.03.012.
- [16] Cuesta M, Boudreau P, Cermakian N, Boivin DB. Skin Temperature Rhythms in Humans Respond to Changes in the Timing of Sleep and Light. *J Biol Rhythms* 2017;32:257–273.

- [17] Bonmati-Carrion M, Middleton B, Revell V, Skene D, Rol A, Madrid J. Ambulatory monitoring in humans: A new method to objectively assess circadian phase as compared with dim light melatonin onset (DLMO). *Sleep Med* 2013;14. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.160>.
- [18] Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of Circadian Rhythms in Mammalian Model Organisms. *Adv. Genet.*, vol. 74, Elsevier; 2011, p. 175–230. doi:10.1016/B978-0-12-387690-4.00006-4.
- [19] Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol* n.d.;24:90–9. doi:10.1016/j.tcb.2013.07.002.
- [20] Mure LS, Le HD, Benegiamo G, Chang MW, Rios L, Jillani N, et al. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science* 2018. doi:10.1126/science.aao0318.
- [21] Horloge biologique : à chaque organe, son rythme. COMMUNIQUÉ – SALLE DE PRESSE INSERM. 8 février 2018. n.d. <http://presse.inserm.fr/horloge-biologique-a-chaque-organe-son-rythme/30595/> (accessed February 10, 2018).
- [22] Lévi F, Okyar A, Dulong S, Innominato PF, Clairambault J. Circadian timing in cancer treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010;50:377–421. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094626.
- [23] Lunn RM, Blask DE, Coogan AN, Figueiro MG, Gorman MR, Hall JE, 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. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.07.056.
- [24] Korourian S. 10 - Infiltrating Carcinomas of the Breast: Not One Disease A2 - Bland, Kirby I. In: Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, editors. *Breast Fifth Ed.*, Elsevier; 2018, p. 145–155.e4. doi:10.1016/B978-0-323-35955-9.00010-6.
- [25] Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health* 2017;16:1–61. doi:10.1186/s12940-017-0287-4.
- [26] Horton JK, Jagsi R, Woodward WA, Ho A. Breast Cancer Biology: Clinical Implications for Breast Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol* 2018;100:23–37. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.08.025.
- [27] Vogel VG. 15 - Epidemiology of Breast Cancer A2 - Bland, Kirby I. In: Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, editors. *Breast Fifth Ed.*, Elsevier; 2018, p. 207–218.e4. doi:10.1016/B978-0-323-35955-9.00015-5.
- [28] Les cancers en France, édition 2016, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2017. 2017.
- [29] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2013. <http://globocan.iarc.fr> (accessed January 30, 2018).
- [30] Engel C, Rasanayagam S, Gray J, Buermeyer N, Reuman E, Wolfson R. Working women and breast cancer : the state of the evidence. *Breast Cancer Fund*; 2015.
- [31] Jain S, Gradishar WJ. 76 - Male Breast Cancer. *Breast Fifth Ed.*, Elsevier; 2018, p. 974–980.e2. doi:10.1016/B978-0-323-35955-9.00076-3.
- [32] OMS | Facteurs de risque. WHO n.d. http://www.who.int/topics/risk_factors/fr/

(accessed January 28, 2018).

- [33] Samuelsson LB, Bovbjerg 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. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.10.011.
- [34] Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining “shift work” in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med* 2011;68:154–62. doi:10.1136/oem.2009.053512.
- [35] Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8:1065–6.
- [36] Bué J, Coutrot T. Horaires atypiques et contraintes dans le travail: une typologie en six catégories. DARES Prem Synthèses 2009.
- [37] Algava E. Le travail de nuit en 2012. DARES Anal - Dir Animat Rech Études Stat 2014.
- [38] 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. doi:10.1016/j.lfs.2017.02.008.
- [39] Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987;125:556–61.
- [40] Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA, 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;65:11174–84. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1945.
- [41] Hahn RA. Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer. *Epidemiol Camb Mass* 1991;2:208–10.
- [42] Blask D, Brainard G, Gibbons R, Lockley SW, Stevens RG, Motta M. Light Pollution: Adverse Health Effects of Nighttime Lighting. REPORT 4 OF THE COUNCIL ON SCIENCE AND PUBLIC HEALTH (A-12) AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. 2012.
- [43] Travis RC, Balkwill A, Fensom GK, Appleby PN, Reeves GK, Wang X-S, et al. Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw169. doi:10.1093/jnci/djw169.
- [44] Wegrzyn LR, Tamimi RM, Rosner BA, Brown SB, Stevens RG, Eliassen AH, et al. Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses’ Health Studies. *Am J Epidemiol* 2017;186:532–40. doi:10.1093/aje/kwx140.
- [45] Jørgensen JT, Karlsen S, Stayner L, Andersen J, Andersen ZJ. Shift work and overall and cause-specific mortality in the Danish nurse cohort. *Scand J Work Environ Health* 2017;43:117–26. doi:10.5271/sjweh.3612.
- [46] Vistisen HT, Garde AH, Frydenberg M, Christiansen P, Hansen ÅM, Andersen J, 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;43:59–67. doi:10.5271/sjweh.3603.
- [47] Fritschi L, Valérie Groß J, Wild U, Heyworth JS, Glass DC, Erren TC. Shift work that involves circadian disruption and breast cancer: a first application of chronobiological theory and the consequent challenges. *Occup Environ Med* 2017:oemed-2017-104441. doi:10.1136/oemed-2017-104441.
- [48] White AJ, Weinberg CR, Park Y-M, D’Aloisio AA, Vogtman E, Nichols HB, et al. Sleep characteristics, light at night and breast cancer risk in a prospective cohort: Inadequate

sleep and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2017;141:2204–14. doi:10.1002/ijc.30920.

[49] Portnov BA, Stevens RG, Samociuk H, Wakefield D, Gregorio DI. Light at night and breast cancer incidence in Connecticut: An ecological study of age group effects. *Sci Total Environ* 2016;572:1020–4. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.08.006.

[50] James P, Bertrand KA, Hart JE, Schernhammer ES, Tamimi RM, Laden F. Outdoor Light at Night and Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II. *Environ Health Perspect* 2017;125. doi:10.1289/EHP935.

[51] Johns LE, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Domestic light at night and breast cancer risk: a prospective analysis of 105 000 UK women in the Generations Study. *Br J Cancer* 2018. doi:10.1038/bjc.2017.359.

[52] Lin X, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep Med* 2015;16:1381–7. doi:10.1016/j.sleep.2015.02.543.

[53] Yuan X, Zhu C, Wang M, Mo F, Du W, Ma X. 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;27:25–40. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0221.

[54] O'Neill R. Cancer all-clear for night work based on 'bad science', warn scientists. *Hazards Spec Online Rep* 2016.

[55] Schernhammer ES. RE: Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017;109. doi:10.1093/jnci/djx002.

[56] 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;43:95. doi:10.5271/sjweh.3607.

[57] Kolstad HA, Garde AH, Hansen ÅM, Frydenberg M, Christiansen P, Vistisen HT, 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;43:96. doi:10.5271/sjweh.3609.

[58] Fritschi L, Erren TC, Glass DC, Girschik J, Thomson AK, Saunders C, et al. The association between different night shiftwork factors and breast cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 2013;109:2472–80. doi:10.1038/bjc.2013.544.

[59] Stone T. The Value of Darkness: A Moral Framework for Urban Nighttime Lighting. *Sci Eng Ethics* 2017. doi:10.1007/s11948-017-9924-0.

[60] Al-Naggar RA, Anil S. Artificial Light at Night and Cancer: Global Study. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2016;17:4661.

[61] 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;32:757–73. doi:10.3109/07420528.2015.1043369.

[62] Kim YJ, Lee E, Lee HS, Kim M, Park MS. 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;32:657–67. doi:10.3109/07420528.2015.1032413.

[63] Keshet-Sitton A, Or-Chen K, Yitzhak S, Tzabary I, Haim A. Can avoiding light at night reduce the risk of breast cancer? *Integr Cancer Ther* 2016;15:145–152.

- [64] Keshet-Sitton A, Or-Chen K, Yitzhak S, Tzabary I, Haim A. Light and the city: Breast cancer risk factors differ between urban and rural women in Israel. *Integr Cancer Ther* 2017;16:176–187.
- [65] Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Haute Autorité de la Santé; 2013.
- [66] Hoffman JIE. Chapter 36 - Meta-analysis. *Biostat. Med. Biomed. Pract.*, Academic Press; 2015, p. 645–53. doi:10.1016/B978-0-12-802387-7.00036-6.
- [67] Ioannidis JPA. Meta-research: The art of getting it wrong. *Res Synth Methods* 2010;1:169–84. doi:10.1002/jrsm.19.
- [68] Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005;41:2023–32. doi:10.1016/j.ejca.2005.05.010.
- [69] Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol* 2013;37:197–206. doi:10.1016/j.canep.2013.01.005.
- [70] Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:291–301. doi:10.1007/s10549-013-2433-1.
- [71] Ijaz SI, Verbeek JH, Seidler A, Lindbohm M-L, Ojajärvi A, Orsini N, et al. Night-shift work and breast cancer – a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:431–47. doi:10.5271/sjweh.3371.
- [72] Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose–response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2724–32. doi:10.1093/annonc/mdt283.
- [73] He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2015;88:533–47. doi:10.1007/s00420-014-0986-x.
- [74] Yang W-S, Deng Q, Fan W-Y, Wang W-Y, Wang X. Light exposure at night, sleep duration, melatonin, and breast cancer: a dose–response analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:269–76. doi:10.1097/CEJ.0000000000000030.
- [75] Schernhammer ES. 0359 NIGHSHIFT WORK AND BREAST CANCER RISK – GOOD NEWS, BAD NEWS? *Occup Environ Med* 2014;71:A121. doi:10.1136/oemed-2014-102362.382.
- [76] 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;17:273–84. doi:10.1016/j.smr.2012.08.003.
- [77] 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;32:1029–48. doi:10.3109/07420528.2015.1072002.
- [78] Samulin Erdem J, Notø HØ, Skare Ø, Lie J-AS, Petersen-Øverleir M, Reszka E, 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;6:1988–97. doi:10.1002/cam4.1135.
- [79] HAS. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage 2014.

- [80] Reinberg A, Ashkenazi I. Internal Desynchronization of Circadian Rhythms and Tolerance to Shift Work. *Chronobiol Int* 2008;25:625–43. doi:10.1080/07420520802256101.
- [81] Li X, Dunn J, Salins D, Zhou G, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose SM, et al. Digital Health: Tracking Physiomes and Activity Using Wearable Biosensors Reveals Useful Health-Related Information. *PLOS Biol* 2017;15:e2001402. doi:10.1371/journal.pbio.2001402.
- [82] Truong T, Liquet B, Menegaux F, Plancoulaine S, Laurent-Puig P, Mulot C, et al. Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:629–38. doi:10.1530/ERC-14-0121.
- [83] Surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit, mai 2012. *Pratiques et métiers TM 25. Réf Santé Trav* 2012:73–99.
- [84] Concertation citoyenne et scientifique. Ensemble améliorons le dépistage du cancer du sein. <http://www.concertation-depistage.fr>. 2016.
- [85] Boivin DB, Tremblay GM, James FO. Working on atypical schedules. *Sleep Med* 2007;8:578–89. doi:10.1016/j.sleep.2007.03.015.
- [86] Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol* 2014;62:292–301. doi:10.1016/j.patbio.2014.08.001.
- [87] Weibel L, Herbrecht D, Imboden D, Junker-Moi L, Bannerot B. Organisation du travail en 2x12h : les risques pour la santé et la sécurité des travailleurs. Mise au point TP 18. *Ref Santé Trav* 2014:143–9.
- [88] Gautier M-A. Le travail en nuit exclusif est-il plus néfaste que celui en équipes alternantes ? Vos questions / nos réponses QR 109. *Ref Santé Trav* 2016:131–2.
- [89] Boivin DB, James FO. Light Treatment and Circadian Adaptation to Shift Work. *Ind Health* 2005:34–48.
- [90] Boivin DB, Boudreau P, James FO, Kin NMKNY. Photic Resetting in Night-Shift Work: Impact on Nurses' Sleep. *Chronobiol Int* 2012;29:619–28. doi:10.3109/07420528.2012.675257.
- [91] Boivin DB, Boudreau P, Tremblay GM. Phototherapy and Orange-Tinted Goggles for Night-Shift Adaptation of Police Officers on Patrol. *Chronobiol Int* 2012;29:629–40. doi:10.3109/07420528.2012.675252.
- [92] 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:e70813. doi:10.1371/journal.pone.0070813.
- [93] Many recognised cases of breast cancer after night-shift work. English version of the Danish story released on 15th January 2009 n.d. <https://aes.dk/en/english/news/news-archive/night-shift-work-and-the-risk-of-breast-/many-recognised-cases-of-breast-cancer-a.aspx> (accessed February 3, 2018).
- [94] Health Council of the Netherlands. Health risks of night shift work. The Hague: Health Council of the Netherlands. publication no. 2017/17; 2017.
- [95] Tableaux des maladies professionnelles - Publications et outils - INRS n.d. <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp.html> (accessed February 4, 2018).
- [96] Catilina P. Principe de précaution, principe de prévention et dangers du travail. *MÉDECINE RISQUE AU Trav. - Guide Médecin En Milieu Trav.* 2ème, Masson; 2009.
- [97] Fondamentaux de la prévention. Fondamentaux en prévention des risques professionnels - Démarches de prévention - INRS n.d.

<http://www.inrs.fr/demarche/fondamentaux-prevention/ce-qu-il-faut-retenir.html> (accessed February 8, 2018).

[98] Guidez B, Bellec JM, Désert F, Monclus C, Puygrenier-Auroy B. Organisation du travail en horaires décalés et/ou de nuit : outil d'analyse des plannings horaires. Vu du terrain TF 219. *Réf Santé Trav* 2014:69–77.

[99] 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* 2017:67–74.

[100] Pederson HJ, Klemp JR. 85 - Breast Cancer Survivorship A2 - Bland, Kirby I. In: Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, editors. *Breast Fifth Ed.*, Elsevier; 2018, p. 1049–1056.e4. doi:10.1016/B978-0-323-35955-9.00085-4.

[101] Innominato PF, Focan C, Gorlia T, Moreau T, Garufi C, Waterhouse J, 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;69:4700–7. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-4747.

[102] Godeau D, El Khatib A, Guillon F. Pouvoir accompagner un retour à l'emploi. *Médecine* 2016;12:305–8. doi:10.1684/med.2016.112.

[103] Indicateurs de santé et qualité de vie au travail : la méthode Anact | Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail (Anact) n.d. <https://www.anact.fr/indicateurs-de-sante-et-qualite-de-vie-au-travail-la-methode-anact> (accessed February 8, 2018).

[104] Principes généraux de la démarche de prévention. Introduction à la prévention - Démarches de prévention - INRS n.d. <http://www.inrs.fr/demarche/principes-generaux/introduction.html> (accessed February 7, 2018).

[105] Indicateurs santé et qualité de vie au travail | Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail (Anact) n.d. <https://www.anact.fr/themes/indicateurs-sante-et-qualite-de-vie-au-travail> (accessed February 8, 2018).

Annexes

Annexe 1. Références complètes des études retenues par les travaux d'experts et des articles inclus dans les méta-analyses sur les associations entre le risque de cancer du sein et le travail posté et/ou de nuit et/ou autres facteurs de perturbation circadienne.

Travail posté et/ou de nuit, études de cohorte

Schernhammer et al., 2001, NHS, États-Unis	Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. <i>J Natl Cancer Inst JNCI</i> 2001;93:1563–8.
Schernhammer et al., 2006, NHS2, États-Unis	Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. <i>Epidemiol Camb Mass</i> 2006;17:108–11.
Schernhammer et al., 2014, États-Unis ^a	Schernhammer ES. 0359 NIGHTSHIFT WORK AND BREAST CANCER RISK – GOOD NEWS, BAD NEWS? <i>Occup Environ Med</i> 2014;71:A121. doi:10.1136/oemed-2014-102362.382.
Wegrzyn et al., 2017, NHS et NHS2, États-Unis	Wegrzyn LR, Tamimi RM, Rosner BA, Brown SB, Stevens RG, Eliassen AH, et al. Rotating Night-Shift Work and the Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies. <i>Am J Epidemiol</i> 2017;186:532–40. doi:10.1093/aje/kwx140.
Schwartzbaum et al., 2007, Suède ^b	Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. <i>Scand J Work Environ Health</i> 2007;33:336–43.
Pronk et al., 2010, Chine	Pronk A, Ji BT, Shu XO, Xue S, Yang G, Li HL, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. <i>Am J Epidemiol</i> 2010;171:953–9.
Knutsson et al., 2013, WOLF, Suède	Knutsson A, Alfredsson L, Karlsson B, Akerstedt T, Fransson EI, Westerholm P, et al. Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study. <i>Scand J Work Environ Health</i> 2013;39:170–7. doi:10.5271/sjweh.3323.
Koppes et al., 2014, Pays-Bas	Koppes LL, Geuskens GA, Pronk A, Vermeulen RC, de Vroome EM. Night work and breast cancer risk in a general population prospective cohort study in The Netherlands. <i>Eur J Epidemiol</i> 2014;29:577–84. doi:10.1007/s10654-014-9938-8.
Gu et al., NHS, 2015, États-Unis	Gu F, Han J, Laden F, Pan A, Caporaso NE, Stampfer MJ, et al. Total and cause-specific mortality of U.S. nurses working rotating night shifts. <i>Am J Prev Med</i> 2015;48:241–52. doi:10.1016/j.amepre.2014.10.018.
Akerstedt et al., 2015, Suède	Akerstedt T, Knutsson A, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study. <i>BMJ Open</i> 2015;5:e008127–e008127. doi:10.1136/bmjopen-2015-008127.
Travis et al., 2016, Royaume-Uni	Travis RC, Balkwill A, Fensom GK, Appleby PN, Reeves GK, Wang X-S, et al. Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2016;108:djw169. doi:10.1093/jnci/djw169.
Jørgensen, 2017, Danemark ^b	Jørgensen JT, Karlsen S, Stayner L, Andersen J, Andersen ZJ. Shift work and overall and cause-specific mortality in the Danish nurse cohort. <i>Scand J Work Environ Health</i> 2017;43:117–26. doi:10.5271/sjweh.3612.
Vistisen et al., 2017, Danemark	Vistisen HT, Garde AH, Frydenberg M, Christiansen P, Hansen ÅM, Andersen J, et al. Short-term effects of night shift work on breast cancer risk: a cohort study of payroll data. <i>Scand J Work Environ Health</i> 2017;43:59–67. doi:10.5271/sjweh.3603.

Travail posté et/ou de nuit, études cas-témoins

Tynes et al., 1996, Norvège ^c	Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AI, Haldorsen T. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. <i>Cancer Causes Control CCC</i> 1996;7:197–204.
Hansen et al., 2001, Danemark ^c	Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. <i>Epidemiol Camb Mass</i> 2001;12:74–7.
Davis et al., 2001, États-Unis ^c	Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. <i>J Natl Cancer Inst JNCI</i> 2001;93:1557–62.
Lie et al., 2006, Norvège ^c	Lie J-AS, Roessink J, Kjaerheim K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. <i>Cancer Causes Control CCC</i> 2006;17:39–44. doi:10.1007/s10552-005-3639-2.
O'Leary et al, 2006, États-Unis ^c	O'Leary ES, Schoenfeld ER, Stevens RG, Kabat GC, Henderson K, Grimson R, et al. Shift work, light at night, and breast cancer on Long Island, New York. <i>Am J Epidemiol</i> 2006;164:358–66.
Pesch et al., 2010, GENICA, Allemagne	Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, et al. Night work and breast cancer - Results from the German GENICA study. <i>Scand J Work Environ Health</i> 2010;36:134–41.
Lie et al., 2011, Norvège ^c	Lie J-AS, Kjuus H, Zienolddiny S, Haugen A, Stevens RG, Kjaerheim K. Night work and breast cancer risk among norwegian nurses: Assessment by different exposure metrics. <i>Am J Epidemiol</i> 2011;173:1272–9.

Hansen & Lassen, 2012, Danemark ^c	Hansen J, Lassen CF. Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. <i>Occup Environ Med</i> 2012;69:551–6.
Hansen & Stevens, 2012, Danemark ^c	Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: Impact of shift systems. <i>Eur J Cancer</i> 2012;48:1722–9. doi:10.1016/j.ejca.2011.07.005.
Ménégaux et al., 2013, CECILE, France	Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, et al. Night work and breast cancer: A population-based case-control study in France (the CECILE study). <i>Int J Cancer</i> 2013;132:924–931. doi:10.1002/ijc.27669.
Fritschi et al., 2013, Australie	Fritschi L, Erren TC, Glass DC, Girschik J, Thomson AK, Saunders C, et al. The association between different night shiftwork factors and breast cancer: A case-control study. <i>Br J Cancer</i> 2013;109:2472–80. doi:10.1038/bjc.2013.544.
Grundy et al., 2013, Canada	Grundy A, Richardson H, Burstyn I, Lohrisch C, SenGupta SK, Lai AS, et al. Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. <i>Occup Environ Med</i> 2013;70:831–8. doi:10.1136/oemed-2013-101482.
Rabstein et al., 2013, GENICA, Allemagne	Rabstein S, Harth V, Pesch B, Pallapies D, Lotz A, Justenhoven C, et al. Night work and breast cancer estrogen receptor status – results from the German GENICA study. <i>Scand J Work Environ Health</i> 2013. doi:10.5271/sjweh.3360.
Li W 2011, Chine (thesis) ^d	Li W (2011) Magnetic fields, night shift work and the risk of breast cancer among female textile workers in Shanghai, China. ProQuest Dissertations and Theses, University of Washington School of Public Health
Lie, 2013, Norvège	Lie S, Kjuus HK, Zienolddiny S, Haugen AH, Kjørheim KK. Night work and risk of hormone receptor-defined breast cancer. <i>Cancer</i> 2013;119:285–92.
Lie, 2013, Norvège	Lie JAS, Kjuus H, Shan Z, Haugen A, Kjørheim K. Breast cancer among nurses: is the intensity of night work related to hormone receptor status? <i>Am J Epidemiol</i> 2013;178:110–7.
Ren et al., 2014, Chine ^a	Ren Z. Association of sleep duration, daytime napping, and night shift work with breast cancer risk. <i>Cancer Res</i> 2014;74(19 Suppl):2181.
Truong, 2014, CECILE, France	Truong T, Liquet B, Menegaux F, Plancoulaine S, Laurent-Puig P, Mulot C, et al. Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. <i>Endocr Relat Cancer</i> 2014;21:629–38. doi:10.1530/ERC-14-0121.
Li W et al., 2015, Chine ^c	Li W, Ray RM, Thomas DB, Davis S, Yost M, Breslow N, et al. Shift work and breast cancer among women textile workers in Shanghai, China. <i>Cancer Causes Control</i> 2015;26:143–50. doi:10.1007/s10552-014-0493-0.
Wang et al., 2015, Chine	Wang P, Ren FM, Lin Y, Su FX, Jia WH, Su XF, et al. Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk. <i>Sleep Med</i> 2015;16:462–8. doi:10.1016/j.sleep.2014.11.017.
Papantoniou et al., 2015, Espagne	Papantoniou K, Castano-Vinyals G, Espinosa A, Aragones N, Perez-Gomez B, Burgos J, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. <i>Int J Cancer</i> 2015;137:1147–57. doi:10.1002/ijc.29400.
Santi et al., 2015, Canada	Santi SA, Meigs ML, Zhao Y, Bewick MA, Lafrenie RM, Conlon MS. A case-control study of breast cancer risk in nurses from Northeastern Ontario, Canada. <i>Cancer Causes Control</i> 2015;26:1421–8.

Personnel navigant, études de cohorte

Pukkala et al., 1995, Finlande	Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants. <i>BMJ</i> . 1995, 311, 649–652.
Lynge et al., 1996, Denmark	Lynge E. Risk of breast cancer is also increased among Danish female airline cabin attendants. <i>Br Med J</i> 1996, 312(7025), 253.
Wartenberg et al., 1998, États-Unis ^b	Wartenberg D, Stapleton CP. Risk of breast cancer is also increased among retired US female airline cabin attendants. <i>Br Med J</i> 1998, 316(7148), 1902.
Rafnsson et al., 2001, Islande ^b	Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, et al. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). <i>Cancer Causes Control</i> 2001, 12(2), 95–101.
Haldorsen et al., 2001, Norvège ^b	Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. <i>Int J Epidemiol</i> 2001, 30(4), 825–830.
Reynolds et al., 2002, États-Unis	Reynolds P, Cone J, Layefsky M, et al. Cancer incidence in California flight attendants (United States). <i>Cancer Causes Control</i> 2002, 13(4), 317–324.
Linnertsjo et al., 2003, Suède	Linnertsjo A, Hammar N, Dammstrom BG, et al. Cancer incidence in airline cabin crew: experience from Sweden. <i>Occup Environ Med</i> 2003, 60(11), 810–814.

Personnel navigant, études cas-témoins

Rafnsson et al., 2003, Islande ^c	Rafnsson V, Sulem P, Tulinius H, Hrafnkelsson J. Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case-control study in Iceland. <i>Occup Environ Med</i> 2003, 60(11):807–809
Kojo et al., 2005, Finlande ^c	Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. <i>Occup Environ Med</i> 2005, 62(7):488–493. doi:10.1136/oem.2004.014738

Pukkala et al., 2012, Pays Nordiques °

Pukkala E et al Cancer incidence among Nordic airline cabin crew. *Int J Cancer* 2012, 131(12):2886–2897. doi:10.1002/Ijc.27551

Lumière artificielle nocturne, études de cohorte

James et al., 2017, NHS2, États-Unis

James P, Bertrand KA, Hart JE, Schernhammer ES, Tamimi RM, Laden F. Outdoor Light at Night and Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II. *Environ Health Perspect* 2017;125. doi:10.1289/EHP935.

Johns et al., 2018, Royaume-Uni

Johns LE, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Domestic light at night and breast cancer risk: a prospective analysis of 105 000 UK women in the Generations Study. *Br J Cancer* 2018. doi:10.1038/bjc.2017.359.

Lumière artificielle nocturne, études cas-témoins

Kloog et al., 2011, Israël °

Kloog I, Portnov BA, Rennert HS, Haim A. Does the modern urbanized sleeping habitat pose a breast cancer risk? *Chronobiol Int* 2011, 28(1):76–80. doi:10.3109/07420528.2010.531490

Li Q, 2010, États-Unis

Li Q, Zheng T, Holford TR, Boyle P, Zhang Y, Dai M. Light at night and breast cancer risk: results from a population-based case-control study in Connecticut, USA. *Cancer Causes Control* 2010, 21(12):2281–2285. doi:10.1007/s10552-010-9653-z

Bauer et al., 2013, États-Unis

Bauer SE, Wagner SE, Burch J, Bayakly R, Vena JE. A case-referent study: light at night and breast cancer risk in Georgia. *Int J Health Geogr* 2013, 12(1):23. doi:10.1186/1476-072X-12-23

Sommeil, études de cohorte

Verkasalo et al., 2005, Finlande

Verkasalo PK et al Sleep duration and breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Res* 2005, 65(20):9595–9600. doi:10.1158/0008-5472.can-05-2138

Pinheiro et al., 2006, États-Unis

Pinheiro SP, Schernhammer ES, Tworoger SS, Michels KB. A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women. *Cancer Res* 2006, 66(10):5521–5525. doi:10.1158/0008-5472.can-05-4652

Kakizaki et al., 2008, Japon

Kakizaki M et al Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008, 99(9):1502–1505. doi:10.1038/sj.bjc.6604684

Wu et al., 2008, Singapour

Wu AH, Wang R, Koh WP, Stanczyk FZ, Lee HP, Yu MC Sleep duration, melatonin and breast cancer among Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis* 2008, 29(6):1244–1248. doi:10.1093/carcin/bgn100

White et al., 2017, Sister Study, États-Unis et Puerto Rico

White AJ, Weinberg CR, Park Y-M, D'Aloisio AA, Vogtmann E, Nichols HB, et al. Sleep characteristics, light at night and breast cancer risk in a prospective cohort: Inadequate sleep and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2017;141:2204–14. doi:10.1002/ijc.30920.

Sommeil, études cas-témoins

McElroy et al., 2006, États-Unis

McElroy JA, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM. Duration of sleep and breast cancer risk in a large population-based case-control study. *J Sleep Res* 2006;15:241–9.

Girschik et al., 2013, Australie

Girschik J, Heyworth J, Fritschi L. Self-reported sleep duration, sleep quality, and breast cancer risk in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2013;177:316–27.

Datta et al., 2014, Asie du Sud

Datta K, Roy A, Nanda D, Das I, Guha S, Ghosh D, et al. Association of breast cancer with sleep pattern—a pilot case control study in a Regional Cancer Centre in South Asia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:8641–5.

Mélatonine, études cas-témoins nichées

Travis et al., 2004, Royaume-Uni

Travis RC, Allen DS, Fentiman IS, Key TJ (2004). Melatonin and breast cancer: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 96:475–482.

Schernhammer and Hankinson, 2005, États-Unis

Schernhammer ES, Hankinson SE (2005). Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 97:1084–1087.

Schernhammer et al., 2008, Italie

Schernhammer ES, Berrino F, Krogh V, Secretò G, Micheli A, Venturelli E, et al. (2008). Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 100:898–905.

Schernhammer and Hankinson, 2009, États-Unis

Schernhammer ES, Hankinson SE (2009). Urinary melatonin levels and postmenopausal breast cancer risk in the Nurses' Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:74–79.

Schernhammer et al., 2010, Italie

Schernhammer ES, Berrino F, Krogh V, Secretò G, Micheli A, Venturelli E, et al. (2010). Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in premenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19:729–737.

Wu et al., 2013, Singapore ^f

Wu AH, Stanczyk FZ, Wang R, Koh WP, Yuan JM, Yu MC (2013). Sleep duration, spot urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and risk of breast cancer among Chinese women in Singapore. *Int J Cancer* 132:891–896.

Autres

Chu et al., 2010, China ^a

Chu CH, Chen CJ, Hsu GC, Liu IL, Christiani DC, Ku CH. 510 Shift work is risk factor for breast cancer among Taiwanese women. *EJC Supplements* 2010;8:209.

Vistisen HT, 2014, Denmark ^g

?

Tsai, 2014, États-Unis ^h

Tsai RJ, Luckhaupt SE, Sweeney MH, Calvert GM. Shift work and cancer screening: Do females who work alternative shifts undergo recommended cancer screening? *Am J Ind Med* 2014;57:265–75.

^a communication orale ou poster lors d'un symposium/congrès; ^b étude de cohorte rétrospective; ^c étude cas-témoins nichée dans une cohorte; ^d il s'agit d'un travail de thèse, l'article peer-reviewed a été publié en 2015; ^e cette étude a aussi analysé l'exposition nocturne à la lumière artificielle ; ^f cette étude a aussi analysé la durée du sommeil ; ^g étude incluse dans l'analyse mais non comprise dans la liste de références de la méta-analyse ; ^h étude transversale.

L'HORLOGE BIOLOGIQUE ET LES RYTHMES CIRCADIENS IMPLIQUÉS DANS LE RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LES TRAVAILLEUSES DE NUIT

Résumé (français) : L'exposition professionnelle au travail de nuit entraînant des perturbations de l'horloge biologique a été associée à un risque accru d'incidence de cancer du sein chez les femmes. Néanmoins, la qualité méthodologique des études épidémiologiques a fait parfois défaut et le débat scientifique reste toujours d'actualité. Une revue de la littérature a été menée pour faire une mise au point des connaissances sur le sujet et analyser la perspective de la santé au travail. L'étude de 10 méta-analyses et des travaux d'experts incluant 66 articles au total, ainsi que des études épidémiologiques les plus récentes est en faveur d'une augmentation statistiquement significative de l'incidence du cancer du sein chez les travailleuses de nuit. Mais les travaux montrent qu'il n'est toujours pas possible de bien préciser la taille de ce risque ni de définir un seuil critique ou la combinaison intensité/durée d'exposition la plus dangereuse pour la survenue du cancer. Il semble que l'augmentation du risque est 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. L'existence d'une relation de type dose-effet est consensuelle. Cette thèse démontre que la santé au travail ne peut pas cibler ce risque de façon exclusive car des facteurs complexes biologiques, environnementaux, comportementaux et professionnels interagissent entre eux. L'approche préventive doit être globale. Pour ce faire, le médecin du travail dispose de divers outils de prévention et surveillance. Cela est illustré par des cas pratiques auxquels le médecin du travail peut être confronté.

Mots clés (français) : santé au travail, travail de nuit, sein, cancer, cancer et pathogénèse, cancérogénicité, chronobiologie

THE BIOLOGICAL CLOCK AND THE RISK OF BREAST CANCER IN NIGHT WORKERS

Abstract (English): Night work exposure that involves a disruption of the biological clock has been linked to an increased risk of breast cancer incidence among women. Nevertheless, the quality has not always been present in epidemiological studies' methodologies and the scientific debate is still open. This thesis conducts a review of the literature to update the knowledge on the subject and includes an occupational health perspective. The study of 10 meta-analyses and experts' work including 66 papers in total, as well as the most recent epidemiological studies, supports a statistically significant increase in the incidence of breast cancer among night workers. But it is still not possible to specify the true size of this risk or to define a critical threshold or the most dangerous combination intensity/duration of exposure for the occurrence of cancer. It appears that the increase in risk is modest. Excess risk is observed especially in women who have been exposed for more than 20 years, in particular during young adulthood, or in a case of a shorter but intense exposure. The existence of a dose-effect relationship is consensual among studies. This thesis demonstrates that occupational health cannot target this risk in an exclusively manner. Indeed, complex biological, environmental, behavioral and professional factors interact with one other. Thus, the preventive approach must be global. To do so, the occupational health doctor has various tools for the medical surveillance and prevention of occupational risks of these workers. This thesis illustrates practical cases that the occupational physician may be confronted with.

Keywords (English): occupational health, work schedule tolerance, night work, shift work schedule, breast neoplasms, chronobiology

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06