
Travail posté de nuit et cancers

M. Druet-Cabanac, Y. Aubert, D. Dumont

*Consultation de Pathologies Professionnelles
CHU de Limoges*



- ❑ Evaluation de la cancérogénicité pour l'homme du travail posté entraînant des perturbations du cycle circadien (2007)

 - ❑ Publication de la monographie volume 98
 - ***Shiftwork that involves circadian disruption***

 - ❑ Conclusion
 - **Groupe 2A : Probablement cancérogènes pour l'homme**

 - **Cancer du sein, ...**
-

Facteurs de risque du cancer du sein

Facteurs de risque	Risques
Age Continent 2 parents du 1er degré ayant eu un cancer du sein avant l'âge de 45 ans (mère, tante) Antécédent personnel de cancer du sein	Risque très élevé Elevé Amérique du Nord Oui Oui
Hyperplasie Atypique Densité nodulaire à la mammographie Un parent du 1er degré ayant eu un cancer du sein Irradiation thorax haute dose	Risque élevé Oui > 75 % du volume mammaire Oui Oui
Catégorie socio-économique Lieu de résidence Age à la première grossesse à terme Age aux premières règles Age à la ménopause Obésité post ménopause Parité Contraceptifs oraux (préménopause) Traitement substitutif Taille Antécédent de cancer (endomètre, ovaire ou colôn) Consommation d'alcool	Risque patent Elevé Urbain >= à 30 ans < 12 ans >= à 55 ans Obèse Nullipare Oui Oui Grande Oui Oui

(Hulka et al., 1995, Lancet)

Hôtesse de l'air et cancer du sein

Auteurs	Année	Type d'étude	Population	Nb cancers du sein	Risque estimé	IC _{95%}
Pukkala <i>et al.</i>	1995	Cohorte, suivi de 1967 à 1992	1 577 hotesses de l'air des lignes aériennes finlandaises	20	1,87	1,15-2,23
Lynge	1996	Cohorte, suivi de 1970 à 1996	915 hotesses de l'air des lignes aériennes danoises	14	1,61	0,90-2,70
Wartenberg et Stapleton	1998	Cohorte rétrospective	287 hotesses de l'air des lignes US à la retraite	7	2,00	1,00-4,30
Haldorsen <i>et al.</i>	2001	Cohorte rétrospective (1953-1996)	3 105 hotesses de l'air des lignes aériennes norvégiennes	38	1,10	0,80-1,50
Rafnsson <i>et al.</i>	2001	Cohorte rétrospective (1955-1997)	1 532 hotesses de l'air des lignes aériennes islandaises	26	1,50	1,00-2,10
Reynolds <i>et al.</i>	2002	Cohorte, suivi de 1988 à 1995	44 021 hotesses de l'air de Californie	60	1,42	1,09-1,83
Linersjö <i>et al.</i>	2003	Cohorte rétrospective, suivi de 1961 à 1996	2 324 hotesses de l'air des lignes aériennes suédoises	33	1,30	0,85-1,74
Kojo <i>et al.</i>	2005	Cas-témoins nichée dans la cohorte finlandaise	1 098 hotesses de l'air finlandaise nées avant 1960	27	1,72	0,70-4,27

Sur-incidence persistait après ajustement

Exposition répétée à des voyages transmériidiens (supérieur à 3 fuseaux horaires)

Travail posté (nuit) et cancer du sein

Auteurs	Année	Type d'étude	Population	Exposition	Nb cancers du sein	Risque	IC95%
Schernhammer et al.	2001	Cohorte (suivi 1988-1998)	Infirmières (Nurses Health Study, USA)	Travail de nuit "au moins 3 nuits par mois"	2 441	1,36	1,04-1,78
Hansen	2001	Etude cas-témoins (1970-1989)	Population générale (femmes notifiées au registre des cancers du Danemark)	Travail de nuit "au moins 60 % du temps pendant une demi année dans les 5 années"	7 035	1,50	1,20-1,70
Davis et al.	2001	Etude cas-témoins (1992-1995)	Population générale (femmes notifiées au registre des cancers de Seattle, USA)	Travail en équipe de nuit "début du travail après 19 h et arrêt du travail avant 9 h"	813	1,60	1,00-2,50
				Etre éveillée la nuit au moment du pic de mélatonine (2-3h du matin)		1,14	1,01-1,28
				Allumer la lumière la nuit		1,03	0,90-1,18
O'Leary et al.	2006	Etude cas-témoins (1996-1997)	Population générale (femmes notifiées au Long Island Breast Cancer Study Project, New-York, USA)	Travailler plus d'une nuit par semaine depuis plus de 8 ans	576	0,32	0,12-0,83
				Allumer la lumière la nuit et se lever plus de 2 fois par nuit		1,65	1,02-2,69
Lie et al.	2006	Etude cas-témoins nichée dans une cohorte	Cohorte d'infirmières norvégiennes diplômées entre 1914 et 1960	Reconstruction <i>a posteriori</i> du nombre d'années travaillées la nuit (plus de 30 ans)	537	2,21	1,10-4,45

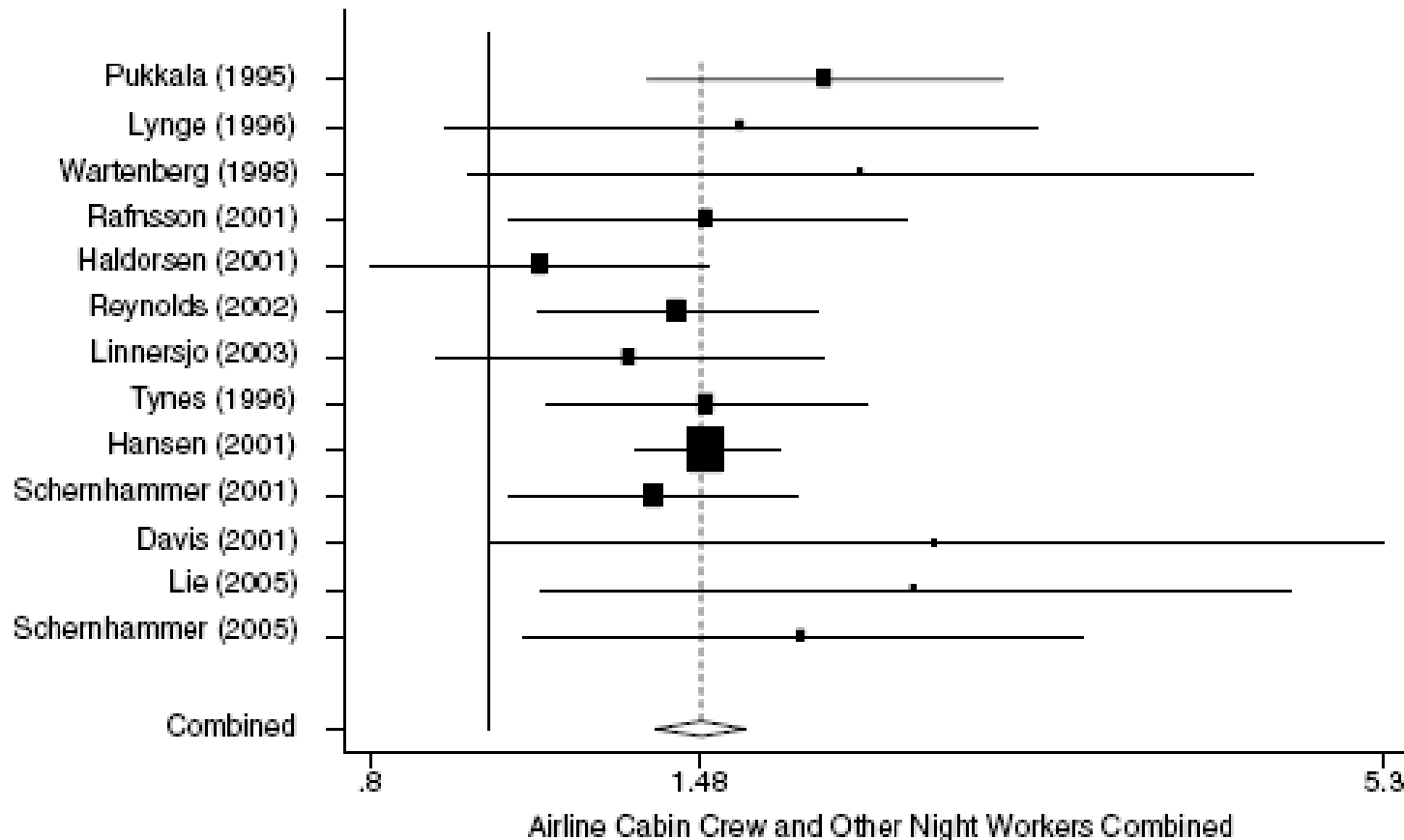
☐ Risque significativement plus élevé chez les femmes travaillant de nuit ou réveillées plusieurs fois par nuit

Méta-analyse « hôtesse de l'air », « travail de nuit » et cancer du sein

Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis

European Journal of Cancer 41 (2005) 2023–2032

Sarah P. Megdal ^a, Candyce H. Kroenke ^{b,c}, Francine Laden ^{b,c,d},
Eero Pukkala ^e, Eva S. Schernhammer ^{b,c,f,*}



□ Risque relatif commun = 1,48 (IC_{95%} : 1,36-1,61)

Méta-analyse « hôtesse de l'air », « travail de nuit » et cancer du sein

Chronodisruption and cancer *Naturwissenschaften* (2008) 95:367–382

Thomas C. Erren • H. Gerd Pape • Russel J. Reiter •
Claus Piekarski

meta-analysis of flight personnel and breast cancer

	Number of studies	FES ^a (95% CI)	Homogeneity χ^2 -squared	Homogeneity degrees of freedom	Homogeneity <i>p</i> value	RES ^b (95% CI)
Breast cancer						
All studies combined	<i>n</i> =12	1.7 (1.4–2.1)	8.1	11	0.71	1.7 (1.4–2.1)
Cohort studies	<i>n</i> =9	1.6 (1.3–2.0)	3.9	8	0.87	1.6 (1.3–2.0)
Case-control studies	<i>n</i> =3	2.8 (1.3–6.0)	2.2	2	0.33	2.8 (1.3–6.2)
SIR	<i>n</i> =5	1.8 (1.4–2.3)	0.5	4	0.98	1.8 (1.4–2.3)
SMR	<i>n</i> =3	1.2 (0.7–1.9)	0.3	2	0.88	1.2 (0.7–1.9)
Europe	<i>n</i> =10	1.6 (1.2–2.1)	7.5	9	0.58	1.6 (1.2–2.1)
North America	<i>n</i> =2	1.8 (1.3–2.6)	0.1	1	0.79	1.2 (1.3–2.6)

^a Fixed-effects summary

^b Random-effects summary

meta-analysis of shift work and breast cancer

	Number of studies	FES ^a (95% CI)	Homogeneity χ^2 -squared	Homogeneity degrees of freedom	Homogeneity <i>p</i> -value ³	RES ^b (95% CI)
All studies combined	<i>n</i> =7	1.4 (1.3–1.6)	9.0	6	0.18	1.5 (1.2–1.8)
Cohort studies	<i>n</i> =2	1.4 (1.1–1.8)	0.8	1	0.36	1.4 (1.1–1.8)
Case-control studies	<i>n</i> =5	[1.4 (1.2–1.7)] ^c	8.1	4	0.09	[1.5 (1.1–2.0)] ^c
Europe	<i>n</i> =3	1.6 (1.3–1.8)	2.4	2	0.31	1.6 (1.2–2.2)
North America	<i>n</i> =4	1.3 (1.1–1.6)	4.9	3	0.18	1.4 (1.1–1.8)

Cancer du sein chez les femmes atteintes de cécité

Melatonin deficiencies in women Maturitas 41 Suppl. 1 (2002) S85–S104

Uwe D. Rohr ^{a,*}, Jens Herold ^b

MATURITAS
THE EUROPEAN
MENOPAUSE
JOURNAL

Breast Cancer in Women and Light Perception

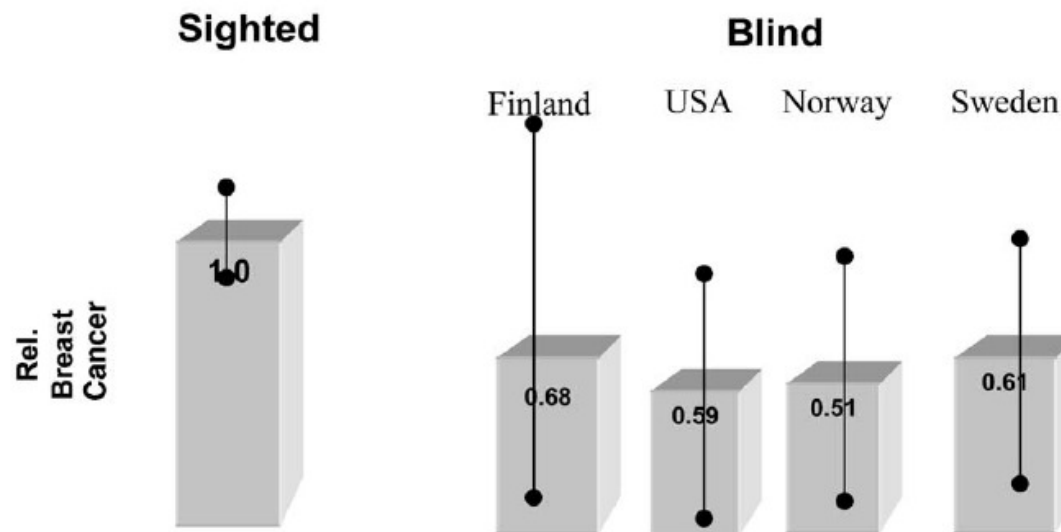
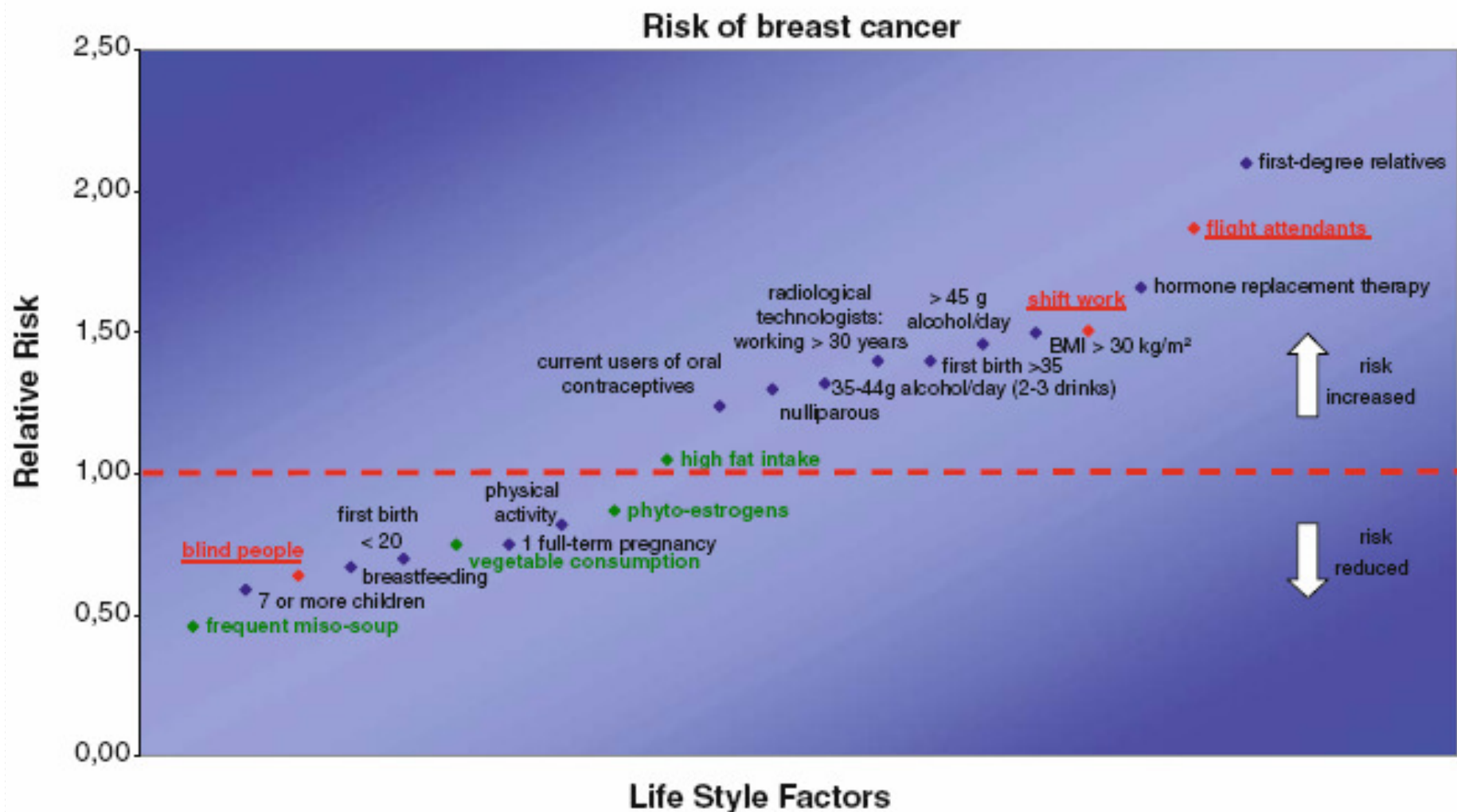


Fig. 10. Comparison of breast cancer incidences in various countries in normal controls and in blind people: data in Finland were taken from National Blind Register and Finnish National Cancer Register: 22607 Patients [75]; in Norway from the Blind Register: 14412 Patients [4] and in the USA: National Cancer Register: 18796 Patients [5]; in Sweden [74].

☐ Incidence significativement plus faible des cancers du sein chez les femmes aveugles

Cancer and rhythm

Maximilian Moser · Karin Schaumberger ·
Eva Schernhammer · Richard G. Stevens



Travail posté (nuit) et cancer de l'endomètre

Night Shift Work and the Risk of Endometrial Cancer

Akila N. Viswanathan,¹ Susan E. Hankinson,^{2,3} and Eva S. Schernhammer^{2,3,4}

Cancer Res 2007; 67: (21). November 1, 2007

☐ Cohorte d'infirmières (Nurses' Health Study, USA)

☐ **53 487** infirmières (30 – 55 ans) pendant la période 1988 – 2004

☐ **Exposition** : Travail de nuit définit par « **au moins 3 nuits par mois** »

☐ Résultats

➤ **515** nouveaux cas de cancers invasifs de l'endomètre

➤ **Si ≥ 20 années d'exposition** : **RRa = 1,47 IC_{95%} : [1,03 – 1,14]**

➤ **Si ≥ 20 années d'exposition** : **RRa = 2,09 IC_{95%} : [1,24 – 3,52]**
et IMC ≥ 30

Travail posté (nuit) et lymphome malin non hodgkinien

Night-time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma

Tuuli A. Lahti¹, Timo Partonen^{1*}, Pentti Kyyrönen², Timo Kauppinen² and Eero Pukkala³

Int. J. Cancer: **123**, 2148–2151 (2008)

- ❑ **Finlandais nés entre 1906 et 1945**, participé au recensement de 1970
 - ❑ **Registre national des cancers finlandais, LMNH entre 1971 et 1995 de personnes nées entre 1906 et 1945**
 - ❑ **Exposition** : matrice emploi-exposition FINJEM avec élaboration d'un index cumulé de travail de nuit
 - Non exposé, faible, moyen, fort / Durée d'exposition
 - ❑ **Résultats**
 - **3 813** nouveaux cas de LMNH chez ♂
 - **RRa** chez les ♂ avec 10 ans d'exposition = **1,10 IC_{95%} : [1,03 – 1,19]**
-

Travail posté (nuit) et cancers colorectaux

Night-Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in the Nurses' Health Study

Eva S. Schernhammer, Francine Laden, Frank E. Speizer, Walter C. Willett, David J. Hunter, Ichiro Kawachi, Charles S. Fuchs, Graham A. Colditz

Journal of the National Cancer Institute, Vol. 95, No. 11, June 4, 2003

- ❑ **Cohorte d'infirmières (Nurses' Health Study, USA)**
 - ❑ **78 586** infirmières (41 - 68 ans) pendant la période 1988 – 1998
 - ❑ **Exposition** : Travail de nuit définit par « **au moins 3 nuits par mois** »
 - ❑ **Résultats**
 - **602** nouveaux cas de cancers du colon ou du rectum
 - **Si exposition ≥ 15 ans : RRa = 1,35 IC_{95%} : [1,03 – 1,77]**
 - **Pas \uparrow de risque significatif en fonction de localisation ou de durées inférieures à 15 ans**
-

Travail posté (nuit) et cancer de la prostate

Prospective Cohort Study of the Risk of Prostate Cancer among Rotating-Shift Workers: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study

Tatsuhiko Kubo^{1,2}, Kotaro Ozasa³, Kazuya Mikami⁴, Kenji Wakai⁵, Yoshihisa Fujino⁶, Yoshiyuki Watanabe³, Tsuneharu Miki⁴, Masahiro Nakao⁷, Kyohei Hayashi³, Koji Suzuki⁸, Mitsuru Mori⁹, Masakazu Washio⁹, Fumio Sakauchi⁹, Yoshinori Ito¹⁰, Takesumi Yoshimura¹¹, and Akiko Tamakoshi¹⁰ *Am J Epidemiol* 2006;164:549–555

❑ Etude du Japan Collaborative Cohort Study

❑ **14 052 salariés** (40 - 65 ans) pendant la période 1988 – 1997

❑ **Exposition : fixe de nuit, fixe de jour, horaires alternants**

❑ Résultats

➤ **31** nouveaux cas de cancers de la prostate

➤ **Horaires alternants** (7 cas) : **RRa = 3,0 IC_{95%} : [1,2 – 7,7]**

➤ **Fixe de nuit** (3 cas) : **RRa = 2,3 IC_{95%} : [0,6 – 9,2]**

Mécanisme physiopathologique ?

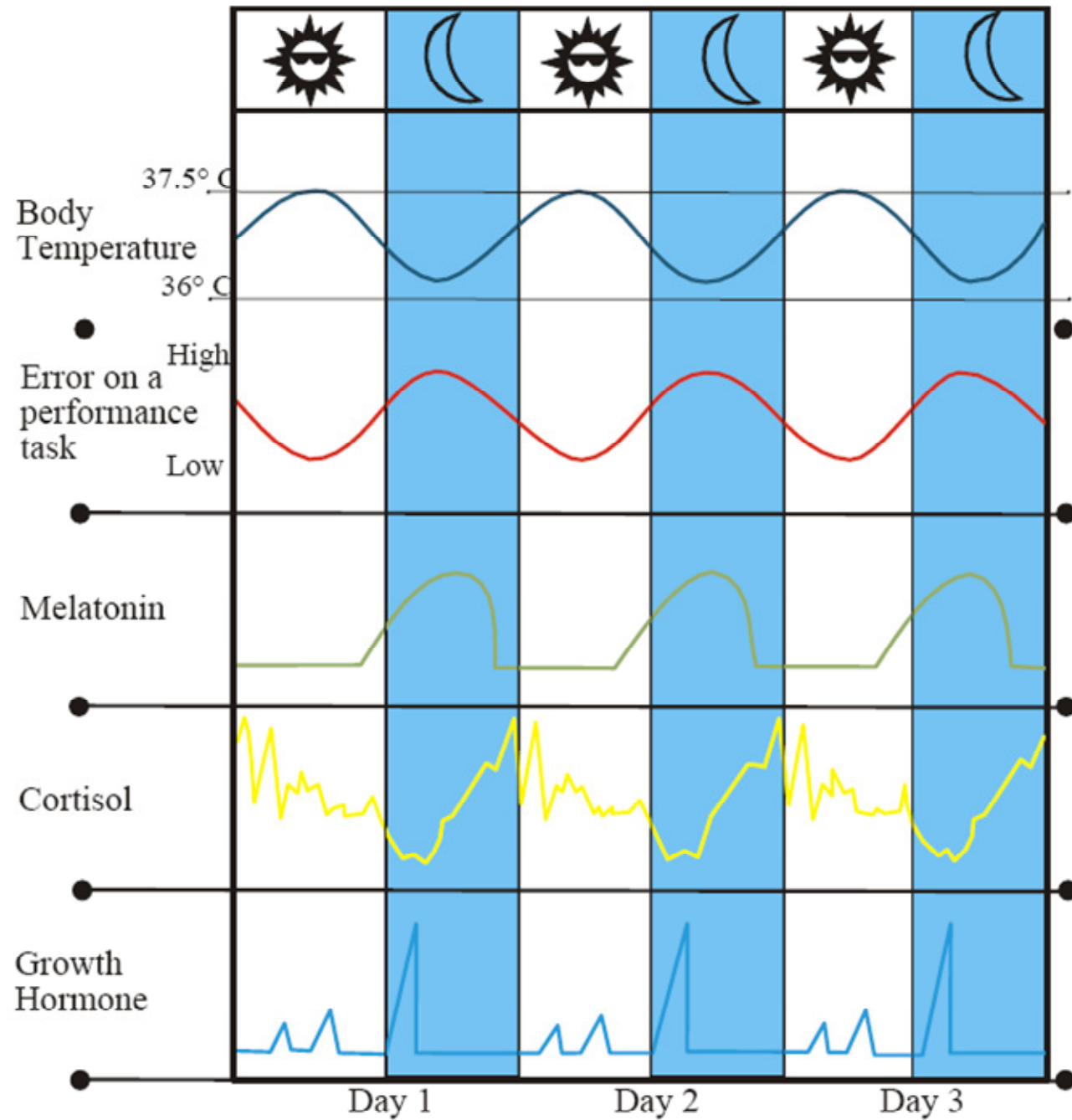
❑ Lien entre le travail de nuit, le travail d'hôtesse de l'air, la cécité et la survenue d'un cancer du sein

Mécanisme physiopathologique à l'origine de ce phénomène ?

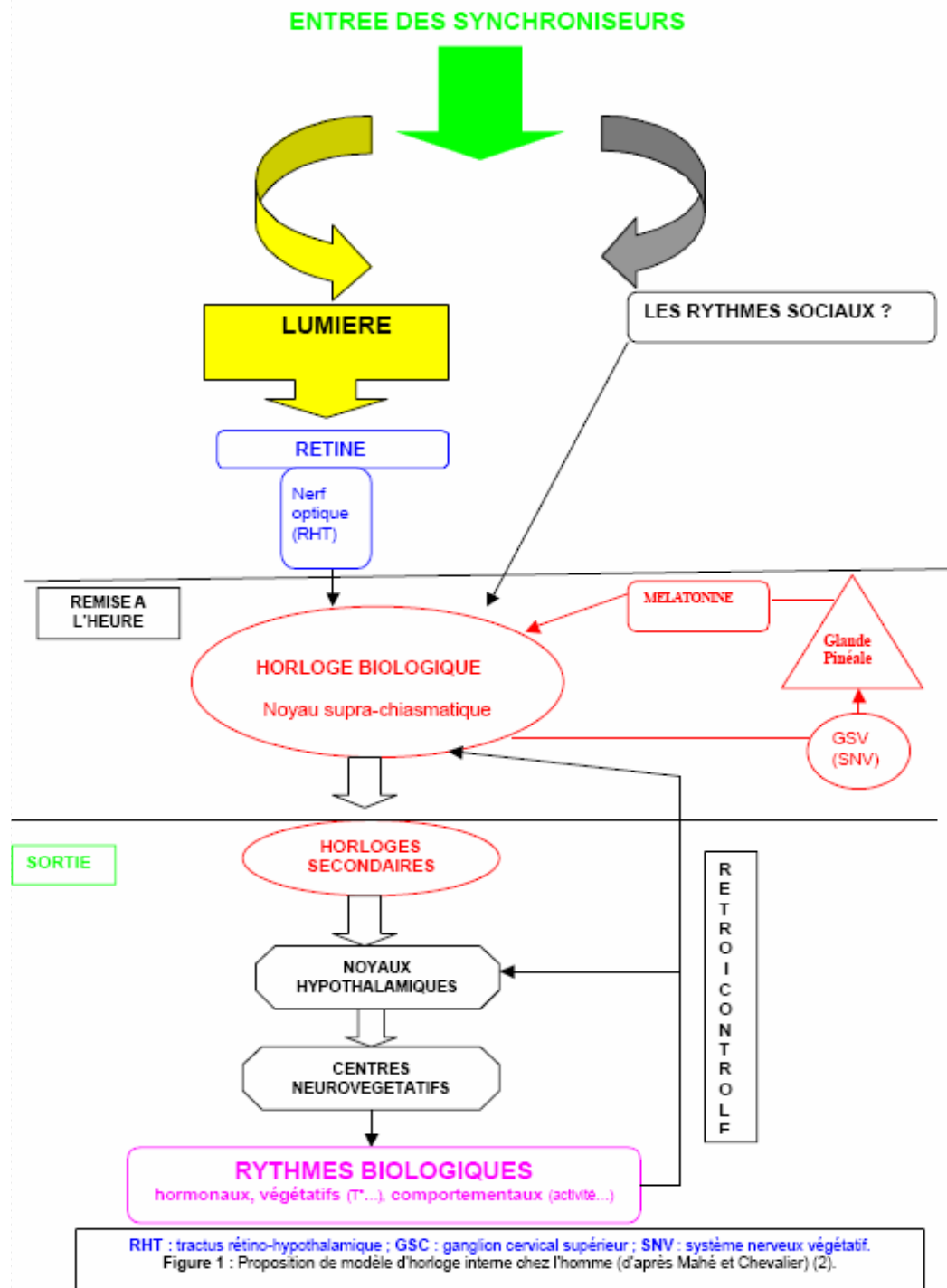
❑ Point commun à ces différentes expositions (**être réveillée la nuit, travailler sur plusieurs fuseaux horaires, être non voyante**)

Dysrégulation de la sécrétion de mélatonine

Rythmes circadiens



Horloges biologiques et Mélatonine



Contrôle de la sécrétion de mélatonine par la lumière

- ❑ **Cycle lumière-obscurité** : principal synchroniseur de l'hormone par l'intermédiaire de la rétine (photopériode)
 - ❑ **Modification du cycle et perturbation de la sécrétion** : vols transmériidiens (+ de 3 fuseaux horaires), travail posté de nuit ou en cas de cécité
 - ❑ **Si exposition à la lumière a lieu la nuit au moment du pic de sécrétion 2-3 heures** : inhibition totale de la sécrétion de mélatonine qui persiste pendant toute la durée d'exposition
-

Rôle de la mélatonine dans le développement des cancers

- Action oncostatique pour les cancers hormonodépendants [*Cos et al., 2006*]
 - ***In vivo*** chez le rongeur, la mélatonine empêche la promotion et la croissance des tumeurs mammaires
 - ***In vitro***, la mélatonine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses mammaires

 - Propriétés oncostatiques peuvent être expliqués par :
 - **Effet indirect lié aux interactions de la mélatonine avec l'axe gonadotrophique** [*Reiter, 1980*]
 - **Action anti-oestrogénique de la mélatonine sur les cellules mammaires** [*Molis et al., 1994*]
 - **Action anti-oxydante liée aux propriétés immunologiques de la mélatonine** [*Fraschini et al., 1998 ; Allegra et al., 2003*]
 - **Action inhibitrice de la mélatonine sur l'activité de la télomérase sur les cellules tumorales** [*Leon-Blanco et al., 2003*]
-

Rôle des gènes de l'horloge

□ Influence des gènes contrôlés par l'horloge biologique (PER1, PER2 et PER3) dans la sensibilisation de cellules cancéreuses humaines

- Per 1 aurait un rôle suppressif dans l'apparition des tumeurs ; en cas d'expression perturbée, il pourrait favoriser l'apparition de cancers du sein [*Chen et al., 2005*]
 - Per 2 module le métabolisme (dégradation, stabilisation) du récepteur aux estrogènes ER alpha
 - La diminution d'expression des gènes *Per* est associée à une négativité des récepteurs aux estrogènes
-

❑ Travail de nuit



Groupe 2A : Probablement cancérogènes pour l'homme

❑ Pour le médecin du travail

- Salariée atteinte d'un cancer du sein qui travaille de nuit ?
- Salariée atteinte d'un cancer du sein qui veut continuer de travailler de nuit ?
- Salariée avec des risques élevés de cancer du sein qui travaille de nuit ?
- **Recommandations pour faciliter l'orientation des salariées vers les réseaux de dépistage et de prise en charge**

❑ Danemark

- **38** ♀ atteintes d'un cancers du sein et ayant travaillé au moins 20 ans de nuit indemnisées

□ Pour la recherche

further exploration of the relationship between light exposure and cancer risk through the melatonin pathway will be important.

- **Projet de recherche** du Réseau inter-CHU d'échange et de mutualisation des informations en Médecine du Travail des personnels des établissements de santé
 - **Objectif** : rechercher une relation entre l'exposition au travail de nuit dans une population de personnel hospitalier féminin et la survenue d'un cancer du sein
 - ✓ Reconstitution du calendrier professionnel (périodes, métier, service, rythmes, travail de nuit, intensité de l'éclairage pendant le travail de nuit) ; Etude du chronotype ; Etude de l'expression des gènes de l'horloge (PER1 et 2)
-



ELSEVIER
MASSON

MISE AU POINT

Travail posté et cancers V. Bayon*, E. Prévot, D. Léger

Médecine du sommeil (2009) 6, 25–30

Review

Scand J Work Environ Health 2008;34(1):5–22

Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers—a critical review of the epidemiologic evidence

by Henrik A Kolstad, MD¹