

Travail de nuit et risque de cancer

Période : février 2010 à février 2011

Philippe ATLAN

Institut de Cancérologie Gustave Roussy – Département Interdisciplinaire des Soins de Support – Villejuif

Mots clés : Cancer du sein, Cancers, Facteur de risque environnemental, Facteur de risque professionnel, Maladies professionnelles, Pollution lumineuse, Rythme circadien, Rythmes biologiques, Travail de nuit, Travail posté

Aujourd'hui en Europe, seul un quart des personnes actives travaillent de façon régulière aux jours et aux horaires normaux. Le reste de la population active et en particulier 90 % des personnes ayant une profession libérale ou indépendante organisent leur travail selon des horaires irréguliers ou flexibles, incluant le travail de nuit⁽¹⁾ ou en fin de semaine (Costa *et al.*, 2004; Parent-Thirion *et al.*, 2007; Costa *et al.*, 2010).

Un lien de causalité entre des horaires de travail inhabituels et le cancer a été établi, en particulier chez la femme pour le cancer du sein. Mais d'autres cancers et d'autres maladies physiques et mentales sont également potentiellement concernés (Wang *et al.*, 2011). Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), vient de publier une monographie concernant les modes de travail responsables d'une modification du rythme circadien, tel le travail de nuit, comme étant un facteur de risque probable de cancer humain (cancérogène groupe 2A) (IARC 2010). Ce facteur avait été ajouté en octobre 2007, à la liste des 58 agents ou composés « probablement cancérogènes » du groupe 2A, pour lesquels – pour rappel – « en dépit de l'absence d'une preuve formelle des effets cancérogènes chez l'homme, les expérimentations animales sont déjà suffisantes » (Straif *et al.*, 2007). À ce titre, cette classification situe le travail posté⁽²⁾ avec exposition à la lumière en période nocturne dans une classe de risque identique à celui des radiations UV, du benzopyrène et de l'acrylamide.

En cause, un rythme du sommeil perturbé et une exposition lumineuse en période nocturne, deux facteurs pouvant désynchroniser les horloges biologiques qui gouvernent les fonctions de notre organisme.

La mélatonine, produite par la glande pinéale, joue un rôle central dans la régulation du cycle circadien. Sa synthèse est stimulée par l'obscurité et réduite par la lumière. Son rôle de modulateur de la sécrétion œstrogénique a été démontré (Haus, 2009). Il est possible qu'une suppression des niveaux de mélatonine durant la nuit puisse conduire à la croissance tumorale des cancers hormonaux dépendants (Davis *et al.*, 2001; Blask *et al.*, 2005; Brzezinski *et al.*, 2005; Stevens, 2005).

À l'occasion du colloque sur le thème « Cancer et travail », organisé par l'ARC et l'INCa en décembre 2010, les premiers résultats de l'étude CECILE, étude cas-témoins sur les facteurs de risques professionnels des cancers du sein en Ille-et-Vilaine et en Côte-d'Or ont été présentés. L'échantillon portant sur 1234 femmes atteintes d'un cancer du sein et un groupe-témoin de 1317 femmes révèle un risque accru de ce cancer chez les infirmières et les ouvrières de l'industrie textile. Pour les femmes ayant travaillé au cours de nuits complètes, le risque de cancer du sein est significativement augmenté de 40 % par rapport à celles n'ayant jamais travaillé de nuit. Ce risque est également augmenté en cas de changements d'horaires fréquents dans la semaine et lorsque la durée du travail de nuit excède trois ans. Près de 15 % des femmes de l'étude CECILE sont concernées par le travail de nuit, confirmant les observations épidémiologiques sur la fréquence de ce mode de travail pour la population française (Analyses de la Dares, 2011).

De telles considérations pourraient avoir des conséquences importantes en matière de santé publique. Au Danemark par exemple, le cancer du sein est reconnu comme maladie professionnelle, et a déjà conduit à des compensations financières de patientes cancéreuses ayant travaillé pendant de longues périodes en travail de nuit.

Pourtant un doute subsiste sur la nature et sur le poids véritable du risque présenté par le travail de nuit.

En 2010, les résultats de deux autres études épidémiologiques évaluant la possibilité d'une association positive entre le travail de nuit et le cancer du sein ont été publiés. La première, réalisée en Chine a été présentée dans le n° 13 du *BVS* et nous exposons ici la seconde étude, réalisée en Allemagne. Les résultats sont divergents et différent de ceux de l'étude CECILE. Ceci illustre la discussion en cours sur l'importance réelle du risque représenté par le travail de nuit dans le cancer du sein. Le rôle essentiel de la lumière artificielle en période nocturne dans les mécanismes probables de ce risque est évoqué.

Travail de nuit et cancer du sein. À propos des résultats de l'étude allemande GENICA

Pesch B, Harth V, Rabstein S, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, Bonberg N, Heinze E, Spickenheuer A, Justenhoven C, Brauch H, Hamann U, Ko Y, Straif K, Bruning T. Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health*. 2010; 36: 134-141.

Analyse

L'association entre la fréquence et la durée du travail de nuit et le cancer du sein a été explorée au cours de l'enquête cas-témoin basée sur la population générale allemande connue sous le nom de GENICA (Gène ENVironnement Interaction et CANcer du sein). Les objectifs de cette étude sont principalement d'investiguer les liens entre gènes, environnement et cancer du sein. Une

description de l'exposition au travail de nuit a été ajoutée au protocole de cette étude, après la prise de conscience de ce facteur de risque potentiel.

Un total de 1749 femmes (soit 76 % de l'effectif total de GENICA) ont participé à des entretiens téléphoniques. Un travail de nuit d'une durée supérieure à un an a été recensé chez 56 des 857 cas et 57 des 892 témoins. Les modalités de l'exposition à ce travail de nuit ont pu être détaillées en tenant compte de la temporalité et de la durée de ce mode de travail. L'association à un risque relatif a été estimée au moyen de modèles de régression logistique, ajustés pour les facteurs de confusion potentiels, tels les facteurs de risque les plus importants du cancer du sein: l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, les antécédents familiaux (cancer du sein dans la famille proche), les antécédents personnels gynécologiques et obstétricaux (la durée de contraception orale, la notion de nulliparité ou bien l'âge à la première grossesse, le nombre d'accouchements et le traitement hormonal éventuellement instauré).

Le fait d'avoir au moins une fois dans le passé travaillé de nuit ou en travail posté n'était pas associé avec un risque plus élevé de cancer du sein par rapport aux femmes travaillant seulement de jour respectivement odds ratio (OR) de 0,91; IC 95 %; 0,55 - 1,49 et OR de 0,96; IC 95 %; 0,67 - 13,8). Mais le nombre de nuits de travail sur l'ensemble de l'activité professionnelle était plus important, quoique de manière non statistiquement significative, chez les cas de cancer que chez les témoins (médiane 791, IQR 95 %; 360 - 1440 *versus* 318, IQR 95 % 180-807). Les femmes pour lesquelles ont été signalées plus de 807 nuits de travail, (correspondant au troisième quartile de l'exposition chez les témoins), avaient un risque de cancer du sein de 1,73 (IC 95 %; 0,71 - 4,22). Le travail de nuit pendant 20 ans et plus était associé avec un OR de 2,48 (IC 95 %; 0,62 - 9,99) basé sur 12 cas et 5 témoins.

En conclusion des auteurs, le travail de nuit sur une longue période est dans cette étude faiblement associé, mais de manière non significative, avec une augmentation du risque de cancer du sein.

Commentaire

Dans cette étude, le fait d'avoir travaillé de nuit n'est pas associé à un risque supplémentaire d'avoir un cancer du sein. Toutefois comme cela a précédemment été démontré au cours de plusieurs études (Schernhammer *et al.*, 2001), un tel risque apparaît et augmente chez les travailleuses de nuit au long cours. La pertinence des résultats de l'étude GENICA vis-à-vis de la relation entre cancer du sein et travail de nuit, souffre cependant de la faible prévalence du travail de nuit prolongé au sein de son échantillon, s'expliquant probablement par le fait qu'en Allemagne de l'Ouest, le travail de nuit était interdit dans le secteur industriel jusqu'en 1992.

Un des mérites de cette étude est d'avoir mis l'accent sur quelques paramètres descriptifs suffisamment détaillés pour caractériser l'exposition au travail de nuit (durée, ancienneté, âge depuis la première fois) et permettre une description du statut personnel sanitaire et social des participantes à l'étude (pauciparité, usage large de l'hormonothérapie substitutive). L'information recueillie

a permis également de montrer des différences avec d'autres cohortes comparables constituées dans d'autres pays, et enfin de révéler la multitude des systèmes de décalage des horaires et la difficulté de les caractériser à travers les différentes études.

Concernant les travailleuses de nuit, quelques particularités jouent peut-être en faveur d'un risque plus élevé de cancer du sein. Les travailleuses de nuit étaient en effet plus souvent nullipares et avaient un niveau d'études plus faible que celui des travailleuses de jour (respectivement 28,6 % *versus* 17,8 % et 12,3 % *versus* 9,2 %). Elles ont eu également moins souvent recours à une hormonothérapie substitutive après la ménopause (35,7 % *versus* 51,9 %).

La lumière artificielle des zones urbaines expose-t-elle pendant la période de sommeil à un risque de cancer du sein ?

Kloog I, Portnov BA, Rennert HS, Haim A. Does the modern urbanized sleeping habitat pose a breast cancer risk? *Chronobiol Int.* 2011; 28: 76-80.

Analyse

Dans cette étude cas-témoin réalisée chez 1679 femmes (794 cas de cancer du sein et 885 témoins) au cours de l'étude « Breast Cancer in Northern Israel », l'exposition à la lumière artificielle en période nocturne, a été évaluée en prenant compte de toutes les sources domestiques et extérieures (lampes, lumières extérieures, présence de volets et rideaux, télévision allumée). Quatre niveaux d'exposition ont été établis selon l'intensité lumineuse globale estimée par les participantes. D'autres caractéristiques telles que la consommation d'alcool, le nombre d'accouchements, la religion, l'âge, et le niveau d'éducation, ont été recueillies. Cette étude révèle que l'exposition à la lumière en période nocturne dans l'espace réservé au repos est significativement associée à une augmentation du risque de cancer du sein (odds ratio (OR) = 1,220, IC 95 %; 1,118 - 1,311; $p < 0,001$), après contrôle des autres paramètres.

Commentaire

Cette étude identifie de manière originale une association positive entre l'intensité de l'éclairage de l'espace de repos et le risque de cancer du sein.

Bien que cette étude ait été réalisée en dehors de la période de travail, elle concerne la problématique posée dans cette note. Y a-t-il un risque de cancer associé spécifiquement au travail de nuit ou s'agit-il plutôt d'un risque associé à l'exposition à la lumière artificielle en période nocturne? Comment quantifier précisément le niveau d'intensité lumineuse en fonction du risque cancérigène qu'il provoque?

Ces résultats – pour lesquels l'éventualité d'un biais lié à l'anamnèse ne peut être exclue - devront être confirmés par d'autres études ultérieures, prenant non seulement compte de l'exposition à la lumière artificielle dans l'espace de travail mais également pendant la période de sommeil. Ces résultats doivent par ailleurs permettre d'interpeller la société sur la promotion

de mesures simples pour limiter cette source de pollution qui ne cesse de croître mais que l'on pourrait contrôler aisément en évitant la lumière des rues à pénétrer dans l'espace de sommeil.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes et son incidence n'a cessé d'augmenter (Belot *et al.*, 2008). Les facteurs de risques génétiques, hormonaux ou reproductifs sont bien connus mais n'expliquent qu'une minorité des cas. Le rôle des facteurs environnementaux reste débattu.

La décision du CIRC d'ajouter « le travail posté impliquant une modification du rythme circadien » à la liste des agents « probablement cancérigènes » du groupe 2A, est basée sur l'analyse des études épidémiologiques et sur les travaux chez l'animal établissant une relation de causalité de l'exposition à la lumière en période nocturne (nuit biologique) sur la carcinogénèse.

Les premières études trouvant une relation entre travail de nuit et cancers datent des années 1990 (Pukkala, Auvinen et Wahlberg, 1995). Depuis, plusieurs études épidémiologiques - mais pas toutes - ont confirmé que le risque de cancer du sein était plus important chez les femmes en travail posté de nuit pendant une période de plusieurs décennies (Hansen, 2001; Schernhammer *et al.*, 2001). Toutefois, aucune de ces études ne s'appuie sur la même définition du travail de nuit ou ne quantifie le niveau d'exposition nocturne à la lumière. Une des autres limites de ces analyses est le problème de l'ajustement incomplet sur les facteurs de confusion.

Pendant la période de veille dont cette note fait l'objet (février 2010-février 2011), les résultats de 3 études épidémiologiques évaluant la possibilité d'une association positive entre le travail de nuit et le cancer du sein ont été rapportés. Les premiers résultats (non publiés) de l'étude CECILE confirment un risque accru de cancer du sein chez les travailleuses de nuit dans certains métiers, dont l'importance semble directement liée avec l'ancienneté du travail de nuit.

Dans l'étude allemande GENICA, le travail de nuit semble ne jouer qu'un rôle modeste chez les femmes souffrant d'un cancer du sein. Toutefois, le lien déjà rapporté pour les travailleuses de nuit au long cours reste probable dans cette étude, bien que de manière non significative. Une troisième étude a été réalisée en Chine (Pronk *et al.*, 2010), et présentée précédemment dans le BVS (n° 13) de l'Anses. L'incidence du cancer du sein a été estimée de façon prospective sur une cohorte de plus de 70 000 femmes travaillant dans la communauté urbaine de Shanghai pendant une période moyenne de suivi de 9 ans. Aucun lien n'a été établi quelles que soient la fréquence, la durée ou la quantité cumulée du travail

de nuit. La notion de risque chez les travailleuses de nuit au long cours n'a pas été retrouvée.

Concernant le rôle joué par la lumière artificielle, l'étude israélienne (Kloog *et al.*, 2010) présentée ici montre que l'exposition à la lumière artificielle semble en fonction de son intensité associée à une augmentation du risque de cancer du sein dans l'espace de repos nocturne soulevant son rôle direct dans l'association observée entre travail de nuit et cancer.

Selon le degré d'urbanisation de la région dans lesquelles les études chez les travailleuses de nuit sont réalisées, une pollution lumineuse hors des conditions de travail pourrait soit minimiser l'évaluation véritable du risque représenté par le travail de nuit ou à l'opposé se surajouter au risque lié au travail de nuit.

Y a-t-il un risque de cancer associé au travail de nuit ou s'agit-il plutôt d'un risque associé à l'exposition à la lumière artificielle en période nocturne ?

Faudra-t-il attendre d'avoir plus de certitude pour proposer des moyens d'actions ?

Les prochaines étapes pourraient consister à incorporer dans les critères d'évaluation des études, des biomarqueurs tels que les niveaux de mélatonine et leurs variations selon le type de travail posté et de rotation ou à identifier et quantifier les modifications génétiques observées chez les travailleuses de nuit. D'autres facteurs tels que la susceptibilité individuelle aussi bien physique que psychique aux différents horaires de travail pourraient également être évalués et même pris en compte de manière objective avant de proposer un travail posté.

Des différences d'origine ethnique ont également été retrouvées pour les gènes impliqués dans les horloges biologiques internes (Ciarleglio *et al.*, 2008).

Des mesures visant à respecter les périodes d'obscurité en phase de sommeil devraient également aider à une meilleure récupération des travailleurs de nuit et au maintien de leur santé. Enfin, la notion de risque accru de cancer pendant le travail de nuit est également à l'étude chez les hommes, trois fois plus nombreux que les femmes chez les travailleurs de nuit.

Lexique

- (1) Travail de nuit: selon la réglementation française, est considéré comme travailleur de nuit, le salarié pour qui l'horaire de travail habituel comprend au moins trois heures dans la période considérée comme travail de nuit (entre 21 h 00 et 6 h 00 (art. L3122-29 du Code du travail), cela, au moins deux fois par semaine. OU à défaut d'accord, le nombre minimal d'heures de nuit à accomplir est de 270 heures pour une période de 12 mois consécutifs (art. L 3122-31 et 3122-8).

- (2) Travail posté: selon la directive 93/104/CE, « 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 un 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 ».

Publications de référence

- Belot A, Grosclaude P, Bossard N et al.** Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2008; 56: 159-175.
- Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA.** Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine.* 2005; 27: 179-188.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ et al.** Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2005; 9 : 41-50.
- Ciarleglio CM, Ryckman KK, Servick SV et al.** Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations. *J Biol Rhythms.* 2008; 23: 330-340.
- Costa G, Akerstedt T, Nachreiner F et al.** Flexible working hours, health, and well-being in Europe: some considerations from a SALTSA project. *Chronobiol Int.* 2004; 21: 831-844.
- Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES).** Le travail de nuit des salariés en 2009. Fréquent dans les services publics; en augmentation dans l'industrie et pour les femmes. *Dares Analyses.* 2011; 009: 1-9.
- Davis S, Mirick DK, Stevens RG.** Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1557-1562
- Hansen J.** Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology.* 2001; 12: 74-77
- Parent-Thirion A, Fernandez Macias E, Hurley J et al.** Fourth European Working Conditions Survey. Dublin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions 2007.
- Haus E.** Chronobiology in oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 73: 3-5.
- Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G.** Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *BMJ.* 1995; 311: 649-652.
- Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE et al.** Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1563-1568.
- Stevens RG.** Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes. *Epidemiology.* 2005; 16: 254-258.
- Straif K, Baan R, Grosse Y et al.** Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1065-1066.
- Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ et al.** Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond).* 2011; 61: 78-89.

Revue de la littérature

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010; 94, 1-412.

Autres publications identifiées

- Bayon V, Prévot E, Léger D.** Travail posté et cancers. *Médecine du Sommeil.* 2010; 6 : 25-30.
- Mise au point. Rappel du contexte réglementaire actuel en France, la problématique des liens entre travail posté et cancers. Article en français.*
- Stevens RG, Hansen J, Costa G et al.** Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med.* 2010; 68: 154-162.
- Rapport du groupe de travail du CIRC pour proposition sur la façon d'évaluer le travail posté dans le cadre des futures études épidémiologiques.*
- Costa G, Haus E, Stevens R.** Shift work and cancer - considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand J Work Environ Health.* 2010; 36: 163-179.
- Revue de la littérature concernant les mécanismes sous-jacents au lien entre travail posté et cancer.*
- Kolstad HA, Erlandsen M, Frost P et al.** Should we warn against night shifts to prevent breast cancer? *Occup Environ Med.* 2010; 67: 797.
- Lettre à l'éditeur. Analyse rétrospective de 8 études épidémiologiques apportant une objection quant à la relation entre durée d'exposition au travail de nuit et risque de cancer du sein.*
- Pronk A, Ji BT, Shu XO Xue S et al.** Night-Shift Work and Breast Cancer Risk in a Cohort of Chinese Women. *Am J Epidemiol.* 2010; 171: 953-959.
- Deuxième étude épidémiologique publiée pendant la période de veille, déjà présentée dans la note du n° 13 du BVS. Le lien entre le travail de nuit et le cancer du sein a été exploré de façon prospective en Chine au cours de la « Shanghai Women's Health Study ». L'incidence des cancers et des d'autres maladies chroniques a été enregistrée chez plus de 70 000 femmes pendant un suivi de 9 ans.*
- Girschik J, Heyworth J, Fritschi L.** Re: « Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women ». *Am J Epidemiol.* 2010; 172: 865-866; author reply 7-8.
- Lettre à l'éditeur en réponse à la publication de Pronk et al. (2010) apportant une information sur les différences ethniques en production de mélatonine.*
- Kloog I, Stevens RG, Haim A et al.** Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide. *Cancer Causes Control.* 2010; 21: 2059-2068.
- Analyse croisant les informations concernant les données de pollution lumineuse, et les taux de cancers à partir de la base de données GLOBOCAN dans 164 pays. Le lien établi par les différentes études de cohorte ou cas-témoin entre niveau d'exposition lumineuse nocturne et cancer du sein est confirmé.*

Erren TC. Shift work, cancer and « white-box » epidemiology: Association and causation. *Epidemiol Perspect Innov.* 2010; 7 : 11.
Commentaire et interprétation sur les raisons pour lesquelles le CIRC a pris la décision d'ajouter le travail de nuit à la liste des facteurs cancérigènes probables chez l'homme en dépit d'un niveau de preuve limité apporté par les études épidémiologiques.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Circadian Rhythm, Work Schedule Tolerance, Breast Neoplasms/ Epidemiology/Etiology, Light/Adverse effects, Neoplasms/ Epidemiology/Etiology, Night work, Occupational Diseases/ epidemiology/etiology, Occupational Exposure/adverse effects, Risk Factors, Shiftwork.