



# Cancérogénicité du travail posté

Francis Lévi



**Inserm**

Institut national de la santé et de la recherche médicale

Unité Mixte de Recherche SOI

**Rythmes Biologiques et Cancérogénicité**



UNIVERSITÉ  
PARIS-SUD 11

Hôpital Paul Brousse  
Assistance Publique-hôpitaux de  
Paris  
Villejuif



Agence Internationale de la Recherche sur le Cancer  
(IARC, OMS, Lyon)

WORLD HEALTH ORGANIZATION  
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER



15–20% de la population en activité professionnelle en Europe et aux Etats Unis travaille dans des conditions qui impliquent un travail nocturne.

Parmi les nombreux schémas de rotation de postes, ceux qui comprennent un travail de nuit présentent le plus de risque de **disruption de l'horloge circadienne.**

**“...le Groupe de Travail conclue que le travail posté qui provoque une disruption circadienne est probablement carcinogène chez l'Homme (Groupe 2A).”**

<http://oncology.thelancet.com> Vol 8 December 2007  
pp 1065-1066

**Monographie 98**



## Classification de l'IARC - OMS

WORLD HEALTH ORGANIZATION  
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER



**Group 1:** The agent is carcinogenic to humans.

**Group 2A** → **plusieurs substances chimiques du groupe 2A sont interdites à l'usage domestique**

**Group 2B:** The agent is possibly carcinogenic to humans.

**Group 3:** The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans.

**Group 4:** The agent is probably not carcinogenic to humans.



## Les suites...

### Denmark sets precedent on shift-work cancer payouts

**18.03.2009**

The Danish government has begun paying compensation to women in occupations such as nursing who developed breast cancer after working night shifts.

So far the Danish government has compensated nearly 40 women diagnosed with breast cancer after working night shifts for more than 20 years, though some applicants' claims were rejected, for example if there was a family history of the disease. One of the successful claimants was Ulla Mahnkopf, who worked as a flight attendant for 30 years.



## Les suites...

“A representative from the UK's Health and Safety Executive told the BBC that they had commissioned their own report on the link between shift work and breast cancer matter and were expecting it to be finished in 2011.”

*Medical News today, March 17<sup>th</sup>, 2009*

“It establishes a desperate need for more rigorous scientific research into cancer that might be attributable to shift work.

In the meantime, the emphasis should be on prevention of cancer by concentrating on established and controllable risk factors, such as maintaining a healthy weight, drinking moderately, and exercising regularly. »

*The Lancet, 28 March 2009-3 April 2009, Page 1054*

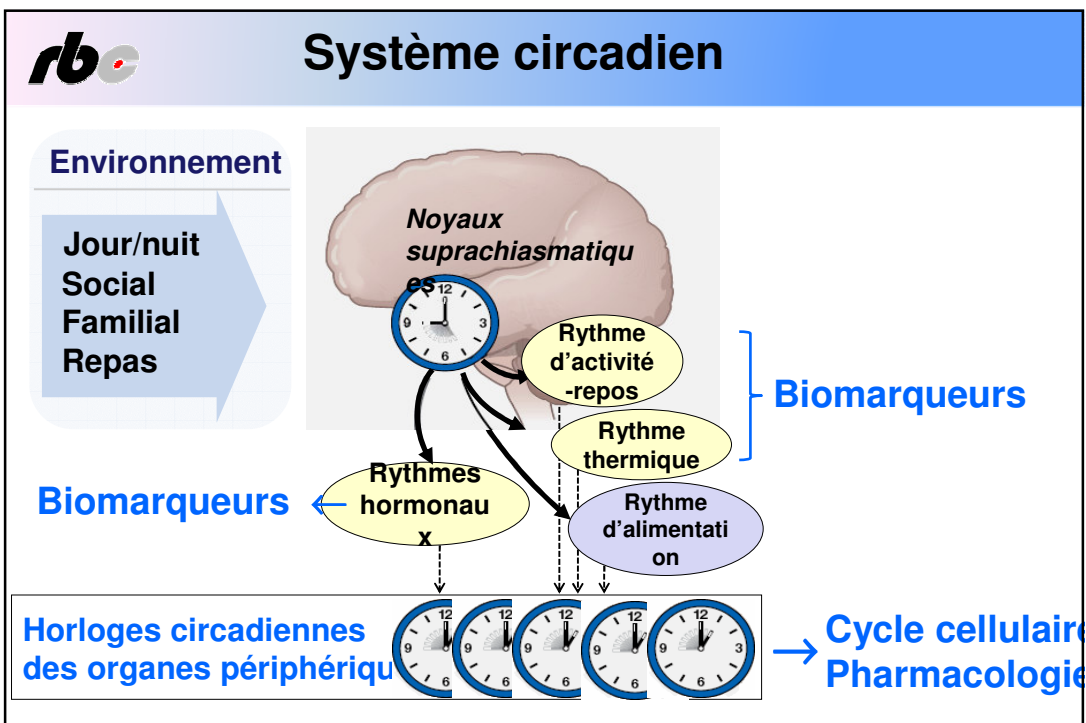


## Cancérogénicité du travail posté

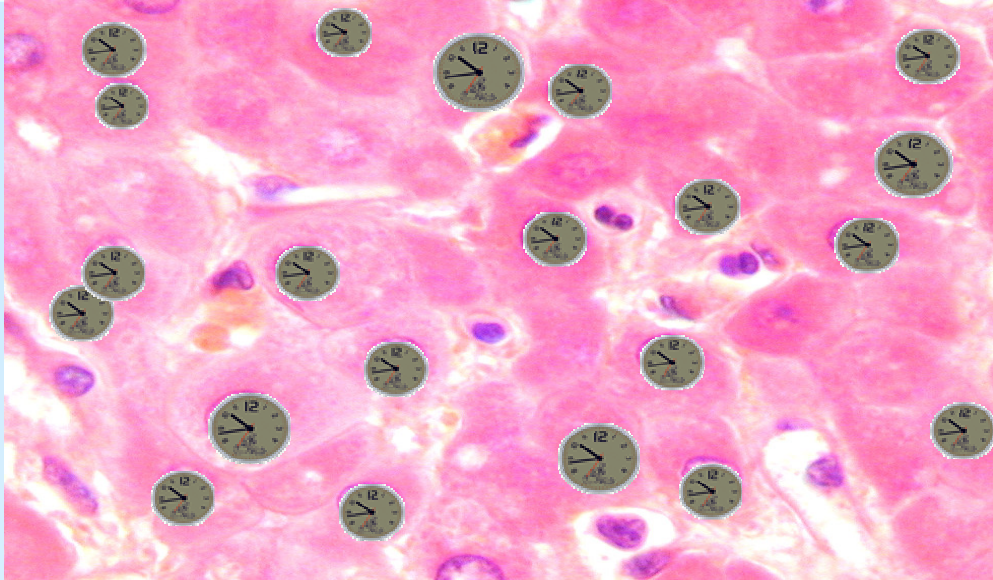
### Plan

- ➔ • Le système circadien
  - Mécanismes de disruption
  - Modèles de disruption: cancérogénicité expérimentale
  - Données chez l'Homme
  - Discussion
  - Conclusions
- } Evidence mécanistique
- } Evidence expérimentale
- } Evidence épidémiologique et clinique

| <b>rbc</b>                                                                        | <b>Rythme biologique</b>    | <b>Période</b>  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|
|  | • Rythmes neuronaux         | 0.01-10 s       |
|                                                                                   | • Rythmes cardiaques        | 1 s             |
|                                                                                   | • Oscillations du calcium   | 1 s-30 mn       |
|                                                                                   | • Oscillations biochimiques | 1-20 mn         |
|                                                                                   | • Cycle cellulaire          | 10 min-qq jours |
|                                                                                   | • Rythme circadien          | 20-28 h         |
|                                                                                   | • Rythmes hormonaux         | 10 min-3 h      |
|                                                                                   | • Cycle ovarien             | 28 jours        |
|                                                                                   | • Rythmes annuels           | 1 an            |
|                                                                                   |                             |                 |
| D'après A Goldbeter in : Biochemical oscillations and cellular rhythms (1997)     |                             |                 |

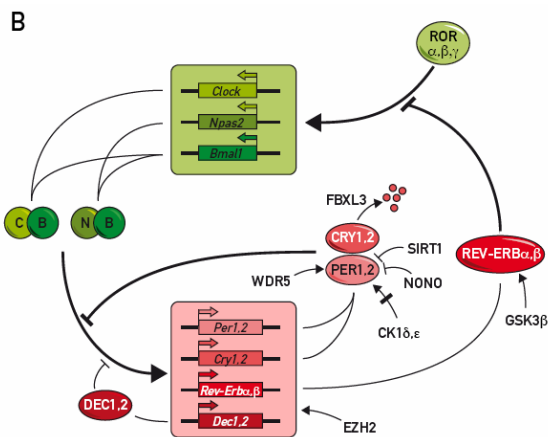


## Horloges moléculaires circadiennes



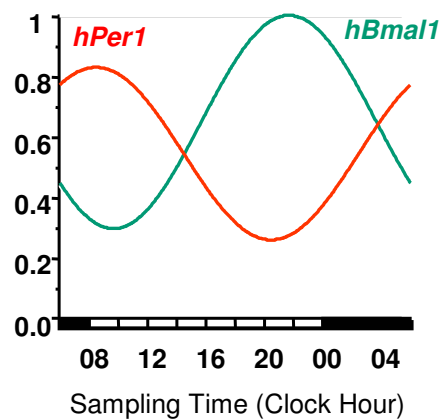
## Horloge moléculaire des cellules

### Modèle d'horloge circadienne



Lévi & Schibler  
Annu Rev Pharm Toxicol 2007, 47: 593-628

### Rythmes transcriptionnels (muqueuse buccale humaine)

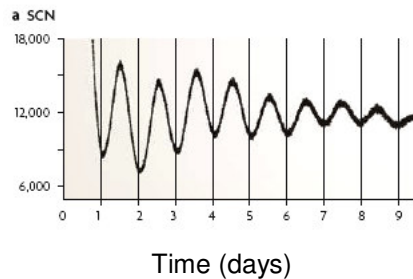


Bjarnason et al. Am. J Pathology 2001



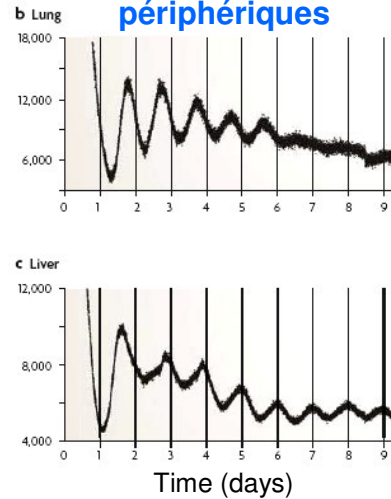
## Rythme circadien de l'activité transcriptionnelle de *mPer2* (cultures d'explants de tissus de souris *PER2::luciferase*)

### Coordination centrale

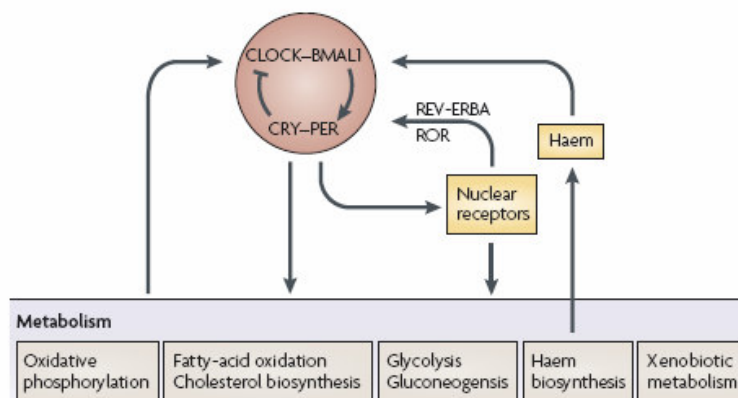


*Takahashi et al.*  
*Nature Rev Genet* 2008, 9: 764-775

### Horloges circadiennes des organes périphériques

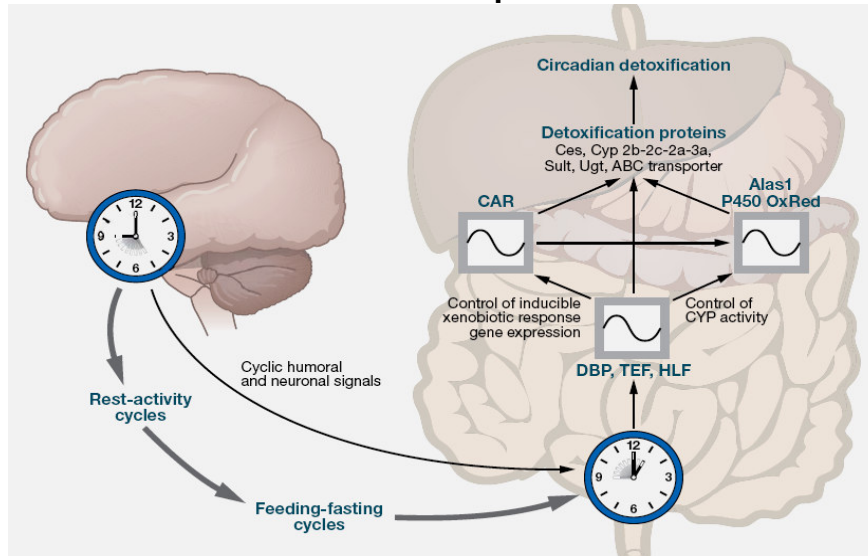


## Contrôle du métabolisme par l'horloge moléculaire



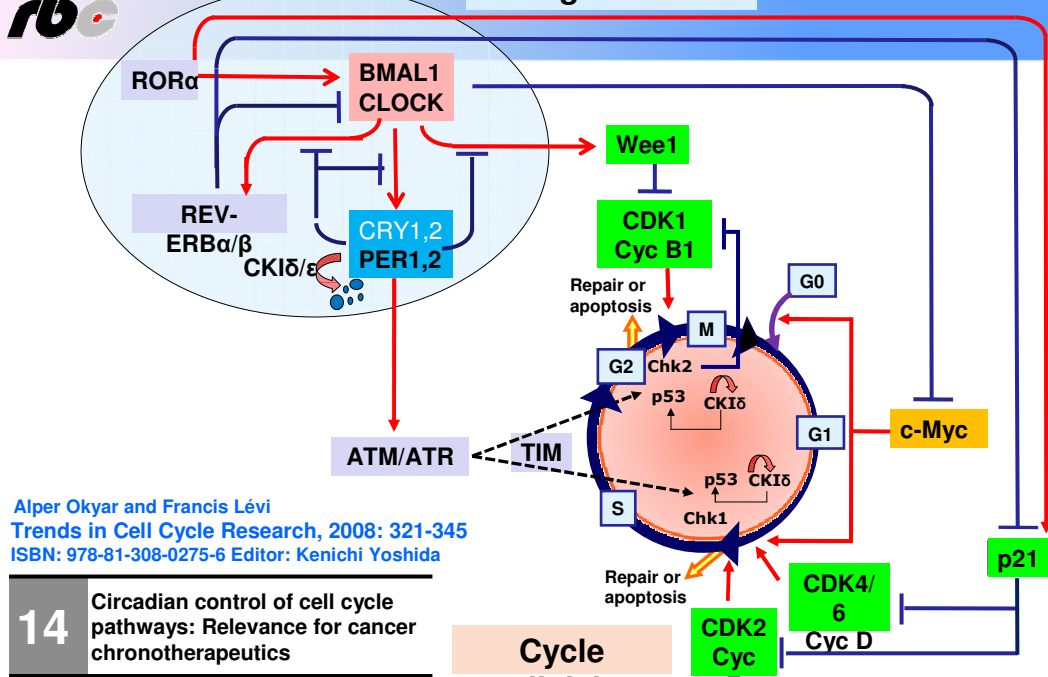
*Takahashi et al.*  
*Nature Rev Genet* 2008, 9: 764-775

## Contrôle circadien de la détoxification des xenobiotiques



Lévi & Schibler, *Annu Rev Pharm Toxicol* 2007

## Horloge moléculaire



Alper Okyar and Francis Lévi  
Trends in Cell Cycle Research, 2008: 321-345  
ISBN: 978-81-308-0275-6 Editor: Kenichi Yoshida

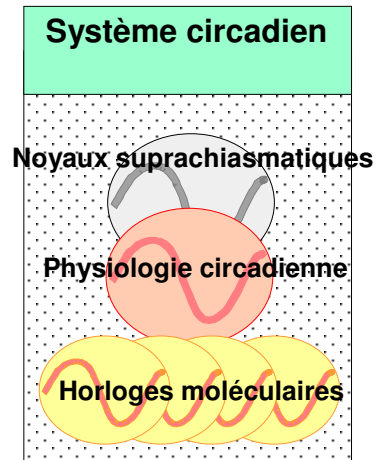
14

Circadian control of cell cycle pathways: Relevance for cancer chronotherapeutics

Cycle



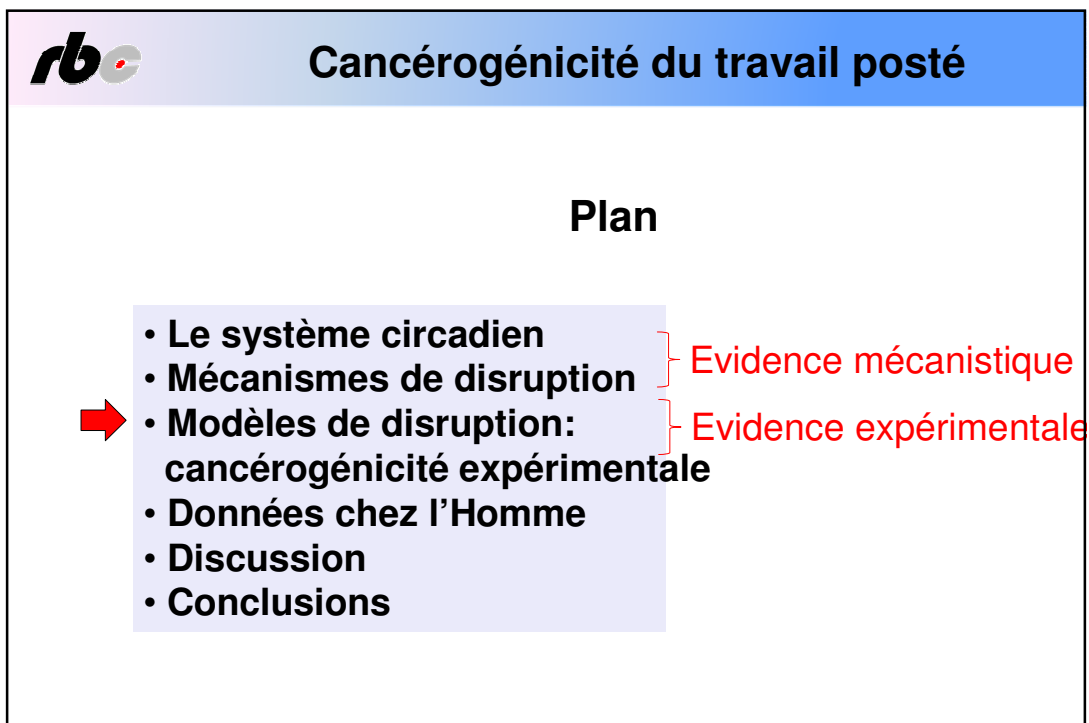
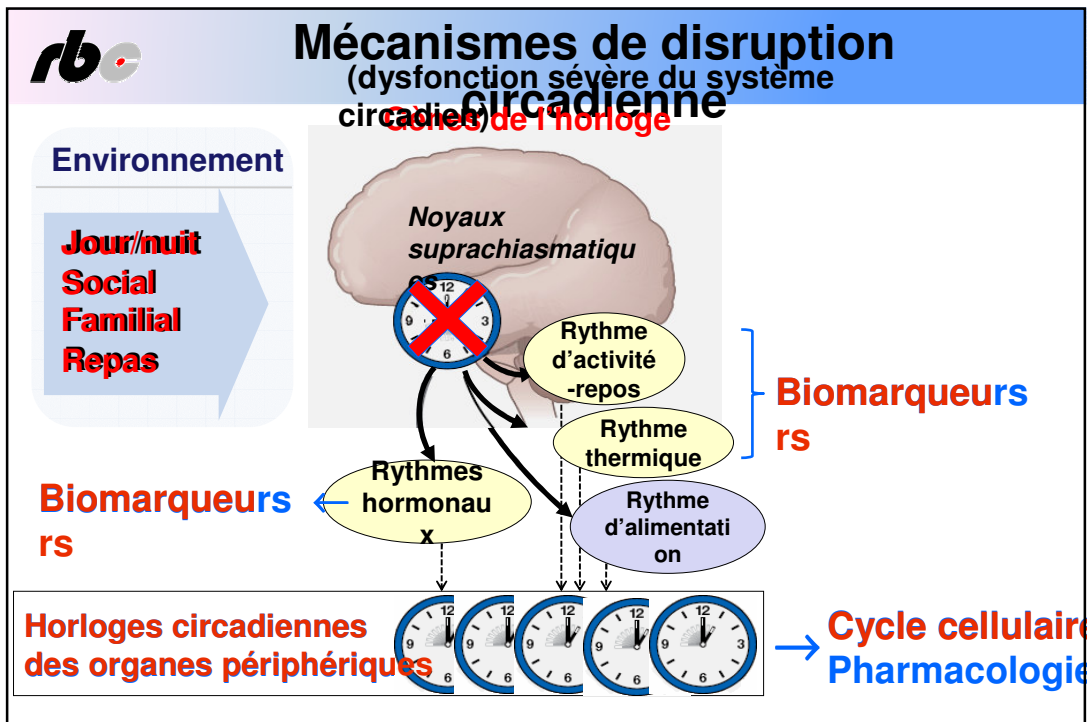
**La coordination temporelle  
du métabolisme et de la  
prolifération des cellules  
sur 24 heures  
constitue la tâche principale  
du système circadien  
des mammifères,  
pour laquelle il est organisé  
de façon hiérarchisée.**



## Plan

- Le système circadien
- • Mécanismes de disruption
- Modèles de disruption:  
cancérogénicité et progression tumorale expérimentale
- Données chez l'Homme
- Discussion
- Conclusions





**rb** Disruption expérimentale du système circadien

**LD12:12**

**± destruction des NSC**



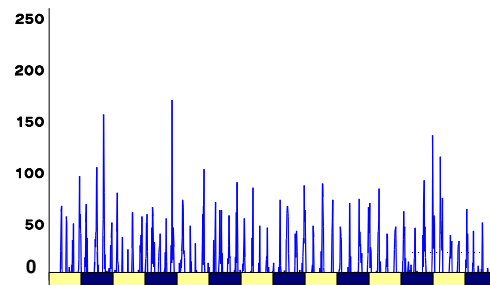
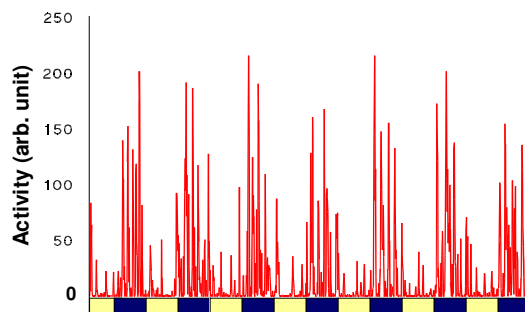
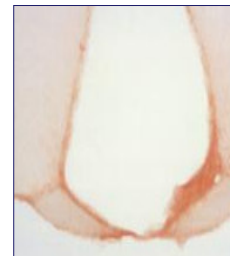
**Décalage horaire chronique (10 jours)**



**Mutations des gènes de l'horloge circadienne**

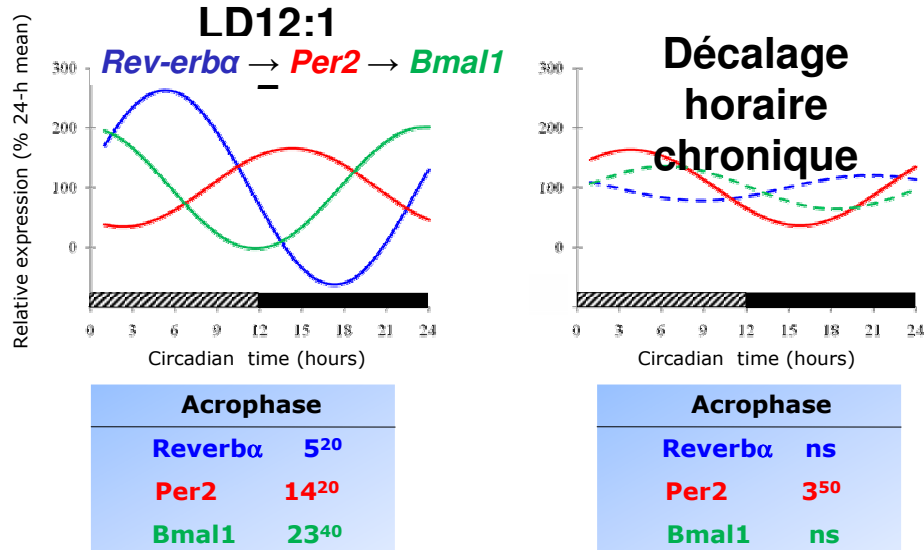
Clock, Per2, Bmal1 et double mutations Per1/Per2, Cry1/Cry2

**rb** Destruction des noyaux-suprachiasmatiques:  
Disruption de la physiologie circadienne (rythme d'activité-repos)





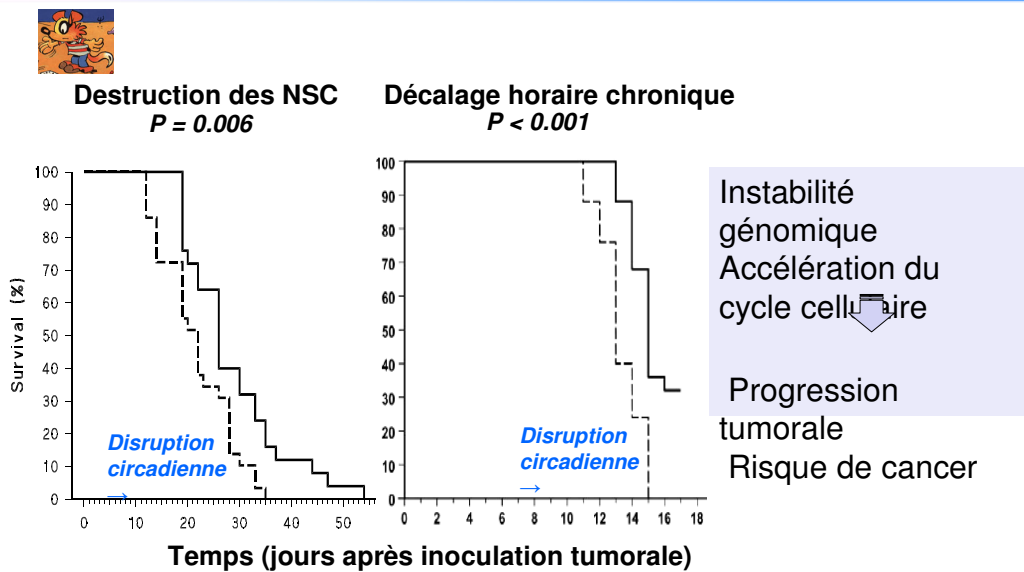
## Horloge moléculaire du foie



Filipski, Innominato, Wu et al. J Natl Cancer Inst



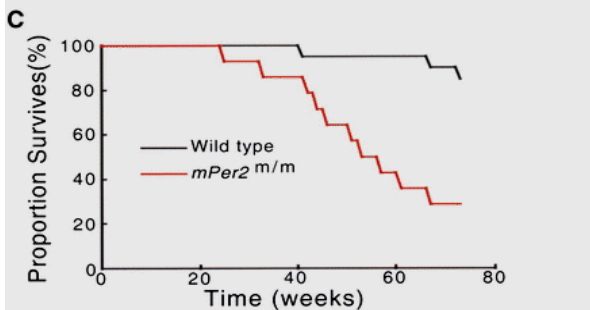
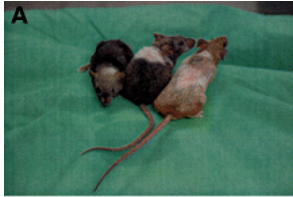
## Disruption circadienne: progression tumorale accélérée



Filipski et al. J Natl Cancer Inst 2002; Cancer Res 2004; J Natl Cancer Inst 2005



## Mutation de *Per2* et cancérogenèse radio-induite



- Dérépression de *c-myc*
- Répression de *p53*



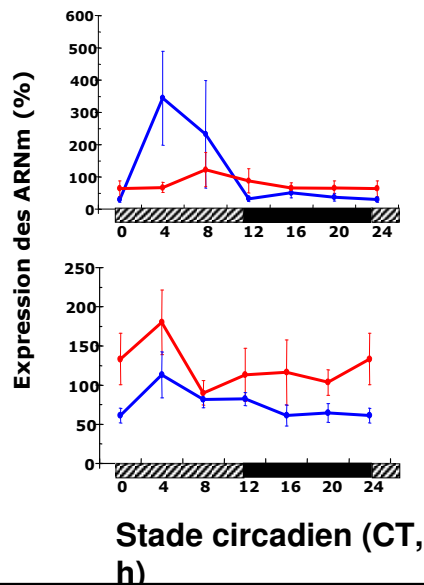
Instabilité génomique  
Prolifération cellulaire

Fu et al., Cell 2002, 111, 41-50

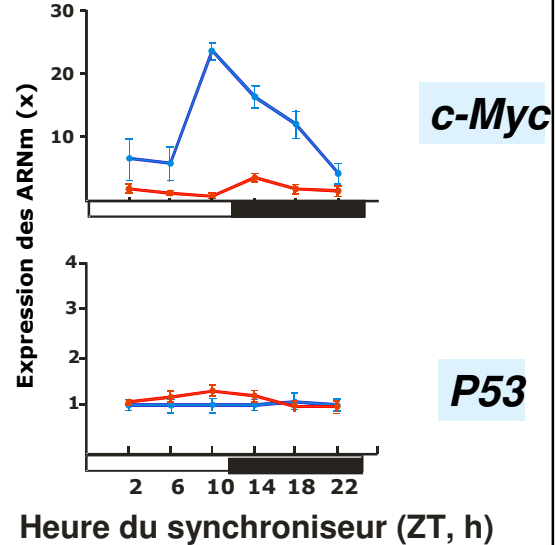


## Disruption (—) ou coordination (—) circadiennes et prolifération (*c-Myc*) et apoptose (*P53*)

Décalage horaire chronique



Mutation *Per2*<sup>m/m</sup>



*c-Myc*

*P53*



### Revue en session de 57 publications de cancérogénèse expérimentale (rongeurs)

- Rôle considéré comme démontré par les experts dans 39 articles (68%)
- Rôle indépendant du site ou du type histologique de cancer, de l'espèce, de la lignée ou du sexe des rongeurs
- Rôle considéré comme majeur pour:
  - l'horaire d'exposition à un cancérogène (stade circadien)
  - exposition continue prolongée à la lumière



## Disruption circadienne



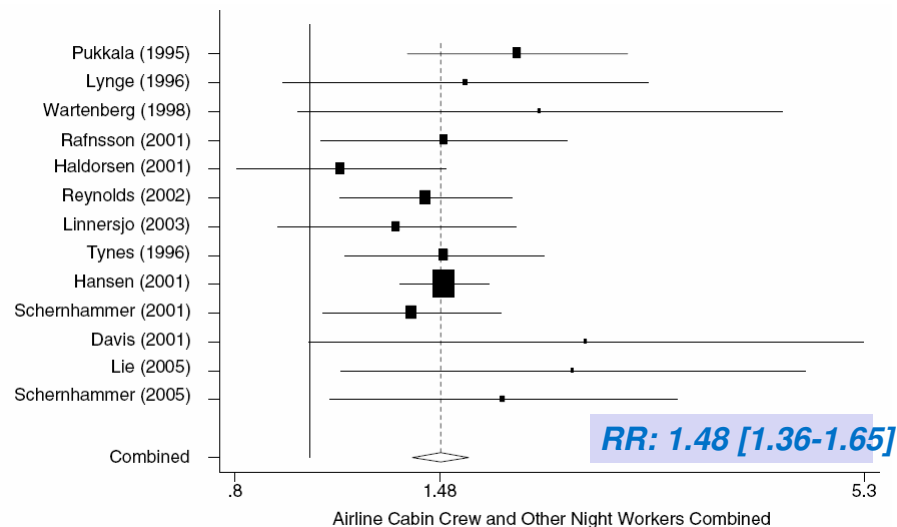
**Augmentation du risque de cancer (spontanés ou chimioinduits)**

**Accélération de la croissance de cancers existants**

### Plan

- Le système circadien
  - Mécanismes de disruption
  - Modèles de disruption: cancérogénicité expérimentale
  - ➔ • Données chez l'Homme
  - Discussion
  - Conclusions
- } Evidence mécanistique
- } Evidence expérimentale
- } Evidence épidémiologique et clinique

### Meta-analyse du risque relatif de cancer du sein (13 études épidémiologiques, femmes en horaires décalés)



*S.P. Megdal et al. European Journal of Cancer 41 (2005) 2023-2032*



## Population de travailleurs de nuit Nurses' Health Study Cohorts

### NHS 1

- Début en 1976
- 121 700 infirmières (30-55 ans)
- Suivi par questionnaire 2 fois/an
- Prélèvement sanguin en 1989

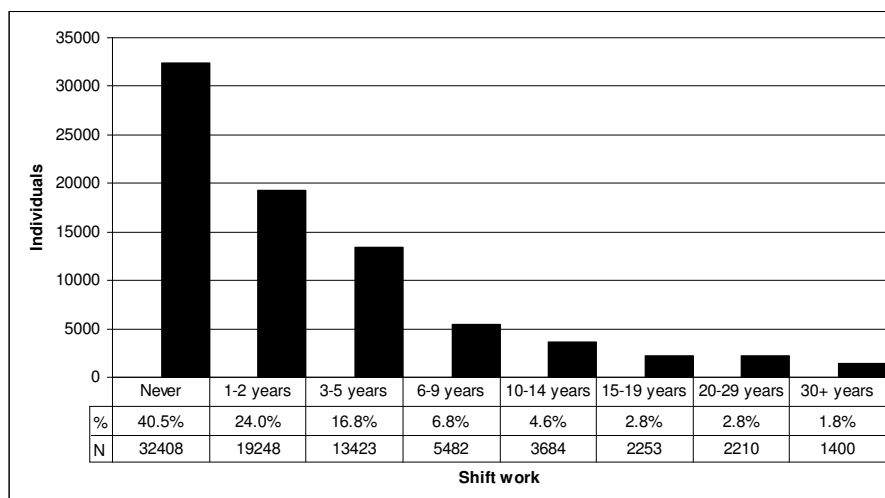
### NHS 2

- Début en 1989
- 116 678 infirmières (25-42 ans)
- Suivi par questionnaire 2 fois/an
- Prélèvement urinaire (26 613 participants, 1996-2001)

*Schernhammer E. E.U. Proust Conference, Torino, Italy, Oct 2008)*



## Durée du travail posté dans les Nurses' Health Study Cohorts



*Schernhammer E. E.U. Proust Conference, Torino, Italy, Oct 2008)*





## Travail de nuit et risque de cancer dans les NHS Cohorts

| Endpoint                   | Extended periods of<br>rotating night work |
|----------------------------|--------------------------------------------|
|                            | Increase in RR                             |
| Breast cancer (NHS I)      | 36%                                        |
| Breast cancer (NHS II)     | 79%                                        |
| Colorectal cancer (NHS I)  | 35%                                        |
| Endometrial cancer (NHS I) | 47%                                        |

*Schernhammer E. E.U. Proust Conference, Torino, Italy, Oct 2008)*



## Risque relatif de cancer de l'endomètre (Nurses health study)

121 701 infirmières  
53487 en travail posté



515 cancers de l'endomètre

Travail posté (avec poste de nuit) > 20  
ans

→ RR = 1.47 [1.03-2.10]

Obésité + Travail posté 20 ans

→ RR = 2.09 [1.24-3.52]

*Viswanathan et al. Cancer Res 2007, 67: 10618-10622)*



## Travail posté et risque de cancer prostatique

- Cohorte prospective de 14 052 travailleurs japonais  
31 cas de cancer de la prostate  
Rotation de poste vs travail diurne  
RR = 3.0 [1.2-7.7]

*Kubo et al. Am J Epidemiol 2006, 164 : 549-555.*

- Etude rétrospective sur cohorte de 1622 travailleurs canadiens  
Rotation de poste au moins occasionnel pour 723  
RR = 1.2 [1.0-1.4]

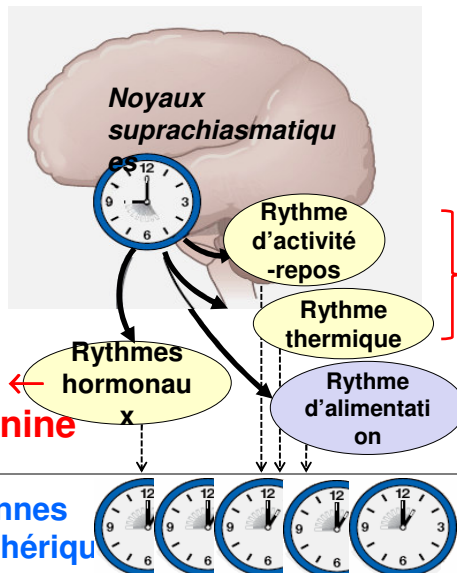
*Conlon et al. Epidemiology 2007, 18: 182-183.*

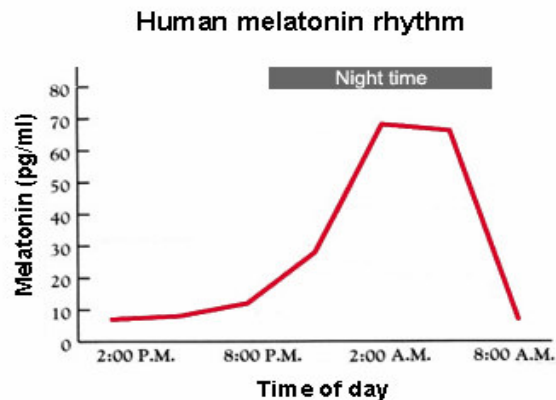
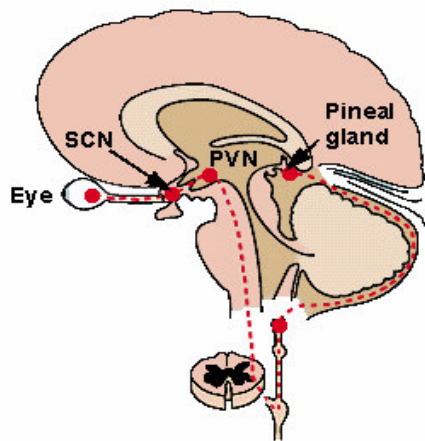


## Détecter la disruption circadienne cancérogène

### Environnement

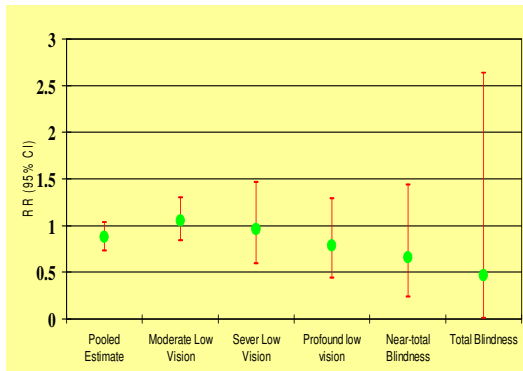
Jour/nuit  
Social  
Familial  
Repas





- freination de la sécrétion nocturne par la lumière
- relations discutées avec risque de cancer du sein chez travailleurs postés
- difficultés méthodologiques:
  - sécrétion nocturne (urine du matin) vs amplitude réelle
- biomarqueur de disruption ou mécanisme de cancérisation

## Risque de cancer du sein réduit chez les femmes aveugles



## Risque de cancer du sein et de mélanome réduit chez les employés de Ko qui travaillent 6-7 h en obscurité



*Schernhammer E. E.U. Proust Conference, Torino, Italy, Oct 2008)*

## Méta-analyse du rythme thermique bio-marqueur de la disruption circadienne liée au travail posté?

|   | Horaires de travail             | N de sujets | % de sujets avec<br>rythme thermique de $\tau \neq 24h$ |
|---|---------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|
|   | Journée                         | 83          | 32.3 ± 5.1                                              |
| ➡ | Rotation,<br>bonne tolérance    | 79          | 13.4 ± 4.5                                              |
| ➡ | Rotation,<br>mauvaise tolérance | 93          | 60.5 ± 8.1                                              |
|   | Ancien<br>travailleur posté     | 38          | 14.4 ± 1.5                                              |

*Reinberg & Ashkenasi, Chronobiology Int 2008, 24: 625-643.*

## Plan

- Le système circadien
- Mécanismes de disruption
- Modèles de disruption circadienne expérimentale: cancérogénicité et progression tumorale
- Données chez l'Homme
- ➔ • Discussion
- Conclusions

## Système circadien ↔ Cancer ↔ Traitements

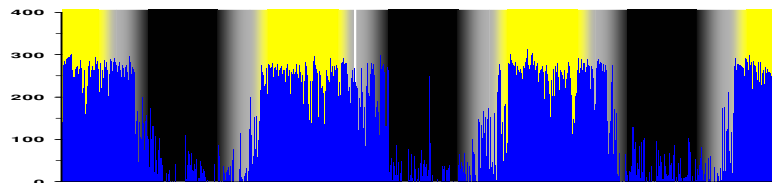
Rythme d'activité-repos: biomarqueur du système circadien



Pat.1

$r_{24} = 0.68$

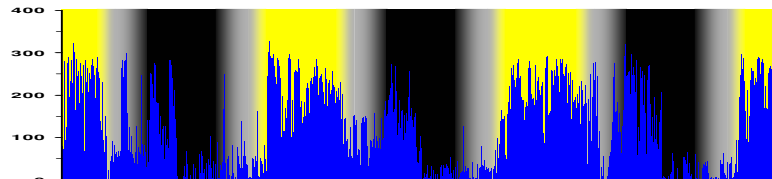
$I < O = 99.7$



Pat.2

$r_{24} = 0.41$

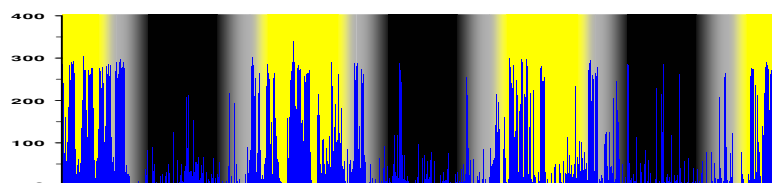
$I < O = 95.7$



Pat.3

$r_{24} = 0.18$

$I < O = 90.2$

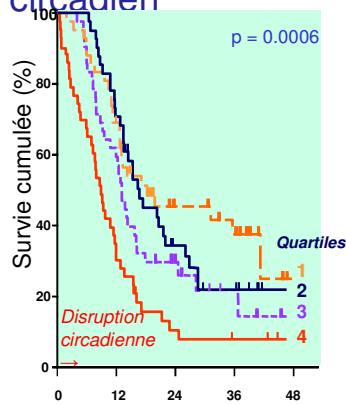


Disruption  
circadienne



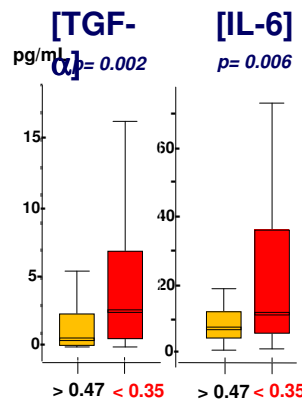
## Disruption circadienne: progression tumorale accélérée (sp1, 6)

Patients cancéreux : rythme d'activité-repos, biomarqueur circadien



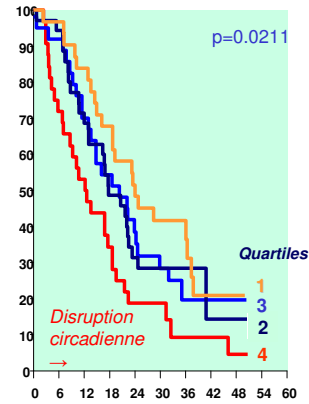
192 patients  
Chimiothérapie antérieure  
Hôpital Paul Brousse

Mormont et al. Clin Cancer Res 2000



Disruption circadienne: R24 <0.35 80 patients

Rich, Innominato et al., Clin Cancer Res



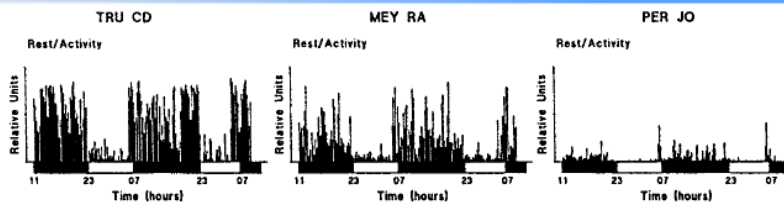
130 patients  
Pas de chimiothérapie ant.  
9 centres, 4 pays

Innominato et al. Cancer Res 2009



## Absence de hiérarchisation des altérations de rythmes chez les patients cancéreux

Activité-repos



[Mélatonine]

[Cortisol]

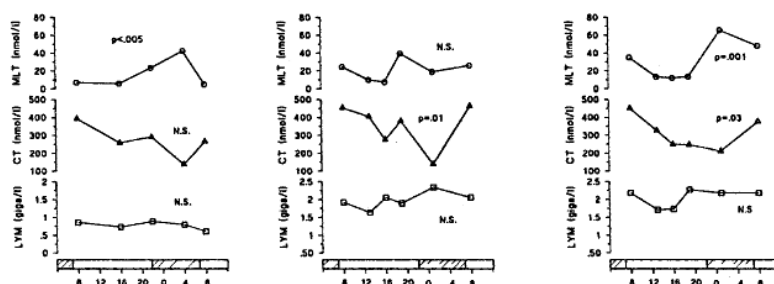
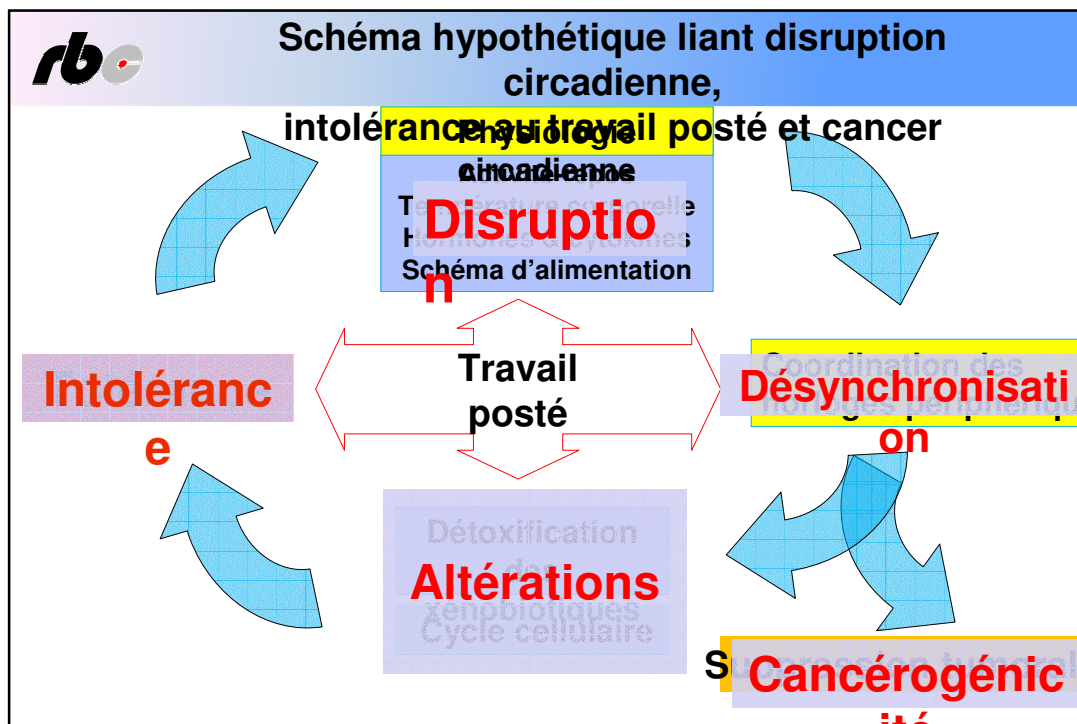


Figure 4. Examples of circadian variations in four output rhythms of the circadian function in three patients with metastatic colorectal cancer. These examples illustrate the interindividual differences

Mormont M.C. et al. Chronobiology Int 2002; 19: 141-155.



**rb** Conclusions

- Le travail posté qui provoque une disruption circadienne est vraisemblablement cancérogène chez l'Homme
- Cancer du sein, de l'endomètre, du colon, de la prostate
- Hommes et femmes semblent concernées
- Durée > 20 ans semble déterminante (mais tendance dans toutes les études)
- Vraisemblablement facteurs de susceptibilité individuelle
- Résultats en accord avec données expérimentales (>60 publications)
- Connaissances du système circadien et des contrôles qu'il exerce sur le métabolisme, la prolifération, l'apoptose.
- Caractérisation de la disruption circadienne? Bio-marqueurs pertinents?
- Prévention?
- Pathologies associées (cardiovasculaires, métaboliques, endocriniennes)