

Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.




This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

## Travail posté et cancers

Shift work and cancer

V. Bayon\*, E. Prévot, D. Léger

*Centre du sommeil et de la vigilance, faculté de médecine, Hôtel Dieu, AP-HP, université Paris-Descartes, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France*

Reçu le 3 janvier 2009 ; accepté le 3 février 2009

Disponible sur Internet le 1 avril 2009

### MOTS CLÉS

Travail de nuit ;  
 Travail posté ;  
 Rythmes biologiques ;  
 Cancers ;  
 Législation

### KEYWORDS

Night work ;  
 Shift work ;  
 Biological rhythms ;  
 Cancers ;  
 Legislation

**Résumé** En dépit d'un cadre législatif qui stipule que le travail de nuit doit rester exceptionnel, force est de constater que les rythmes de travail en horaires postés sont de plus en plus fréquents, ce qui n'est pas sans conséquence sur l'organisme. En effet, la dérégulation des rythmes circadiens génère des troubles du sommeil, mais a aussi des répercussions sur le système cardiovasculaire, le fonctionnement digestif et le système immunitaire. Après un rappel du contexte réglementaire actuel en France, la problématique des liens entre travail posté et cancers sera abordée avec l'exemple du cancer du sein.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Although current French legislation states that night work should remain exceptional, shift work is more and more common, despite the fact that irregular work schedules have significant repercussions on the organism. Indeed, dysregulation of biological rhythms associated with shift work may lead to sleep problems, disturb the cardiovascular and gastro-intestinal system and cause immune dysfunction. After a brief recall of current French legislation, the interrelationship between night-shift work and breast cancer will be discussed.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### Introduction

Compte tenu des exigences industrielles et économiques, il existe de nombreuses organisations de travail en termes de rythmes et d'horaires. Actuellement, le travail posté

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : virginie.bayon@htd.aphp.fr (V. Bayon).

concerne 15 à 20 % de la population active des pays développés. Cependant, l'ensemble des répercussions sur la santé du travail en horaires décalés et de nuit est encore imparfaitement connu [1].

En effet, si les altérations de la qualité et de la quantité du sommeil des travailleurs de nuit ont été souvent décrites [2], les troubles digestifs dont se plaignent ces salariés sont moins bien explorés et, de même, on commence seulement depuis quelques années à voir apparaître les effets à long terme de ces nouveaux rythmes de travail sur l'organisme [3].

Classiquement, il y a une dette de sommeil chez les travailleurs postés, car le sommeil survient à une heure inhabituelle. En effet, le sommeil de jour est raccourci d'une à quatre heures par rapport au sommeil de nuit [4]. Parallèlement à cette diminution du temps de sommeil total, il existe une baisse de la qualité du sommeil en raison des difficultés d'endormissement, des réveils multiples et du réveil précoce, d'où la sensation d'un sommeil non récupérateur, ainsi qu'une somnolence accrue pendant la veille [5]. Des conditions environnementales non satisfaisantes (température, bruit et lumière inadaptés) s'ajoutent à ces raisons chronobiologiques pour expliquer ces troubles.

En ce qui concerne les relations entre troubles cardiovasculaires, risque métabolique et travail de nuit, elles ont été pressenties depuis le milieu des années 1980 [6–8]. Toutefois, la plupart des études se heurtent à de nombreux biais, ce qui rend la généralisation et l'interprétation des résultats souvent difficiles. Par ailleurs, la mise en évidence des mécanismes physiopathologiques explicatifs de ces observations épidémiologiques n'est pas aisée. Le facteur chronobiologique joue un rôle essentiel. En effet, il participe, comme décrit brièvement ci-dessus, aux phénomènes de régulation du sommeil et de la vigilance et il intervient dans la modulation de nombreuses sécrétions de l'organisme. La perturbation de ce facteur est sans doute un élément clé dans les effets à long terme observés.

D'un point de vue réglementaire, la législation en vigueur tente d'encadrer au mieux les pratiques afin de limiter les effets néfastes sur la santé tout en tenant compte des contraintes de production.

Dans un premier temps, nous reviendrons sur la législation actuelle et la surveillance médicale de ces travailleurs, souvent moins bien connues des médecins spécialistes du sommeil, avant d'aborder quelques résultats des travaux étudiant les relations entre travail posté de nuit et cancers en prenant l'exemple du cancer du sein.

## Aspects législatifs du travail posté et de nuit

### Définitions

Les rythmes de travail font l'objet d'un encadrement juridique précis. En effet, la durée quotidienne du travail de nuit répond à une législation spécifique qui considère comme travail de nuit l'ensemble des occupations ayant lieu entre 21 h 00 et 6 h 00 (art. L3122-29 du Code du travail).

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 et

cela, au moins deux fois par semaine, ou celui qui réalise un nombre d'heures minimales de nuit sur une période de référence, nombre qui sera établi par accord ou convention. 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).

La définition du travail posté s'appuie sur la directive 93/104/CE qui considère comme travail posté « 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 ».

Le travail posté se définit donc selon des critères de continuité, de type de rotation, d'alternance des équipes et de rythme. Le rythme de rotation est court quand la durée passée sur le même poste est d'un à trois jours. Le rythme est long quand cette durée dépasse cinq jours.

La législation actuelle (art. L3122-32 et 33) insiste sur le caractère dérogoire du travail de nuit. Il doit être exceptionnel et justifié par des impératifs économiques ou sociaux et il doit prendre en compte les aspects de protection de la santé et de la sécurité des travailleurs.

Actuellement, la loi n° 2001-397 du 9 mai 2001 autorise le travail des femmes conformément à la directive européenne du principe d'égalité hommes–femmes [9]. En revanche, le travail de nuit pour les mineurs est toujours interdit (art. L3163-1, 2 et 3) avec pour ceux de moins de 16 ans une extension de la période considérée comme travail de nuit de 20 heures à six heures. Il existe toutefois des possibilités de dérogations pour les certaines activités (commerce, spectacle, publicité, mode).

La durée du travail de nuit ne peut pas excéder huit heures et la durée moyenne maximale hebdomadaire ne peut pas excéder 40 heures sur 12 semaines consécutives, sauf dérogation exceptionnelle (art. L3122-35 du Code du travail).

Les travailleurs de nuit bénéficient de contreparties au titre des périodes de nuit travaillées sous forme de repos compensateur et éventuellement de majoration salariale.

L'organisation du travail de nuit doit comprendre des mesures destinées à améliorer les conditions de travail et à faciliter l'accès à la formation professionnelle et doit permettre la compatibilité des activités nocturnes avec les responsabilités familiales et sociales des salariés.

De même, le temps de pause doit être au moins égal à 20 minutes pour toute période de travail de plus de six heures.

L'article L3122-37 précise que lorsque le travail de nuit est incompatible avec des obligations familiales impérieuses, notamment avec la garde d'un enfant ou la prise en charge d'une personne dépendante, le salarié peut refuser un poste de nuit sans que ce refus soit une faute ou un motif de licenciement. De même, le salarié avec les obligations familiales suscitées peut demander à être affecté sur un poste de jour.

Ces travailleurs bénéficient du droit d'être transférés, pour raisons médicales, sur un poste de jour de façon définitive ou temporaire.

D'une façon plus générale, les travailleurs de nuit qui souhaitent occuper ou reprendre un poste de jour sont prioritaires au sein de l'entreprise.

## Surveillance et prévention médicale

Le décret du 3 mai 2002 comporte une section concernant la surveillance médicale des travailleurs de nuit [10]. La surveillance médicale renforcée (SMR) doit « permettre au médecin du travail d'apprécier les conséquences éventuelles du travail de nuit sur la santé et la sécurité des salariés concernés, notamment du fait des modifications des rythmes chronobiologiques, et d'en appréhender les répercussions potentielles sur leur vie sociale ». Cette SMR doit respecter certaines conditions.

L'affectation à un poste de nuit ne peut se faire que si le salarié a été vu au préalable par le médecin du travail et si la fiche d'aptitude atteste que son état de santé est compatible avec une telle affectation. Cette fiche d'aptitude doit être renouvelée tous les six mois, ce qui implique donc une surveillance médicale de santé au travail semestrielle.

L'employeur est tenu d'informer le médecin du travail de toute absence des travailleurs de nuit pour cause de maladie.

Le médecin du travail peut prescrire des examens spécialisés complémentaires à la charge de l'employeur et, comme pour tout salarié, le travailleur de nuit peut bénéficier d'un examen médical quand il le souhaite. Il n'existe pas de recommandations officielles précisant les modalités des examens à pratiquer en vue d'assurer la surveillance des travailleurs de nuit [11]. Cependant, le médecin du travail doit analyser les conséquences du travail nocturne et étudier les conditions et le poste de travail. Il doit également informer les « travailleurs de nuit, en particulier les femmes enceintes et les travailleurs vieillissant, des incidences potentielles du travail de nuit pour la santé ». Cette information doit tenir compte de la spécificité des horaires, fixes ou alternés.

L'article L1225-9 du Code du travail précise que la salariée enceinte ou ayant accouché et qui travaille de nuit est affectée sur sa demande à un poste de jour pour toute la durée de sa grossesse et pendant son congé postnatal. Elle doit être également affectée à un poste de jour pendant la durée de sa grossesse quand le médecin du travail constate par écrit que le poste de nuit est incompatible avec son état. Cette période peut être prolongée pendant le congé postnatal et après son retour de ce congé pendant une période n'excédant pas un mois.

Les visites médicales effectuées deux fois par an permettent de rechercher :

- les facteurs d'adaptation au travail posté car certains facteurs (âge supérieur à 40 ans, présence d'un travail domestique lourd, typologie « du matin » plutôt que « du soir », antécédents de troubles du sommeil) rendent plus difficile l'adaptabilité ;
- les troubles du sommeil qui sont un signe précoce de désadaptation au travail posté ;
- les accidents du travail ou de la circulation pour lesquels l'interrogatoire évaluera l'horaire de survenue et la relation éventuelle avec une baisse de vigilance.

Cette surveillance a aussi pour objectif le rappel des règles d'hygiène de sommeil [12,13].

## Rythmes de travail

L'organisation du travail posté et de nuit est très variable en fonction des entreprises. Elle est souvent l'héritage de négociations salariales et il n'est pas rare que plusieurs rythmes différents soient présents dans le même établissement.

Cependant, l'organisation du travail posté doit tenir compte du respect optimal des facteurs chronobiologiques, « sommeil » et domestiques. Ceux-ci sont fonction du type de travail et de la population concernée.

Un rythme alternant rapide était plutôt conseillé par les spécialistes européens chronobiologistes au début des années 1980 [14]. Ce rythme avait l'avantage d'entraîner moins de perturbations chronobiologiques car le sujet restait alors plutôt orienté sur le rythme de jour. Ce type de rythme est, en revanche, assez difficile à supporter pour le sommeil et n'est pas facile à adopter sur le plan social.

Les chronobiologistes nord-américains conseillent de privilégier les postes fixes. Ceux-ci ont l'avantage d'être moins traumatisants pour le sommeil. Ils ont en revanche des inconvénients pour l'insertion sociale et sur le plan chronobiologique. En effet, les sujets se réorientent de jour le week-end et sont ainsi décalés après chaque période de repos [15].

Il n'y a donc pas de travail posté idéal. La moindre mauvaise solution consiste à associer des rythmes de jour alternants sur des périodes longues d'au moins une semaine avec un travail de nuit fixe réservé à des volontaires.

Certaines mesures peuvent toutefois favoriser une meilleure tolérance au travail posté comme l'amélioration des repas, l'utilisation de la lumière d'intensité élevée indispensable au maintien d'une bonne vigilance et utile pour une meilleure adaptation des rythmes biologiques, la gestion souple des temps de pauses, la lutte contre le bruit qui perturbe la vigilance et l'amélioration des transports [13,16].

## Travail posté et cancers

Depuis quelques années, des travaux de recherche s'intéressent aux relations entre cancers et travail posté et plus particulièrement le risque de survenue d'un cancer du sein chez les femmes travaillant la nuit [17–23].

### Données épidémiologiques

Des études épidémiologiques ont cherché à mettre en évidence des liens entre le travail de nuit et le risque de cancer. Ces différentes études suggèrent en particulier une augmentation modérée du risque de cancer du sein chez les femmes travaillant en horaires postés de nuit depuis plusieurs années, comparées à celles ayant des horaires réguliers de jour.

Les premières études trouvant une relation entre travail de nuit et cancers datent des années 1990. À cette époque, Pukkala et al. avaient déjà constaté une augmentation de l'incidence des cancers du sein chez le personnel



**Tableau 1** Caractéristiques des six études sur les relations entre travail posté de nuit et risque de cancer [26].

Auteur, année (pays)	Population	Type d'étude	Travail type	RR/OR (IC 95 %)
Hansen, 2001 (Danemark) [20]	7035	Cas témoin	Nuit	1,5 (1,2–1,7)
Schernhammer et al., 2001 (États-Unis) [21]	78 562	Prospective	1–14 ans	1,08 (0,9–1,30)
			15–29 ans	1,08 (0,99–1,18)
			> 30 ans	1,36 (1,04–1,78)
Davis et al., 2001 (États-Unis) [24]	813	Cas témoin	Nuit	1,6 (1,0–2,5)
			Exposition à la lumière la nuit	1,14 (1,01–1,28)
Tynes et al., 1996 (Norvège) [50]	2916	Cohorte rétrospective	Nuit	1,5 (1,1–2,0)
Schernhammer et al., 2006 (États-Unis) [17]	115 022	Prospective	Nuit	1,79 (1,06–3,01)
Lie et al., 2006 (Norvège) [18]	537	Cas témoin	Nuit	2,21 (1,10–4,45)

navigant (*standardized incidence ratio* [SIR]: 1,87; 95% IC: 1,15–2,23) [19].

Plus tard, en 2001, Hansen retrouvait dans une étude cas témoin portant sur 7035 cas, un *odds-ratio* (OR) de 1,5 (95% IC: 1,2–1,7) pour le cancer du sein parmi les femmes qui travaillaient de façon prédominante la nuit, depuis au moins six mois, après ajustement sur le statut socioéconomique, l'âge lors de la naissance du premier et du dernier enfant et le nombre total d'enfants [20].

La même année, Schernhammer et al. mettaient aussi en évidence une relation entre cancer du sein et travail posté de nuit [21]. Il s'agissait d'une étude prospective sur dix ans portant sur 78 562 femmes de la Nurses' Health Study. Sur les dix années de suivi, 2441 cas incidents de cancers du sein avaient été répertoriés. Une augmentation modérée du risque de ce cancer était observée chez les femmes travaillant entre une et 14 années de nuit et chez celles travaillant entre 15 et 29 années de nuit (RR = 1,08 [95% IC = 0,99–1,18] et RR = 1,08 [95% IC = 0,90–1,30] respectivement). Ce risque était plus important chez les femmes ayant travaillé de nuit pendant 30 ans ou plus. Elles présentaient une augmentation du risque de survenue d'un cancer du sein de 36% par rapport à celles n'ayant jamais travaillé de nuit (RR = 1,36 [95% IC = 1,04–1,78]). Dans cette étude, le travail de nuit était défini par le fait de travailler au moins trois fois de nuit par mois. Les facteurs d'ajustement pris en compte pour l'analyse des données étaient: l'âge des premières règles, l'âge de la ménopause, la parité, l'âge lors de la naissance du premier enfant, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool, la prise de pilule contraceptive, la prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, le statut ménopausique et les antécédents familiaux de cancers du sein. Cependant, dans l'analyse finale, le mode de vie lié au travail de nuit (activité physique, alimentation, etc.) et le niveau sociodémographique n'avaient pas été inclus par les auteurs car ces paramètres semblaient peu modifier les estimations.

Une autre étude rétrospective cas témoin menée par Davis et al. retrouvait des résultats similaires [24]. Huit cent treize femmes, âgées de 20 à 74 ans, dont le cancer du sein avait été diagnostiqué entre 1992 et 1995, ont été comparées à 793 sujets témoins appariés selon l'âge. Le risque de cancer était plus élevé chez les femmes ne dormant pas fréquemment aux horaires où le taux de méla-

tonine est habituellement le plus haut dans l'organisme (OR = 1,14 pour chaque nuit [95% IC = 1,01–1,28]) et chez celles ayant travaillé en travail posté de nuit (OR = 1,6 [95% IC = 1,0–2,5]). Une tendance à l'augmentation de ce risque était observée avec le nombre d'années de travail de nuit. Néanmoins, la principale limite de cette étude est le biais de mémorisation, comme la plupart des études cas témoins.

En 2006, l'étude de O'Leary et al., en revanche, ne mettait pas en évidence d'association significative entre le travail posté de nuit et le risque de cancer du sein (OR = 1,21 [95% IC = 0,90–1,64]). Cependant, cette étude présentait de nombreuses limitations, notamment en ce qui concerne la définition des expositions [25].

En définitive, il semble bien exister une augmentation modérée du risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit. La méta-analyse de Megdal et al. en 2005 retrouve une augmentation statistiquement significative de 48% du risque de cancer du sein chez les travailleurs postés [26]. Le Tableau 1 reprend les résultats des six études prises en compte dans cette méta-analyse et ayant porté sur des travailleurs de nuit.

Plus récemment, Viswanathan et al. montrent, dans une autre méta-analyse, des résultats comparables avec une augmentation du risque de survenue du cancer du sein de 40% chez les travailleurs postés de nuit (95% IC = 1,19–1,65) [27].

Toutefois, aucune de ces études ne s'appuie sur la même définition du travail de nuit ni 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.

## Données expérimentales

L'hypothèse du rôle possible de la lumière dans l'excès de risque observé par ces différentes études épidémiologiques est partie des observations faites chez les femmes atteintes de cécité oculaire [28–30]. Ces études montraient notamment une diminution significative du risque de cancer du sein chez celles ayant une cécité complète bilatérale et ne percevant donc pas la lumière.

Chez l'homme, la sécrétion de mélatonine est contrôlée par l'hypothalamus qui reçoit l'information lumineuse perçue par la rétine via le tractus rétinohypothalamique.

La lumière artificielle altère la sécrétion de mélatonine et il existe chez les travailleurs postés de nuit une diminution des niveaux de mélatonine comparés à ceux retrouvés chez les travailleurs de jour. Ainsi, ce serait à cause du manque relatif d'obscurité que la sécrétion de mélatonine serait insuffisante [27]. Une des approches possibles pour maintenir un rythme circadien synchronisé chez le travailleur est donc de fournir assez de lumière la nuit et assez d'obscurité le jour, pendant la période de sommeil, pour favoriser la sécrétion de mélatonine.

Différents mécanismes sont proposés pour expliquer les propriétés anticancéreuses de la mélatonine, notamment du fait de ses fonctions anti-oxydantes, antimitotiques, immunomodulatoires, etc. [31,32]. D'une manière générale, le déficit de mélatonine interviendrait dans l'initiation, la promotion et la progression des cancers [33,34] et, notamment, le cancer du sein du fait de son action anti-estrogène [35,36]. L'absence ou la diminution de mélatonine dans l'organisme serait responsable d'une augmentation de la libération des hormones de la reproduction et en particulier des estrogènes stimulant ainsi la croissance et la prolifération des cellules hormonosensibles du sein [37,38]. En revanche, une action directe de la mélatonine sur la progestérone n'est pas certaine.

De plus, des travaux récents soulignent que la mélatonine posséderait des propriétés oncostatiques propres par une activité antimitotique directement sur la prolifération cellulaire hormonodépendante [39]. Par ailleurs, elle semble augmenter l'expression du gène de suppression tumorale *p53* [40] et possède une activité anti-oxydante [41,42]. En dehors de ses diverses actions, la mélatonine interviendrait également dans les mécanismes d'apoptose et d'angiogenèse [43,44]. Elle jouerait le rôle d'un agent immunomodulateur [45].

Enfin, une voie d'action plus indirecte sur le métabolisme lipidique est actuellement explorée pour expliquer les effets protecteurs de la mélatonine vis-à-vis du développement des cancers [46].

Enfin, compte tenu du rôle possible de la mélatonine dans la survenue du cancer du sein, ce risque pourrait être étendu à d'autres organes. Ainsi, il semble exister un risque relatif de cancers colorectaux plus important chez les travailleurs en rythme posté avec nuits à partir de plusieurs années d'exposition [47].

Depuis la publication de ces études, le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a ajouté le travail de nuit à la liste des agents « probablement cancérigènes » (groupe 2A) [48,49].

## Conclusion

De très nombreuses situations de travail s'accompagnent aujourd'hui de contraintes horaires jouant non seulement sur les heures de sommeil et de repos de l'individu mais aussi sur de multiples fonctions de l'organisme, et notamment dans le domaine de la cancérologie. Compte tenu des connaissances actuelles, une meilleure sensibilisation des médecins et des salariés concernés par les risques et les conséquences médicales éventuelles du travail posté et de nuit est nécessaire. Par ailleurs, des travaux de recherches expérimentales mais aussi des données épidémiologiques

sont à encourager afin de confirmer les liens suspectés et de faire évoluer les connaissances sur ce sujet.

## Références

- [1] International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- [2] Akerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med Oxford* 2003;53:89–94.
- [3] Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Environ Med* 2003;53:103–8.
- [4] Akerstedt T. Work hours, sleepiness and the underlying mechanism. *J Sleep Res* 1995;4:15–22.
- [5] Costa G. Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup Med Oxford* 2003;53:83–8.
- [6] Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986;12:89–92.
- [7] Knutsson A, Hallquist J, Reuterwall C, et al. Shiftwork and myocardial infarction: a case-control study. *Occup Environ Med* 1999;56:46–50.
- [8] Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:179–83.
- [9] Loi n° 2001-397 du 9 mai 2001 relative à l'égalité professionnelle entre les femmes et les hommes. JO n° 108 du 10 mai 2001.
- [10] Décret n° 2002-792 du 3 mai 2002 pris pour l'application des articles L.213-2, L.213-3, L.213-4, L.213-5 du Code du travail. JO n° 105 du 05 mai 2002, p. 8653.
- [11] Léger D, Domont A. Le travail posté. In: Catalina P, Roue-Mariotti MC, editors. Médecine et risque au travail. Guide du médecin du travail en milieu de travail. Paris: Masson; 2002. p. 486–98.
- [12] Lubin S, Prévot E. Bilan de sommeil en médecine du travail. *Med Sommeil* 2006;3:47–53.
- [13] Léger D. Troubles du sommeil. Doin: Collections Conduites; 2001, 191 pages.
- [14] Foret J, Benoit O. Study of sleep of shift workers with alternating schedules: adaptation and recovery in case of rapid shift rotation (3–4 days). *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1978;38:71–82.
- [15] Wilkinson RT. How fast should the night shift rotate? *Ergonomics* 1992;35:1425–46.
- [16] Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control* 2006;17:489–500.
- [17] Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006;17:108–11.
- [18] Lie JA, Roessink J, Kjaerheim K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer Cause Control* 2006;17:39–44.
- [19] Pukkala E, Auvinen H, Walhberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants. *Brit Med J* 1995;311:649–52.
- [20] Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001;12:74–7.
- [21] 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. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1563–8.
- [22] Hansen J. Risk of breast cancer after night and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. *Cancer Cause Control* 2006;17:531–7.
- [23] Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Cause Control* 2006;17:539–45.

- [24] Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1157–62.
- [25] 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. *Am J Epidemiol* 2006;164:358–66.
- [26] Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005;41:2023–32.
- [27] Viswanathan AN, Schernhammer ES. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett* (in press).
- [28] Hahn RA. Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer. *Epidemiology* 1991;2:208–10.
- [29] Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology* 1998;9:490–4.
- [30] Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. *Br J Cancer* 2001;84:397–409.
- [31] Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Fernandez R, Mediavilla MD. Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:153–9.
- [32] Stevens RG. Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer. *Cancer causes control* 2006;17:501–7.
- [33] Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev* (in press).
- [34] Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, 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.
- [35] Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine* 2005;27:179–88.
- [36] Hill SM, Blask DE. Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. *Cancer Res* 1988;48:6121–6.
- [37] Cos S, Gonzalez A, Guemes A, et al. Melatonin inhibits the growth of DMBA-induced mammary tumors by decreasing the local biosynthesis of estrogens through the modulation of aromatase activity. *Int J Cancer* 2006;118:274–8.
- [38] Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsom DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267–9.
- [39] Cohen M, Lippman M, Chabner B. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer. *Lancet* 1978;2:814–6.
- [40] Baldwin WS, Barrett JC. Melatonin: receptor-mediated events that may affect breast and other steroid hormone-dependant cancers. *Mol Carcinog* 1998;21:149–55.
- [41] Mediavilla MD, Cops S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sci* 1999;65:415–20.
- [42] Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer BF, Limson J, Weins-taub ST, et al. Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation. *Free Radic Biol Med* 2000;29:1177–85.
- [43] Brzeinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186–95.
- [44] Sainz RM, Mayo JC, Rodriguez C, Tan DX, Lopez-Burillo S, Reiter RJ. Melatonin and cell death: differential actions on apoptosis in normal and cancer cells. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1407–26.
- [45] Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Bucovec R, Conti A, Maestroni GJ. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuroendocrinol Lett* 2001;22:45–7.
- [46] Mucchegiani E, Perissin L, Santarelli L, Tibaldi A, Zorset S, Rapozzi V, et al. Melatonin administration in tumor-bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:27–46.
- [47] Barrenetxe J, Delagrangre P, Martinez JA. Physiological and metabolic functions of melatonin. *J Physiol Biochem* 2004;60:61–72.
- [48] Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:825–8.
- [49] IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Preamble. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2006.
- [50] Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AI, Haldorsen T. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control* 1996;7:197–204.