

Cancer du sein et expositions professionnelles

Yves Roquelaure



- PU-PH médecine et santé au travail, Univ et CHU Angers
- Directeur équipe ESTER, Institut Recherche Santé Environnement Travail, Inserm 1085
- Directeur adjoint SIRIC ILIAD (2022-2027)

Absence de conflit d'intérêt

Un monde en profonde mutation

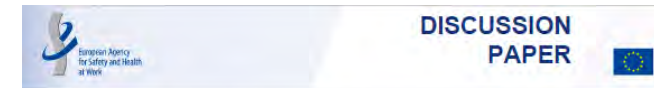
• Numérisation de l'économie et transition verte

- Révolution technologique (*digitalisation, IA, biotechnologies, ...*)
- Déclin des emplois industriels (*France, UE*)
- Développement des emplois de services (*qualifiés ou non*)
- Flexibilité des lieux, temps et équipes de travail

• Evolutions démographiques

- Vieillesse de la population active (*Europe, Chine*)
- Allongement des carrières professionnelles

• Intensification et hybridation des conditions de travail



NEW FORMS OF WORK IN THE DIGITAL ERA: IMPLICATIONS FOR PSYCHOSOCIAL RISKS AND MUSCULOSKELETAL DISORDERS

Box 1: Context

The contextual basis for this work is provided by the Healthy Workplaces Campaign 2020-2022 focusing on MSDs (musculoskeletal disorders), organised by the European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA).

This article will present the current state of scientific knowledge on the way in which psychosocial factors influence the genesis of work-related MSDs (WRMSDs), their development and their impact on work.

1. Introduction

The digitalisation of the economy has already considerably changed the nature and organisation of work across Europe, including working time, place of work, use of information and communications technologies (ICTs) (e.g. teleworking, platform work, ICT-based mobile work) and the forms of employment status (EU-OSHA, 2018; McKinsey Global Institute, 2020). The so-called Industry 4.0 relies on further digitalisation and the automation of tasks and integration of ICTs, such as the internet of things (IoT; interconnection between objects and people through communication networks), artificial intelligence (AI), cloud-based systems, collaborative robotics (cobots), additive manufacturing, big data analytics and cyber-physical systems (Neumann et al., 2021). These systems allow new forms of working organisation and new ways of working, such as 'smart factories' and 'online platforms', in which humans, machines and products communicate with each other through both physical and virtual means (EU-OSHA, 2019c).



According to an EU-OSHA foresight study (EU-OSHA, 2018) and continuing research in the area of digitalisation and occupational safety and health (OSH) (EU-OSHA, 2021a, 2021b), digitalisation and new forms of work may be a Janus-like process in 2025, for which it is difficult to predict the relative part of the positive and negative faces. Such revolution may potentially expand productivity and economic growth in Europe, but it may also increase the social and health inequalities in the working population. Likewise, there could be major gains in higher-skilled jobs but also significant losses in medium-skilled jobs. Major changes to the nature of work and the distribution of jobs between sectors are expected, rendering the workforce more diverse and dispersed, with frequently changing jobs and teleworking.

Safety and health at work is everyone's concern. It's good for you. It's good for business.

Roquelaure Y. (EU-OSHA, 2021)

https://osha.europa.eu/sites/default/files/Teleworking_psychosocial_risk_factors_MSDs_implications.pdf

Cancers d'origine professionnelle

- "Cancers qui ne seraient pas survenus en l'absence d'exposition à des facteurs de risque cancérogènes sur les lieux du travail" (M Golberg, 2001)
- Absence de caractéristiques cliniques et cytopathologiques spécifiques
- Origine multifactorielle
 - Relation *probabiliste* avec l'exposition
 - Incidence *différée* par rapport à l'exposition
- Association causale difficile à établir (CIRC)
 - Preuves de mécanismes d'action cancérogène (*suffisantes ou solides/limitées/insuffisantes*)
 - Indications de cancérogénicité chez l'animal
 - Indications de cancérogénicité chez l'homme



Agents Classés par les Monographies du CIRC, Volumes 1–136		N
Groupe 1	Cancérogènes pour l'homme	129
Groupe 2A	Probablement cancérogène pour l'Homme	96
Groupe 2B	Peut-être cancérogènes pour l'Homme	321
Groupe 3	Inclassables	499

Facteurs de risque professionnels de cancer du sein

Facteurs personnels

Age

Facteurs génétiques

Maladies du sein

Facteurs reproductifs

Prise d'hormones exogènes

(Contraceptifs OP, DES, ménopause, ...)

Style de vie

- Surpoids / obésité
- Activité physique (-)
- Consommation alcool (CIRC 1)
- Tabagisme (CIRC 2)
- Alimentation
- Qualité de l'air, ...



Facteurs professionnels

Psychosociaux et organisationnels

- Travail de nuit posté (CIRC 2A)
- Sédentarité au travail (?)

Chimiques

- Pesticides (± Inserm 2021)
 - Organochlorés: dieldrine
 - Organophosphorés: chlorpyrifos
- Oxyde d'éthylène (CIRC 1 -)
- Polychlorobiphényles (CIRC 1)
- Solvants organiques (±)
- Cytostatiques (± Anses 2021)

Physiques

- RX et rayons gamma (CIRC 1)

Fractions de risque de cancer attribuables aux expositions professionnelles aux substances cancérogènes en France (2015)

• Sources de données

- Grandes enquêtes et matrices emplois-expositions
 - SUMER (Dares)
 - Carex
 - Agrican (Inserm)
 - Enquête emploi (Insee)
 - SISERI (IRSN)
 - MEE Matgene

• Estimation prévalence d'exposition

- Population française (Insee, 2015)
- Standardisation sur âge et sexe
- 1965-2005 et 1995-2015

• Fraction de risque attribuable

$$PAF = \frac{P(RR - 1)}{1 + P(RR - 1)}$$

Table 2

Prevalences of exposure (%) by occupational carcinogen over short and long risk exposure periods.

Occupational exposure	Prevalence (%)		Prevalence (%)	
	1995–2015		1965–2005	
	Men	Women	Men	Women
Group 1 agents				
1,3-butadiene	0.19	0.08	0.97	0.22
Acid mists, strong inorganic			2.53	1.02
Aromatic amines			1.94	0.91
Arsenic			1.11	0.12
Asbestos			23.54	2.47
Benzene	1.26	0.04	7.26	0.84
Beryllium and beryllium compounds			0.24	0.09
Bis(chloromethyl)ether			0.03	0.01
Cadmium and cadmium compounds			1.25	0.26
Chromium (vi) compounds			5.51	0.45
Engine exhaust, diesel			6.93	0.53
Ethylene oxide	0.06	0.04	0.37	0.10
Formaldehyde	0.69	1.30	3.69	4.13
Ionizing radiation	0.73	0.60	0.58	0.48
Iron and steel founding			0.81	0.02
Leather dust			0.60	1.30
Lindane	0.57	0.01	1.13	0.04
Nickel compounds			3.87	0.74
Polycyclic aromatic hydrocarbons			4.10	0.62
Painters			6.09	0.14
Polychlorinated biphenyls	0.08	0.01	0.47	0.01
Rubber manufacturing industry			0.81	0.01
Silica dust, crystalline			14.16	0.97
Trichloroethylene	0.30	0.02	7.57	0.97
Wood dust			14.27	0.83
Group 2A agents				
Art glass manufacture			0.40	0.12
Cobalt metal with tungsten carbide			1.81	0.03
Diazinon	0.71	0.02	1.10	0.03
Dichloromethane (methylene chloride)	0.13	0.08	1.15	0.31
Hairdressers			1.67	2.84
Lead compounds, inorganic			5.96	0.73
Malathion	0.76	0.02	1.13	0.03
Shift work involving circadian disruption				6.34
Perchloroethylene			0.34	0.58

Fractions de risque de cancer attribuables aux expositions professionnelles aux substances cancérogènes en France

- 346 000 nouveaux cas de cancer en France en 2015
- Expositions professionnelles (*CIRC 1*): 7905 nouveaux cas de cancer (2,3 %)

Hommes : 7 336 nouveaux cas de cancer (3,9 %)

Femmes: 569 nouveaux cas de cancer (0,4 %)

$$PAF = \frac{P(RR - 1)}{1 + P(RR - 1)}$$

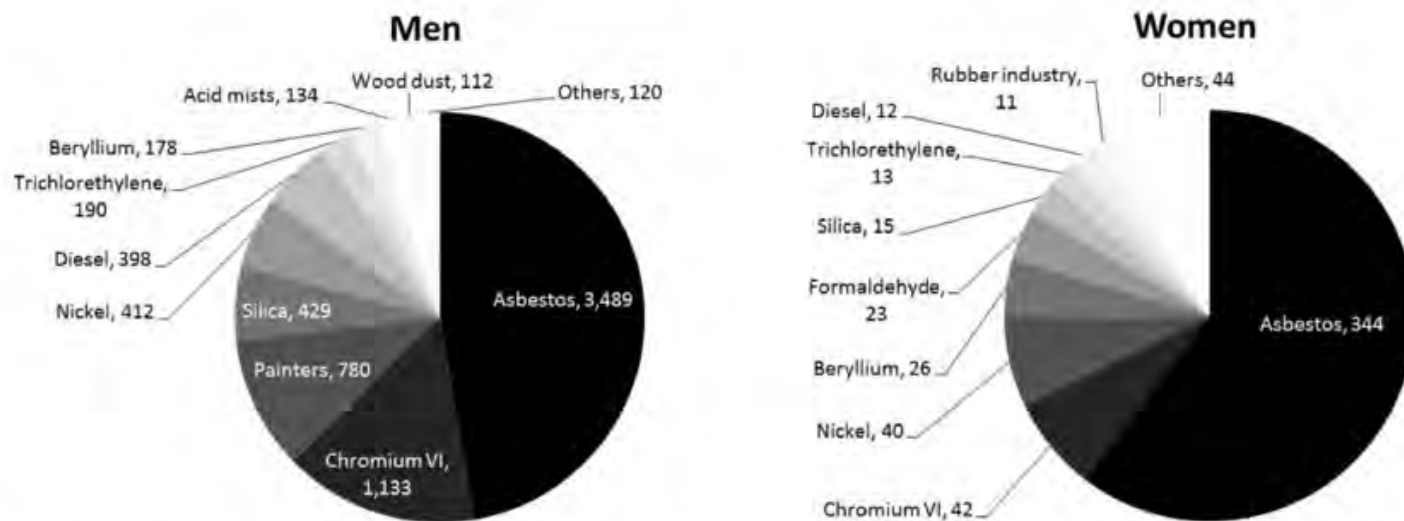


Fig. 1. Agents' contribution to the total number of cancer cases attributable to occupational exposures by sex in France in 2015 (including only agents and cancer sites with sufficient evidence of a causal association in humans).

CIRC 2A: Exposition travail de nuit (femmes) : + 669 cancers du sein

Travail de nuit posté et cancer du sein

• Définition légale (France)

- *Travail de nuit* : « tout travail **entre 21 heures et 6 heures** » (art. L. 3122-29 CT)
- *Travailleur de nuit* : **au moins 3 heures deux fois par semaine (21h-6 h)**
au moins 270 heures sur douze mois consécutifs (art. R. 3122-8 CT)

• Relation cancer du sein et travail posté de nuit chez la femme

- Arguments expérimentaux
- Etudes épidémiologiques en population générale, personnels soignants, navigants,...
- Rapports d'agences scientifiques et sanitaires convergents
 - **Anses (2016)**: « éléments en faveur d'un excès de risque de cancer du sein associé au travail de nuit, avec des éléments de preuve limités » : **effet cancérogène probable**
 - **CIRC (2020)**: **travail de nuit posté probablement cancérogène (groupe 2A)**
 - Preuves mécanistiques solides chez l'animal
 - Preuves expérimentales suffisantes de cancer chez l'animal
 - Preuves limitées de cancer chez l'Homme (qualité des données d'exposition)



<https://www.anses.fr/en/system/files/AP2011SA0088Ra.pdf>

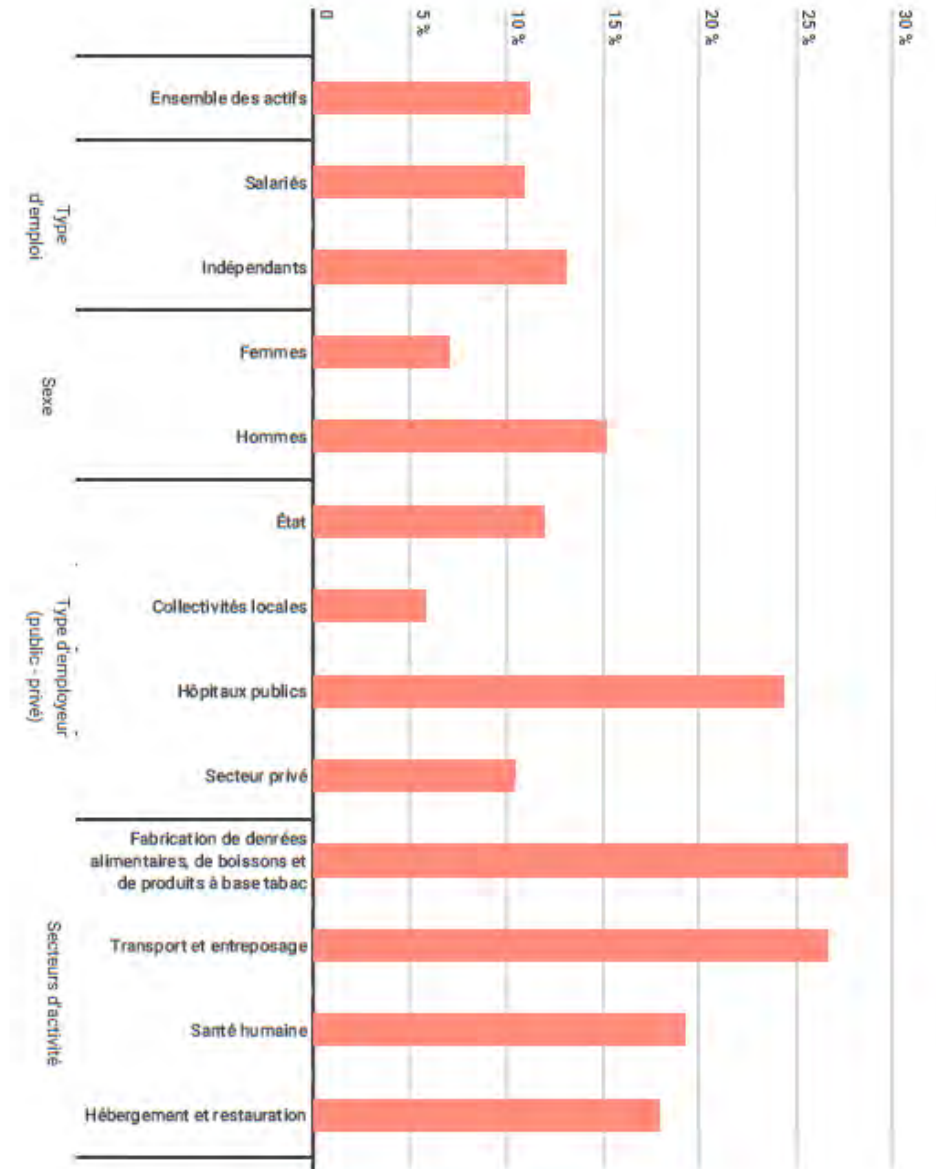


<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Night-Shift-Work-2020>

Travail de nuit en 2023

Enquête emploi 2023 *(Insee, Dares)*

- **11,1 % des actifs français (3,18 millions) travaillent au moins occasionnellement la nuit**
- **Femmes: 7,0 %**
 - Habituellement : 2,6 %
 - Occasionnellement: 4,3 %
- **Hommes: 15,1 %**
 - Habituellement : 5,0 %
 - Occasionnellement: 10,2 %



« Pendant ces semaines-là, avez-vous travaillé la nuit (0h-5h) ? » : 1. Oui, la moitié des heures de travail ou plus ; 2. Oui, moins de la moitié des heures de travail ; 3. Non ».

<https://dares.travail-emploi.gouv.fr/donnees/le-travail-de-nuit>

Travail de nuit posté et cancer du sein : dose - réponse

- **Analyse poolée - 5 études cas - témoins en population** (Cordina-Duverger et al. *Eur J Epid* (2018) 33:369–379)

Travail de nuit (≥ 3 h entre 0 et 5h) : **excès de risque de 12 %** (OR 1,12 [1,00-1,25])

Excès de risque de **26 % chez femmes pré-ménopausées** (OR 1,26 [1,06-1,51])

Relation dose- réponse :

≥ 10 h/nuit	OR 1,36 [1,07-1,74]
≥ 3 nuits/sem	OR 1,80 [1,20-2,71]
≥ 3 nuits/sem x ≥ 10 ans	OR 2,55 [1,03-6,30]

- **Méta-analyse de 10 cohortes et 11 études cas - témoins**

(Moon et al. *BMC Public Health* (2024) 24:2065)

- **RR poolés** (cohortes)

≥ 1 an	RR 1,01 [1,00-1,01]
≥ 10 ans	RR 1,04 [1,01-1,07]
≥ 20 ans	RR 1,09 [1,03-1,15]
≥ 30 ans	RR 1,13 [1,04-1,23]

- **OR poolés** (cas - témoins)

≥ 1 an	OR 1,02 [1,01-1,03]
≥ 10 ans	OR 1,24 [1,11-1,37]
≥ 20 ans	OR 1,52 [1,24-1,88]
≥ 30 ans	OR 1,88 [1,38-2,57]

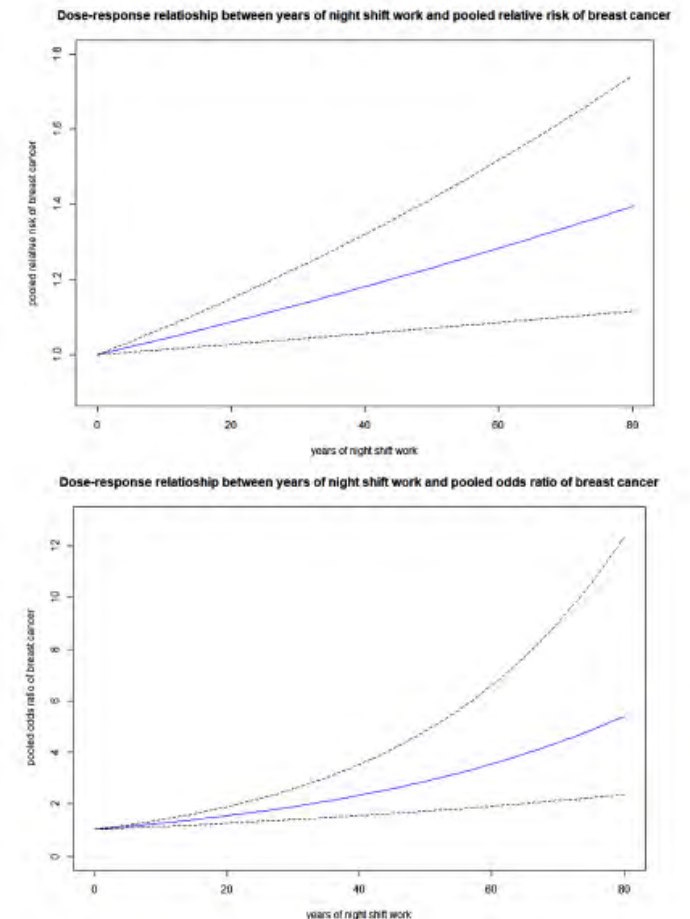


Fig. 3 Dose-response meta-analysis plot for only reliable cohort (upper figure) and case-control studies (lower figure). The blue line is a continuous line of risk estimates along the increasing exposure (years of night shift work). Dashed lines are upper and lower bounds of 95% confidence intervals for risk estimates. Model: two-stage dose-response meta-analysis [9, 10]

Travail sédentaire et cancer du sein

• Comportement sédentaire au travail

- Dépense énergétique faible (< 1,6 METs)
- Posture assise (*Anses 2016*)



- Prévalence \approx 38 % (*Anses, 2022*)

• Effets sur le risque de cancer du sein (?)

- Méta-analyse de Lee *et al.* (2021) : 31 études
- **Excès de risque de 16 %**
 - RR 1,16 [95% CI 1,08-1,23] (31 études)
 - RR 1,20 [95% CI 1,10-1,30] (13 cohortes)
 - RR 1,12 [95% CI 1,02-1,23] (18 cas - témoins)

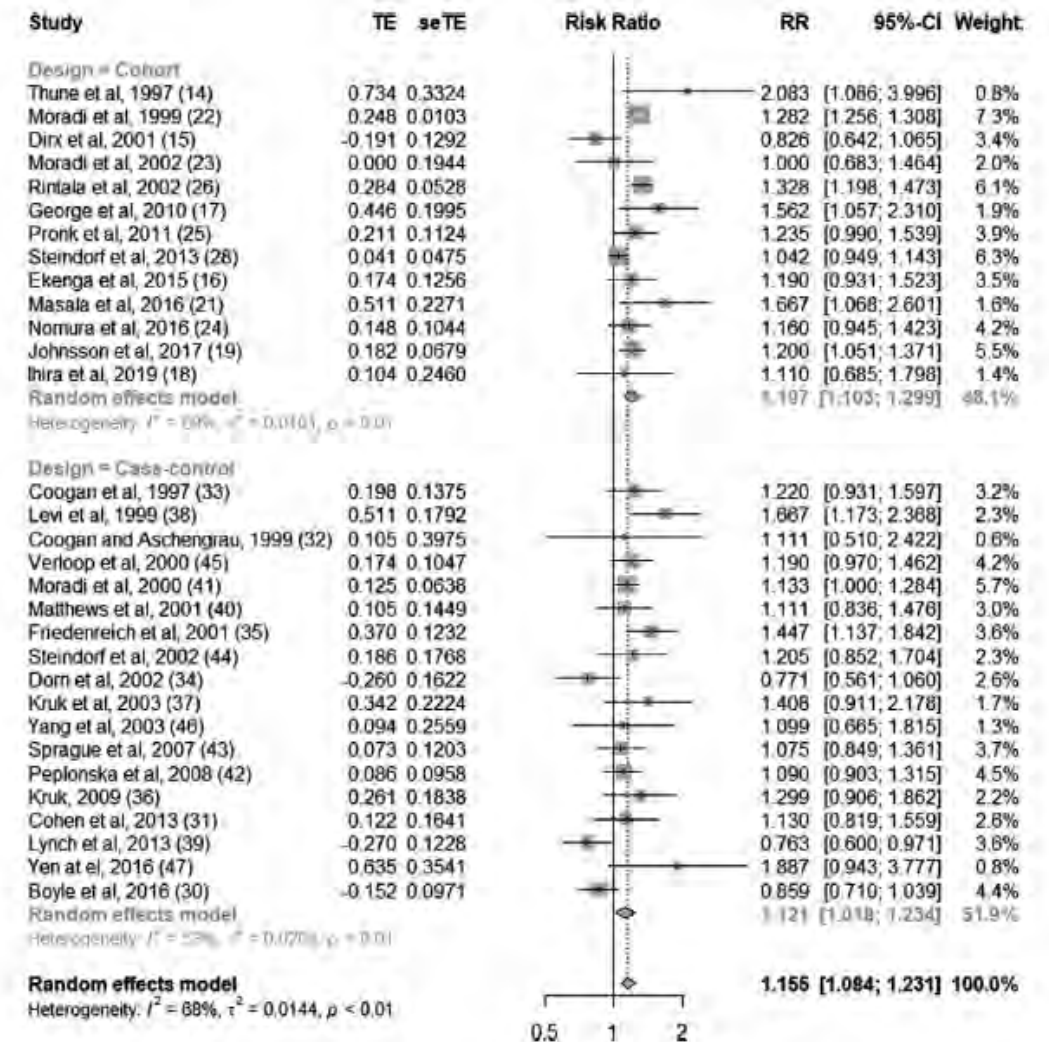


FIGURE 2 Forest plot of risk ratios between sedentary work and breast cancer, divided by study design

Cancers du sein : reconnaissance en maladie professionnelle

Maladie liée au travail

- Environnement de travail et ses caractéristiques contribuent parmi d'autres facteurs de risque au développement d'une maladie multifactorielle (OMS, 1985)



<https://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/listeTableaux.html>

Maladie professionnelle

- **Conséquence directe de l'exposition habituelle** à un risque physique, chimique, biologique, ou des conditions habituelles d'exercice de l'activité professionnelle (Code Sec Soc)
- **Présomption d'imputabilité** si tableau de maladie professionnelle (art L 461-1 Code Sec Soc)
- **Absence de tableau MP pour le cancer du sein**

Cancer de la prostate provoqué par les pesticides

Date de création : Décret du 19 avril 2022 | Dernière mise à jour : -

DÉSIGNATION DES MALADIES	DÉLAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE LIMITATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CETTE MALADIE
Cancer de la prostate	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux exposant habituellement aux pesticides : - lors de la manipulation ou l'emploi de ces produits, par contact ou par inhalation ; - par contact avec les cultures, les surfaces, les animaux traités ou lors de l'entretien des machines destinées à l'application des pesticides ; - lors de leur fabrication, de leur production, de leur stockage et de leur conditionnement ; - lors de la réparation et du nettoyage des équipements de production, de conditionnement et d'application des pesticides ; - lors des opérations de dépollution, de collecte et de gestion des déchets de pesticides.

Le terme "pesticides" se rapporte aux produits à usages agricoles et aux produits destinés à l'entretien des espaces verts (produits phytosanitaires ou produits phytopharmaceutiques) ainsi qu'aux biocides et aux antiparasitaires vétérinaires, qu'ils soient autorisés ou non au moment de la demande.

Reconnaissance en maladie professionnelle « hors –tableau »

- **Cancer du sein indemnisable en maladie professionnelle au Danemark (2007)**

- 1- Travail de nuit ≥ 25 ans et ≥ 1 /sem

- 2- Absence d'autres facteurs de risques (tabac, alcool, "surpoids", génétique)

- **Seule la procédure de reconnaissance « hors-tableau » est envisageable en France**

- 1- Taux d'incapacité permanente partielle prévisible ≥ 25 % (barème)

- 2- Preuve d'un lien direct avec l'activité habituelle

- **Enquête professionnelle: exposition documentée au travail de nuit**

- Absence de seuil d'exposition éligible pour la réparation (≥ 3 nuits/sem $\times \geq 10$ ans, ≥ 20 ans, 25 ans)

- 3- Preuve d'un lien essentiel

- **Dossier médical: absence de facteurs de risque non-professionnels** (prédominants)

- Absence de consensus ou liste de facteurs de risque de cancer éliminant le caractère essentiel

- 4- Procédure de reconnaissance « hors-tableau » (art L461-1 Code Sec Soc;)

- Démarches médico-administratives complexes – Absence de présomption d'imputabilité

- **CPAM** + analyse dossier par **comité régional d'experts** (CRRMP) (régime général)

- **Administration** + analyse dossier par **médecin agréé** (expertise) + avis **Conseil médical** plénier (fonction publique)

- **Centre régional de pathologie professionnelle et environnementale** https://www.anses.fr/fr/system/files/CRPPE_MAJ2024.pdf

Conclusion

- **Demande croissante de reconnaissance des cancers du sein en lien avec le travail posté de nuit et les expositions professionnelles**
- **Peu de cas reconnus en maladie professionnelle malgré possibilité de reconnaissance si exposition forte sans autres facteurs de risque**
- **Prévention intégrée des risques de cancer du sein en milieu de travail**
 - Prévention primaire du risque chimique en milieu de travail
 - Organisation du travail adaptée (*travail posté de nuit, travail sédentaire, ...*)
 - Prévention de certains facteurs de risque de cancer du sein (*alimentation, alcool,...*)

Merci pour votre attention

Travail de nuit et cancer du sein : plausibilité biologique

- Exposition à la lumière la nuit (LAN)
- Effets propres de la mélatonine
- Voies hormonales
 - Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique
 - Œstrogènes
- Désynchronisation circadienne répétée
 - Horloges (centrale et périphériques)
 - Gènes de l'horloge
- Altération du système immunitaire
- Manque de sommeil (régularité, quantité, qualité)
- Mode de vie
 - Alimentation
 - Activité physique
 - Exposition au soleil (vitamine D)
- Variabilité individuelle
 - Chronotypes
 - « Adaptabilité au travail de nuit »

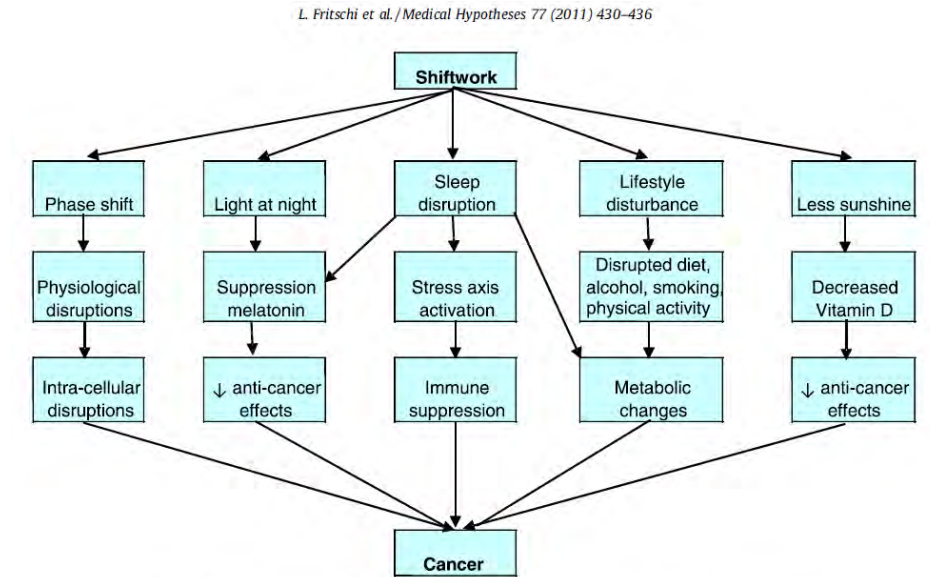
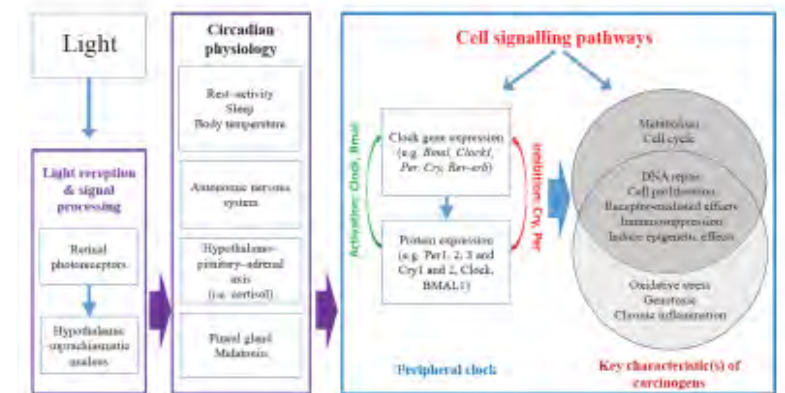


Fig. 1. Theoretical framework of possible mechanisms by which shiftwork might cause breast cancer.

Fig. 1 Effects of light on circadian physiology and key characteristics of carcinogens



Barème indicatif d'invalidité - Code des pensions civiles et militaires

(Décret n° 68-756 du 13.08.1968, modifié par le décret n°2001-99 du 31 janvier 2001- Fonction publique)

I – 7 - TUMEUR MALIGNE DU SEIN

- Après chirurgie :

- tumorectomie sans curage axillaire et sans irradiation du creux axillaire : **0 à 10 %**
- tumorectomie ou mastectomie, avec curage axillaire et/ou irradiation du creux axillaire entraînant un déficit fonctionnel permanent du membre supérieur par lymphoedème associé ou non à une raideur de l'épaule : **15 à 35 %**

Si la patiente présente un lymphoedème volumineux non réductible, notamment s'il s'agit du membre supérieur dominant, le taux doit être majoré en conséquence.

- **Après radiothérapie** : en cas de séquelles neurologiques, l'avis d'un neurologue est souhaitable : **10 à 65 %**

- **Cancer du sein bilatéral** :
En cas de lymphoedème bilatéral : **35 à 50 %**

- **Cancer du sein d'évolution locale ou métastatique** : **60 à 99 %**

Barème indicatif d'invalidité (accidents du travail) – Code de la Sécurité sociale (application de l'article R. 434-32 - Régime général)

- **Sein :**

- Amputation unilatérale 50 % à 20 %
- Amputation bilatérale 60 % à 30 %
- Déformation à apprécier par l'expert, ne pouvant en aucun cas dépasser le taux d'amputation.

<https://legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000028678079/>