

English version following the French version.

TITRE DU PROJET : C3-Nuit - Rôle du travail de nuit et du travail posté dans la survenue de cancers du sein, de la prostate, du colon, de l'endomètre, de l'ovaire et des lymphomes non-Hodgkiniens : étude cas-témoins nichée dans la cohorte Constances

RESPONSABLES : Florence MENEGAUX et Pascal GUENEL, Inserm – Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP) - Equipe Cancer et environnement (Epidémiologie des Cancers, Gènes et Environnement), Villejuif

RESUME

Contexte

En 2007, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le “travail posté entraînant des perturbations du rythme circadien” comme probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez l'animal et limitées chez l'Homme. À ce jour, les arguments en faveur d'une association entre le travail de posté (incluant la nuit) et le risque de cancer apportés par les études épidémiologiques reste limités en raison des résultats contradictoires entre les études, de l'hétérogénéité dans la définition de l'exposition, de la prise en compte insuffisante des cancérigènes professionnels potentiellement associés au travail de nuit, et des autres déterminants de la perturbation du rythme circadien (durée du sommeil, chronotype, polymorphismes génétiques). De plus, la majorité des études ont plus particulièrement étudié le travail de nuit/posté en association avec le risque de cancer du sein dans des groupes professionnels spécifiques comme les infirmières. Néanmoins, quelques études épidémiologiques, ainsi que les mécanismes expliquant les effets cancérigènes de la perturbation du rythme circadien, indiquent que le travail de nuit pourrait augmenter le risque d'autres sites de cancer.

Objectifs

L'objectif du projet C3-Nuit est d'étudier le rôle de la nuit ou travail posté dans les cancers du sein, de la prostate, de l'endomètre, de l'ovaire, du côlon-rectum et dans les lymphomes non Hodgkiniens (LNH). Nous nous intéresserons également aux habitudes de sommeil, au chronotype et aux polymorphismes des gènes de l'horloge comme facteurs individuels pouvant influencer le rythme circadien. Enfin, nous étudierons les interactions possibles entre le travail de nuit, les habitudes de sommeil, le chronotype et les gènes de l'horloge dans le risque de survenue des cancers d'intérêt.

Méthodes

Nous souhaitons réaliser une étude de type cas-témoins nichée dans la cohorte CONSTANCES, cohorte épidémiologique en population générale qui sera constituée à terme d'un échantillon de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans au recrutement dans la cohorte. Les participants remplissent un questionnaire détaillé à l'inclusion et un questionnaire auto-administré annuel au cours du suivi.

Les cas seront tous les participants déclarant un nouveau cancer du sein, de la prostate, du CCR, de l'endomètre, de l'ovaire ou un LNH diagnostiqué au cours du suivi de 2013 à Juin 2019. Tous les cas incidents identifiés dans les questionnaires annuels de suivi seront inclus a priori. Sur la base des taux d'incidence du cancer par sexe et par âge pour la France et sur le nombre de participants inclus dans la cohorte, et en supposant un taux de réponse de 80%, nous avons estimé que 1500 cas de cancer

seront inclus dans l'étude sur une période de 3 ans (450 sein, 520 prostate, 290 CCR, 60 endomètre, 40 ovaire et 180 LNH).

Les témoins seront tirés au sort selon le principe d'échantillonnage par densité d'incidence (incidence density sampling) et appariés aux cas sur l'âge (tranches de 5 ans), le sexe et le département de résidence à l'inclusion. Deux témoins par cas au minimum seront sélectionnés pour un total de 3000 témoins environ.

Pour chacun des emplois occupés au cours de la vie professionnelle, les données recueillies pour la présente étude comporteront : d'une part les informations de base obtenues pour chaque participant de la cohorte CONSTANCES (questionnaires d'inclusion et annuels de suivi), et d'autre part les données issues du questionnaire spécifique de l'étude C3-Nuit qui comprendra des informations détaillées sur les horaires de travail de nuit, le travail posté, le type de rotation, le nombre de nuits par semaine ou par mois, le nombre de nuits consécutives, etc. permettant d'apprécier les perturbations du rythme circadien engendré par les horaires de travail. Ce questionnaire sera administré par téléphone par système CATI (Computer Assisted Telephonic Interview). Des informations sur les caractéristiques du sommeil et le chronotype des individus seront également obtenues. L'exposition à d'autres cancérogènes professionnels sera évaluée notamment par l'intermédiaire de matrices emploi-exposition. Enfin, un prélèvement de salive sera obtenu pour les cas et les témoins afin de constituer une banque d'ADN destinée au génotypage des polymorphismes des gènes de l'horloge.

Perspectives

Le rôle de la perturbation du rythme circadien dans l'étiologie du cancer, basé sur des mécanismes biologiques plausibles, est un domaine de recherche récent dont l'intérêt est croissant pour l'ensemble des cancers depuis la publication de la Monographie du CIRC en 2007. Ce projet permettra d'étudier le risque de plusieurs cancers d'intérêt dans une grande cohorte de population et d'appréhender le travail de nuit mesuré de façon fiable et reproductible chez des sujets exerçant dans une grande variété de secteurs d'activité. La prévalence croissante du travail de nuit / posté dans la population française font de ce projet un projet important en terme de santé publique.

TITRE DU PROJET : C3-Nuit - Night shift work and risk of cancer of the breast, prostate, colon, endometrium, ovary and non-Hodgkin's Lymphoma: a case-control study nested within the CONSTANCES cohort

RESPONSABLES : Florence Menegaux et Pascal Guénel, Inserm (French National Institute of Health and Medical Research) – Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP) - Cancer and Environment Team, Villejuif

SUMMARY

Background

In 2007, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified “shift work that involves circadian disruption” as probably carcinogenic to humans (group 2A), based on sufficient evidence in experimental animal models and limited evidence in humans. To date, the evidence of an association between shift work (including night) and cancer risk provided by epidemiological studies remains limited due to inconsistent results across studies, heterogeneity in exposure definition, insufficient consideration of other occupational carcinogens possibly associated with night work and of the other determinants of circadian disruption (sleep duration, chronotype, genetic polymorphisms). In addition, the majority of studies have focused on breast cancer risk in specific occupational groups, in particular nurses. Nevertheless, some epidemiological studies, as well as mechanisms explaining the carcinogenic effects of circadian disruption, suggest that night shift work may increase the risk of cancer at other sites.

Objectives

The aim of the C3-Nuit project is to investigate the role of night or shift work in cancers of the breast, prostate, endometrium, ovary, colon-rectum and in non-Hodgkin’s lymphoma (NHL), using data from a large population-based prospective cohort study having a wide range of occupational groups with a diversity of night work schedules. We will also assess sleep patterns and chronotype as co-determinants of circadian rhythm and sleep-wake schedules. We will also study the role of genetic polymorphisms (SNPs) in genes controlling the circadian rhythm (‘clock genes’) and explore possible interactions between night shift work, sleep patterns, chronotype and clock genes in cancer occurrence.

Methods

We plan to carry out a case-control study nested within the CONSTANCES cohort. This general population cohort will ultimately include 200,000 adults aged 18-69 years at baseline, randomly selected from the French health insurance system, who attended a health screening center in 17 French departments. Participants fill out a baseline questionnaire and an annual self-administered questionnaire during follow-up.

The case group will include all participants declaring a new cancer of the breast, prostate, colon-rectum, endometrium, ovary or NHL diagnosed during follow-up from 2013 to June 2019. All incident cases identified from the annual questionnaire will be histologically confirmed. Based on the sex- and age-specific cancer incidence rates for France and on the numbers of participants included in the cohort, and assuming a 80% response rate, we estimated that 1500 cases of cancer will be included in the study (450 breast, 520 prostate, 290 colo-rectal, 60 endometrial, 40 ovarian cancers and 180 NHL).

Controls, individually matched to the cases on age, sex and department of residence, will be selected among cohort participants free of cancer at the time of selection using incidence density sampling. A minimum of two controls per case will be selected. Approximately 3000 controls will be included in the study.

Information on the established risk factors for the cancers of interest and occupational histories of the C3-Nuit study subjects will be retrieved from the baseline and follow-up questionnaires of the CONSTANCES cohort. Detailed information on night work schedules, shift work, rotating shift system, number of nights per month, number of consecutive nights, etc. for each job held during the entire work history will be obtained for the cases and the controls using a Computer Assisted Telephonic Interview (CATI). Data on sleep characteristics and chronotype of the individuals will be indicated. Exposure to occupational carcinogens will also be assessed using job exposure matrices. A saliva sample will be obtained for cases and controls in order to collect DNA samples that will be used for genotyping polymorphisms of clock genes.

Perspectives

The assumption that non-day shift work may increase the risk of cancer is of increasing scientific interest. It is based on plausible biological mechanisms and on sufficient evidence in experimental animals, but human data has been inconclusive. The present project will fill important gaps by investigating 6 cancer sites using a common definition of night work, refined methods of exposure assessment, and measures of covariates influencing circadian rhythm. The results will be important in the context of increasing prevalence of night work and growing concern on its potential carcinogenic effects.