



HAL
open science

**Titre de la thèse: Perturbation du rythme circadien et
risque de cancer de la prostate: rôle du travail de nuit,
des gènes circadiens et de leurs interactions**

Meyomo Wendeu-Foyet

► **To cite this version:**

Meyomo Wendeu-Foyet. Titre de la thèse: Perturbation du rythme circadien et risque de cancer de la prostate: rôle du travail de nuit, des gènes circadiens et de leurs interactions. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2018. Français. NNT: 2018SACLS591 . tel-02420530

HAL Id: tel-02420530

<https://theses.hal.science/tel-02420530>

Submitted on 20 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Perturbation du rythme circadien et risque de cancer de la prostate : rôle du travail de nuit, des gènes circadiens et leurs interactions

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
Préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°570 Santé Publique EDSP
Spécialité de doctorat : Santé publique – Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 19 décembre 2018, par

Méyomo Gaëlle Christelle WENDEU-FOYET

Composition du Jury :

Madame Marie-Elise PARENT Professeur, INRS–Institut Armand-Frappier	Rapporteur
Monsieur Babak KHOSHNOOD Directeur de recherche, Université Paris Descartes (INSERM U1153)	Rapporteur
Madame Danièle LUCE Directrice de recherche, Université de Rennes	Examinatrice
Madame Ghislaine SCELO Chercheur, CIRC, Lyon	Examinatrice
Monsieur Jean BOUYER Directeur de recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018)	Président du jury
Madame Florence MENEGAUX Chargée de recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018)	Directrice de thèse

Titre : Perturbation du rythme circadien et risque de cancer de la prostate : rôle du travail de nuit, des gènes circadiens et leurs interactions

Mots clés : Epidémiologie, cancer de la prostate, travail de nuit, chronotype, gènes circadiens, interactions, étude cas-témoins

Résumé : En 2007, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le "travail de nuit entraînant une perturbation du rythme circadien" comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez l'animal mais limitées chez l'Homme. A ce jour, peu d'études se sont intéressées au rôle du travail de nuit et des gènes de l'horloge dans la survenue du cancer de la prostate. Dans ce contexte, nous avons étudié le rôle du travail de nuit, des gènes circadiens ainsi que leurs interactions dans le risque de cancer de la prostate, à partir des données d'EPICAP, étude cas-témoins réalisée en population générale), incluant 819 cas et 879 témoins. Un questionnaire standardisé a permis de recueillir des informations détaillées sur le travail de nuit, qu'il soit fixe ou rotatif. La réalisation d'un prélèvement biologique a permis un génotypage de l'ADN pour l'étude des gènes de l'horloge. Globalement, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le travail de nuit et le cancer de la prostate quelle que soit l'agressivité du cancer de la prostate, alors que nous avons observé une augmentation du risque chez les hommes ayant un chronotype du soir. Une durée d'exposition d'au moins 20 ans au travail de nuit fixe était associée au cancer

de la prostate agressif et de manière plus prononcée en combinaison avec des nuits de longue durée (en moyenne de plus de 10 heures par nuit) ou avec un nombre maximal de nuits consécutives supérieur à 6. Nous avons observé une association significative avec le cancer de la prostate pour les gènes *NPAS2* et *PER1*, alors que seul le gène *RORA* était significatif pour les cancers agressifs. L'analyse de l'interaction entre les gènes de l'horloge et le travail de nuit dans le risque de survenue de cancer de la prostate a révélé des interactions significatives avec les gènes *RBX1*, *CRY1*, *NPAS2* et *PRKAG2*. Les résultats de notre étude renforcent l'hypothèse d'un lien entre le travail de nuit en tant que facteur de perturbation du rythme circadien et le risque de cancer de la prostate et fournissent également des arguments en faveur d'un lien potentiel avec les variants des gènes de l'horloge. Ces résultats, pourraient contribuer à l'identification de nouveaux facteurs de risque modifiables pour le cancer de la prostate pouvant être accessibles à la prévention. Des recherches plus approfondies aideront à mieux cerner les mécanismes biologiques impliquant les gènes circadiens dans le développement du cancer de la prostate ainsi que leurs interactions avec le travail de nuit.

Title : Disruption of circadian rhythm and risk of prostate cancer: the role of night work, circadian genes and their interactions

Keyword : Epidemiology, prostate cancer, night work, chronotype, circadian genes, interactions, case-control study

Abstract: In 2007, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified "shift work that involves circadian disruption" as probably carcinogenic to humans (Group 2A) on the basis of sufficient evidence in animals but limited evidence in humans. To date, few studies have focused on the role of night work and clock genes in prostate cancer occurrence. In this context, we studied the role of night work, circadian genes and their interactions in prostate cancer risk, using data from EPICAP, a population-based case-control study, including 819 cases and 879 controls. A standardized questionnaire was used to collect detailed information on both fixed and rotating night work. Biological samples were also collected for DNA genotyping and for prostate cancer-clock genes association studies. Overall, we did not find an association between night work and prostate cancer whatever the disease aggressiveness, while we observed an increased risk in men with an evening chronotype. At least 20 years of exposure to fixed night work was associated with

aggressive prostate cancer and this was stronger in combination with long nights (on average more than 10 hours per night shift) or more than 6 consecutive night shifts. We observed a significant association with prostate cancer for the clock genes *NPAS2* and *PER1*, while only *RORA* was significant for aggressive cancers. We found significant interaction between clock genes and night work in the risk of prostate cancer for *RBX1*, *CRY1*, *NPAS2* and *PRKAG2*. Our results provide support for the hypothesis that night work disrupting circadian rhythm could be associated with prostate cancer and they also provide new evidence of a potential link between clock genes variants and prostate cancer. These results may particularly contribute to the identification of new prostate cancer risk factors that could be modifiable and amenable for prevention. Further studies are warranted to better understand the biological mechanisms involving circadian genes in the development of prostate cancer and their interactions with night work.

TABLE DES MATIÈRES

Contenu

UNITE D'ACCUEIL	5
FINANCEMENT	5
REMERCIEMENTS	6
VALORISATION SCIENTIFIQUE	8
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES	14
ABBREVIATIONS	15
PARTIE 1 : INTRODUCTION GENERALE	16
1. DEFINITION ET PRESENTATION CLINIQUE	17
1.1. Anatomie et physiologie	17
1.2. Signes cliniques, dépistage et diagnostic.....	19
1.3. Classifications clinique (stades) et histologique (grades) du cancer de la prostate..	19
2. INCIDENCE, MORTALITE, EVOLUTION	22
2.1. Incidence	22
2.2. Mortalité	24
3. FACTEURS DE RISQUE ETABLIS ET SUSPECTES DU CANCER DE LA PROSTATE	26
3.1. Facteurs de risque établis	26
3.2. Facteurs de risque suspectés	28
4. PERTURBATION DU RYTHME CIRCADIEN ET CANCER	33
4.1. Définition du rythme circadien	33
4.2. Définition et prévalence du travail de nuit ou en horaires décalés	36
4.3. Travail de nuit et cancers	39
4.4. Gènes circadiens, interactions avec le travail de nuit et risque de cancer	54
4.5. Interaction travail de nuit *gènes de l'horloge et cancer.....	61
5. OBJECTIFS DE LA THESE	63
PARTIE 2 : PRESENTATION DE L'ETUDE EPICAP	64
1. ECHANTILLONNAGE	65
2. RECUEIL DE DONNEES	67
2.1. Questionnaire	67
2.2. Mesures anthropométriques	67
2.3. Données biologiques.....	67
2.4. Données médicales pour les cas	67

3. VARIABLES D'INTERET	68
3.1. Age	68
3.2. Origine ethnique	68
3.3. Antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1 ^{er} degré.....	68
3.4. Niveau d'éducation	69
3.5. Indice de masse corporelle (IMC)	69
3.6. Consommation de tabac	69
3.7. Consommation d'alcool	69
3.8. Activité physique.....	69
3.9. Caractéristiques cliniques des cas	70
3.10. Chronotype	70
3.11. Les habitudes de sommeil.....	71
4. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE	71
4.1. Description des cas	71
4.2. Comparaison entre les cas et les témoins	72
PARTIE 3 : TRAVAIL DE NUIT ET CANCER DE LA PROSTATE	74
1. INTRODUCTION.....	75
2. MATERIEL ET METHODES	76
2.1. Population d'étude	76
2.2. Données	76
2.3. Evaluation des expositions.....	77
2.4. Variables d'intérêt de l'étude	78
2.5. Analyses statistiques.....	83
3. RESULTATS	85
3.1. Comparaison des caractéristiques des travailleurs de nuit et des non-travailleurs de nuit dans la population témoins	85
3.2. Association entre travail de nuit et cancer de la prostate.....	87
3.3. Association entre travail de nuit et risque de cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur.....	107
3.4. Association entre travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur le chronotype des sujets.....	125
3.5. Association entre travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur la durée de sommeil.....	129
3.6. Analyses de sensibilité	133
4. DISCUSSION.....	137
4.1. Synthèse des principaux résultats	137
4.2. Comparaison de nos résultats avec la littérature	138
4.3. Forces et limites de l'étude.....	142

PARTIE 4 : GENES CIRCADIEUS, INTERACTIONS AVEC LE TRAVAIL DE NUIT ET CANCER DE LA PROSTATE	146
1. INTRODUCTION.....	147
2. MATERIEL ET METHODES	148
2.1. Recueil et traitement des données de prélèvements sanguins et / ou salivaires...	148
2.2. Contrôle de la qualité des données de génotypage	149
2.3. Puissance statistique de l'étude	156
2.4. Analyses statistiques.....	159
3. RESULTATS	163
3.1. Description de l'échantillon génotypé.....	163
3.2. Etude de l'association entre gènes circadiens et risque de cancer de la prostate..	165
3.3. Association entre gènes circadiens et cancer de la prostate : interaction avec le travail de nuit	168
4. DISCUSSION	177
4.1. Synthèse des principaux résultats d'association entre gènes circadiens et risque de cancer de la prostate	177
4.2. Comparaison des résultats avec la littérature	177
4.3. Synthèse des principaux résultats d'interaction entre gènes circadiens et travail de nuit dans le risque de cancer de la prostate.....	181
4.4. Comparaison des résultats avec la littérature	181
4.5. Forces et limites de l'étude.....	182
PARTIE 5 : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	184
ANNEXES.....	219

UNITE D'ACCUEIL

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'équipe « Cancer, gènes et environnement » du Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), INSERM U1018.

FINANCEMENT

La réalisation de ce travail de thèse a été soutenue par le financement de l'Université Paris-Sud, dans le cadre d'un contrat doctoral et d'une mission d'enseignement à l'Université.

REMERCIEMENTS

A mon Président de Jury, Monsieur le Directeur Jean BOUYER

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous passez au service des étudiants de l'Ecole Doctorale de Santé Publique, pour nous écouter et nous soutenir dans ce parcours. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A ma Directrice de Thèse, Madame le Docteur Florence MENEGAUX

Je te remercie sincèrement de m'avoir donné l'opportunité d'effectuer cette thèse. Merci infiniment pour la qualité remarquable de ton encadrement, pour ta disponibilité, ton écoute et ta patience ainsi que la richesse de nos échanges qui m'ont fait profiter de tes connaissances et de ton savoir-faire. Je te remercie également pour les différents congrès internationaux auxquels tu m'as donnée l'opportunité de participer au cours cette thèse afin d'y valoriser nos travaux, ce fut des expériences riches et très porteuses. Reçois ma sincère gratitude.

A Madame le Professeur Marie-Elise PARENT

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A Monsieur le Directeur Babak KHOSHNOOD

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A Monsieur Pascal GUENEL, directeur de l'équipe « Cancer, Gènes et Environnement »

Je te remercie de m'avoir accueillie au sein de cette dynamique et chaleureuse équipe où j'ai eu beaucoup de joie et de plaisir à évoluer au cours de ces années.

A mes collègues de l'équipe « Cancer, Gènes et Environnement »

MERCI du fond du cœur Marie Sanchez pour notre belle collaboration, ton écoute, ta disponibilité et tout ce que tu as mis en œuvre pour me faciliter la prise en main des données de l'étude EPICAP : merci Marie, tu es une personne formidable ! Je te dis également un immense MERCI Thérèse Truong pour ton écoute, tes précieux conseils génétiques et je te suis particulièrement reconnaissante pour ta remarquable contribution à

mes travaux, en l'occurrence pour le temps consacré au deuxième article et au manuscrit de thèse : de tout cœur MERCI Thérèse. A mon 'fofo' Yves Koudou, je te dis un grand MERCI pour tes conseils, nos échanges de qualité sur la génétique et ton accompagnement sur le volet génétique de mes travaux : akpé kaka loo, akpé manvô. A mon collègue de bureau Takiy, MERCI d'avoir été là dans mes moments gris, merci pour ta simplicité et ton grand cœur, pour nos nombreuses discussions scientifiques et extra-scientifiques et surtout pour les moments de fou-rire qui font du bien ! Tu es vraiment une personne exceptionnelle cher collègue. A Emilie et Soumaya un MERCI spécial pour votre bel accueil et vos précieuses attentions. MERCI Corinne pour ta patience à m'accompagner dans les démarches administratives ! A tous les autres collègues, actuels et anciens de l'équipe, je dis également un immense MERCI pour avoir contribué d'une manière ou d'une autre à la réussite de cette aventure ! MERCI à tous mes collègues doctorants de l'asso DOC-SP pour les beaux moments partagés, un MERCI spécial à Nasser pour nos fabuleuses discussions business et nos moments de rigolade.

A mes parents,

Je vous dis un immense MERCI pour vos sacrifices, votre soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru, pour vos prières et votre présence dans les moments qui comptent pour moi : cela n'a pas de prix et je ne vous dirai jamais assez MERCI de m'avoir toujours portée, épaulée et encouragée à ne jamais baisser les bras et à persévérer quoiqu'il arrive. Merci spécialement à toi ma mamounette chérie pour le modèle que tu es et pour tout ce que tu as sacrifié pour nous, je suis heureuse et fière de suivre tes pas et je continue de croire avec toi que le meilleur est devant, alors on lâche rien !

Aux anges qui m'ont portée durant cette belle et inoubliable aventure,

A vous mes très chères sœurs et amies de la Cana-Team, un MERCI infini pour tout l'amour dont vous m'inondez et la puissance de vos prières, j'y puise au quotidien force et courage pour soulever des montagnes ! Merci d'exister. A vous mes sisters d'amour Sibille, Laetitia, Migwelle, Justina et à mes tatas et tontons chéris Virginie, Léa, Maguy, Chantal, Maximilienne, Albert et Alban je dis également un immense MERCI pour votre présence, votre soutien, vos paroles d'encouragement, vos prières, vos conseils si chers à mon cœur.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais que je n'oublie pas, je dis un GRAND MERCI.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

Publications

Wendeu-Foyet MG, & Menegaux F. Circadian Disruption and Prostate Cancer Risk: An Updated Review of Epidemiological Evidences. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2017 2017 Jul; 26(7):985-991.

Wendeu-Foyet, M. G., V. Bayon, S. Cenee, B. Tretarre, X. Rebillard, G. Cancel-Tassin, O. Cussenot, P. J. Lamy, B. Faraut, S. Ben Khedher, D. Leger and F. Menegaux (2018). "Night work and prostate cancer risk: results from the EPICAP Study." *Occup Environ Med* 75(8): 573-581.

Wendeu-Foyet MG, Koudou Y, Cénée S, Trétarre B, Rébillard X, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Lamy PJ, Mulot C, Laurent-Puig P, Truong T, Menegaux F. Variations in circadian genes and risk of prostate cancer: findings from the EPICAP Study (accepté).

Communications orales

Wendeu-Foyet MG, Koudou Y, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Truong T, Menegaux F. Circadian Genes and Prostate Cancer Results from the PRACTICAL Consortium studies (PRACTICAL Consortium meeting), 14-15 Mai 2018, Stockholm.

Wendeu-Foyet MG, Cénée S, BenKheder S, Rébillard X, Trétarre B, Bayon V, Léger D, Sanchez M, Menegaux F. Night Shift Work and Prostate Cancer Risk: results from the EPICAP study. EPICOH congress (Epidemiology in Occupational Health Conference), 28-31 Août 2017, Edinburg.

Wendeu-Foyet MG, Sanchez M, Cénée S, BenKhedher S, Rébillard X, Trétarre B, Lamy PJ, Bayon V, Faraut B, Léger D, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Mulot C, Laurent-Puig P, Truong T, Menegaux F. Perturbation du rythme circadien et risque de cancer de la prostate : rôle du travail de nuit, des gènes circadiens et de leurs interactions (PROJET EPICAP-CHRONO), IRESP, 13 Juin 2017, Paris.

Communications affichées

Wendeu-Foyet MG, Koudou Y, Cénée S, Trétarre B, Rébillard X, Cancel-Tassin G, Cussenot O, Lamy PJ, Bayon V, Léger D, BenKheder S, Mulot C, Laurent-Puig P, Truong T, Menegaux F. Circadian genes and prostate cancer risk: results from the EPICAP Study. EUROEPI2018 (European Congress of Epidemiology), 4-6 Juillet 2018, Lyon.

Wendeu-Foyet MG, Cénée S, Rébillard X, Trétarre B, Léger D, Sanchez M, Menegaux F. Night Shift Work and Prostate Cancer Risk : the EPICAP Study. EPICOH congress (Epidemiology in Occupational Health Conference), 5-7 Septembre 2016, Barcelone.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence du travail de nuit en France de 1991 à 2012	36
Tableau 2 : Prévalence du travail de nuit et posté en France en 2010	36
Tableau 3 : Description des études de cohorte sur l'association entre l'exposition au travail de nuit et le risque de survenue de cancer de la prostate	43
Tableau 4 : Description des études cas-témoins sur l'association entre l'exposition au travail de nuit et le risque de survenue de cancer de la prostate	47
Tableau 5 : Description des méta-analyses sur l'association entre l'exposition au travail de nuit et le risque de survenue de cancer de la prostate	49
Tableau 6 : résumé des études individuelles et méta-analyses sur l'association entre les gènes circadiens et le risque de survenue de cancer de la prostate	57
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des cas au diagnostic	70
Tableau 8 : comparaison des cas et des témoins pour les caractéristiques sociodémographiques, liées au mode de vie et individuelles.....	71
Tableau 9 : Caractéristiques des témoins selon qu'ils travaillaient de nuit ou non.....	84
Tableau 10 : Associations entre travail de nuit et cancer de la prostate selon le type de nuit	86
Tableau 11 : Associations entre travail de nuit fixe ou rotatif et cancer de la prostate selon le type de nuit	87
Tableau 12 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate.....	88
Tableau 13 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif	89
Tableau 14 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et.....	90
Tableau 15 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif	91
Tableau 16 : Associations entre « durée du travail de nuit combinée avec le nombre total de nuits » et cancer de la prostate.....	92
Tableau 17 : Associations entre « durée du travail de nuit fixe et du travail de nuit rotatif combinée avec le nombre total de nuits » et cancer de la prostate	93
Tableau 18 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec le nombre moyen de nuits par semaine » et cancer de la prostate.....	94
Tableau 19 : Associations entre « durée totale du travail de nuit fixe et du travail de nuit rotatif combinée avec le nombre moyen de nuits par semaine » et cancer de la prostate	95
Tableau 20 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec le nombre de nuits consécutives » et cancer de la prostate	96

Tableau 21 : Associations entre « durée totale du travail de nuit fixe ou du travail de nuit rotatif combinée avec le nombre de nuits consécutives » et cancer de la prostate	97
Tableau 22 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec la durée du poste de nuit » et cancer de la prostate	98
Tableau 23 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec la durée du poste de nuit » et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe ou rotatif	99
Tableau 24 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec le délai depuis l'arrêt du travail de nuit » et cancer de la prostate	100
Tableau 25 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec le délai depuis l'arrêt du travail de nuit » et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe ou rotatif	101
Tableau 26 : Associations entre durée moyenne du poste de nuit combinée aux indicateurs de fréquence et cancer de la prostate	102
Tableau 27 : Associations entre durée moyenne du poste de nuit combinée aux autres indicateurs de fréquence et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe ou rotatif	103
Tableau 28 : Association entre les indicateurs spécifiques au travail de nuit rotatif et cancer de la prostate	104
Tableau 29 : Associations entre travail de nuit (Oui vs Non), Types d'horaires de nuit et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur	106
Tableau 30 : Associations entre travail de nuit (Oui vs Non) et type de nuit et le cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur séparément pour le travail de nuit fixe et rotatif	107
Tableau 31 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur	109
Tableau 32 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate, selon l'agressivité de la tumeur, séparément pour le travail de nuit fixe et rotatif	110
Tableau 33 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur	112
Tableau 34 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur, séparément pour le travail de nuit fixe et rotatif	113
Tableau 35 : Associations entre durée totale du travail de nuit combinée aux indicateurs de fréquence et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur	115
Tableau 36 : Associations entre durée du travail de nuit combinée aux indicateurs de fréquence et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif	116

Tableau 37 : Associations entre durée totale du travail de nuit combinée aux autres indicateurs de durée et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur.....	117
Tableau 38 : Associations entre durée totale du travail de nuit combinée avec les autres indicateurs de durée et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif.....	118
Tableau 39 : Associations entre durée du poste de nuit combinée avec les indicateurs de fréquence et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur.....	120
Tableau 40 : Associations entre durée du poste de nuit combinée aux indicateurs de fréquence et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif	121
Tableau 41 : Associations entre indicateurs spécifiques au travail de nuit rotatif et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur.....	122
Tableau 42 : Associations entre travail de nuit (Oui vs Non) et Types d'horaires de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur le chronotype	124
Tableau 43 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur le chronotype	125
Tableau 44 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur le chronotype.....	126
Tableau 45 : Associations entre Travail de nuit (Oui vs Non) et Types d'horaires de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur la durée moyenne de sommeil par nuit	128
Tableau 46 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur la durée moyenne de sommeil par nuit.....	129
Tableau 47 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur la durée moyenne de sommeil par nuit.....	130
Tableau 48 : Description des résultats déclarés au dépistage du cancer par dosage du PSA ou par toucher rectal chez les témoins	131
Tableau 49 : Associations entre indicateurs de travail de nuit et cancer de la prostate en considérant les témoins qui ont déclaré un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate	133
Tableau 50 : Associations entre indicateurs de travail de nuit et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe et pour le travail de nuit rotatif en considérant les témoins qui ont déclaré un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate	134
Tableau 51 : Description des 31 gènes circadiens sélectionnés.....	153
Tableau 52 : Puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence des ORs de 1,1 à 2,5 avec $\alpha = 0.05$ pour l'effet propre des SNPs dans la population EPICAP génotypée	155

Tableau 53 : Puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence des ORs de 1,1 à 3 avec $\alpha = 0.05$ pour l'interaction entre SNPs circadiens et travail de nuit dans le risque de survenue de cancer de la prostate au sein de la Population EPICAP génotypée	156
Tableau 54 : Description de l'échantillon des 1515 sujets génotypés	162
Tableau 55 : P-valeurs d'association entre gènes circadiens et risque de cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur	164
Tableau 56: Variants des gènes <i>NPAS2</i> et <i>PER1</i> significativement associés au risque de cancer de la prostate ($p < 0,05$) en tenant également compte de l'agressivité de la tumeur	165
Tableau 57 : P-valeurs d'interaction et de stratification entre gènes circadiens et nombre total de nuits dans le risque de survenue de cancer de la prostate.....	167
Tableau 58 : Variants du gène <i>RBX1</i> significativement associés au risque de cancer de la prostate ($p < 0,05$) chez les sujets ayant cumulé durant leur carrière professionnelle moins de 1314 nuits.....	168
Tableau 59 : P-valeurs d'interaction et de stratification entre gènes circadiens et nombre moyen de nuits effectués par semaine dans le risque de survenue de cancer de la prostate	170
Tableau 60 : Variants des gènes <i>CRY1</i> et <i>NPAS2</i> significativement associés au risque de cancer de la prostate ($p < 0,05$) chez les sujets ayant fait en moyenne plus de 3 nuits par semaine durant leur carrière professionnelle	171
Tableau 61 : P-valeurs d'interaction et de stratification entre gènes circadiens et l'exposition à des postes matinaux (début avant 6 heures du matin) dans le risque de survenue de cancer de la prostate	173
Tableau 62 : Variants des gènes <i>PRKAG1</i> et <i>PRKAG2</i> significativement associés au risque de cancer de la prostate ($p < 0,05$) dans l'interaction et l'analyse stratifiée sur la variable 'type matinal'	174

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de la prostate.....	15
Figure 2 : Zones glandulaires prostatiques.....	16
Figure 3 : Stades du cancer de la prostate	18
Figure 4 : Grades du cancer de la prostate	19
Figure 5 : Taux d'incidence (standardisés sur l'âge de la population mondiale et estimés pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate dans le monde [Source Globocan 2018; CIRC]	21
Figure 6 : Évolution des taux d'incidence du cancer de la prostate de 1980 à 2011 en France métropolitaine [Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa ; (Grosclaude et al. 2015)] ...	22
Figure 7 : Taux de mortalité (standardisés sur l'âge de la population mondiale et estimés pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate dans le monde [Source Globocan 2018; CIRC]	23
Figure 8 : Évolution des taux de mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2012 en France métropolitaine [Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa ; (Binder-Foucard et al. 2013)]	24
Figure 9 : Mécanismes biologiques ayant une rythmicité de 24 heures.....	32
Figure 10 : Le système circadien [Source : (Claustrat 2009)]	33
Figure 11 : Évolution normale au cours d'une journée de la sécrétion de mélatonine.....	33
Figure 12 : Hypothèses biologiques associant la perturbation du rythme circadien au risque de survenue de cancer (Adapté de (Fritschi et al. 2011)	38
Figure 13 : Boucle de rétroaction des gènes de l'horloge.....	53
Figure 14 : Diagramme de flux de la sélection des cas et des témoins de l'étude EPICAP	64
Figure 15 : Diagramme de flux de la sélection des 1515 sujets génotypés de l'étude EPICAP	149
Figure 16 : Diagramme de la sélection des 872 polymorphismes des gènes de l'horloge inclus dans les analyses génétiques	152

ABBREVIATIONS

ACM	Analyse des Correspondances Multiples
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
BEP	Brevet d'Etudes Professionnelles
CAP	Certificat d'Aptitude Professionnelle
CEP	Certificat d'Etudes Primaires
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CITP	Classification Internationale Type des Professions
CSP	Catégorie Socio-professionnelle
DARES	Direction de l'Animation de la Recherche, des Etudes et des Statistiques
DDE	Dichlorodiphényl-Dichloro-Ethylène
DDT	Dichloro-Diphényl-Trichloroéthane
DOM-TOM	Département d'Outre-Mer - Territoires d'Outre-Mer
EEC	Enquête Emploi en Continu
EPICAP	EPIdémiologie des CAncers de la Prostate
GAME-ON	Genetic Associations and MEchanisms in ONcology's
GH	Growth Hormone
GWAS	Genome Wide Association Studies
HPA	Hydrocarbures Polycycliques Aromatiques
HR	Hazard Ratio
IGF-1	Insulin Growth Factor 1
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
MAF	Minor Allele Frequency
MEQ	Morningness Eveningness Questionnaire
NAF	Nomenclature d'Activités Française
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd Ratio
PAI	Proliferative Inflammatory Atrophy
PCBs	PolyChloroBiphényles
PIN	Prostate Intraepithelial Neoplasia
PRACTICAL	Prostate Cancer Association group To Investigate Cancer Associated Alterations in the genome
PSA	ProstatE Specific Antigen
RR	Risk Ratio
SIR	Standard Incidence Ratio
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SUMER	Surveillance Médicale des Expositions aux Risques professionnels
TNM	Tumor Node Metastasis

PARTIE 1 : INTRODUCTION GENERALE

1. DEFINITION ET PRESENTATION CLINIQUE

1.1. Anatomie et physiologie

La prostate est une glande qui fait partie de l'appareil génital de l'homme. Elle est située dans le petit bassin, sous la vessie, derrière le pubis et devant le rectum (**Figure 1**). C'est un organe hormono-dépendant dont la croissance dépend de la testostérone et sécréteur car elle secrète la majeure partie du liquide séminal.

Chez l'adulte (dès l'âge de 20 ans), une prostate normale a la taille d'une noisette, pèse environ 15 à 30 g et mesure 3 à 4 cm dans sa dimension maximale. La prostate est composée d'environ 50 % d'un tissu glandulaire et 50 % d'un tissu non glandulaire.

La prostate produit non seulement le liquide prostatique, mais elle secrète également, dans le plasma séminal, l'antigène spécifique de la prostate (PSA) qui est une glycoprotéine composée d'acides aminés produite uniquement par les cellules épithéliales de la prostate. La production de PSA est contrôlée par des androgènes circulants qui agissent sur les récepteurs androgéniques des cellules épithéliales. Habituellement, seules des quantités faibles de PSA sont présentes dans la circulation sanguine, mais en cas de pathologie prostatique, le taux de PSA augmente dans le sang.

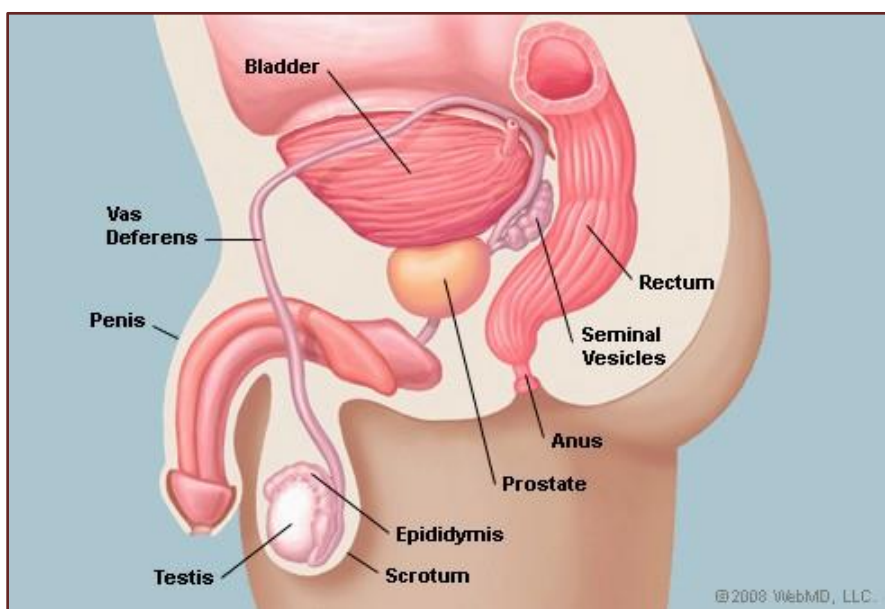


Figure 1 : Anatomie de la prostate

Le dosage des taux de PSA dans le sérum aide au diagnostic de pathologies prostatiques bénignes ou malignes. Bien que le PSA soit spécifique du tissu prostatique, il ne l'est pas d'un

cancer de la prostate. Néanmoins, la confrontation du taux de PSA dans le sérum, d'un toucher rectal et éventuellement de celle de l'échographie endorectale de la prostate aide à la détection du cancer de la prostate.

Le cancer de la prostate apparaît lorsque les cellules de la prostate mutent et commencent à se multiplier de manière incontrôlée. La forme histologique la plus fréquente du cancer de la prostate est l'adénome carcinome prostatique qui se développe dans la zone périphérique (Figure 2).

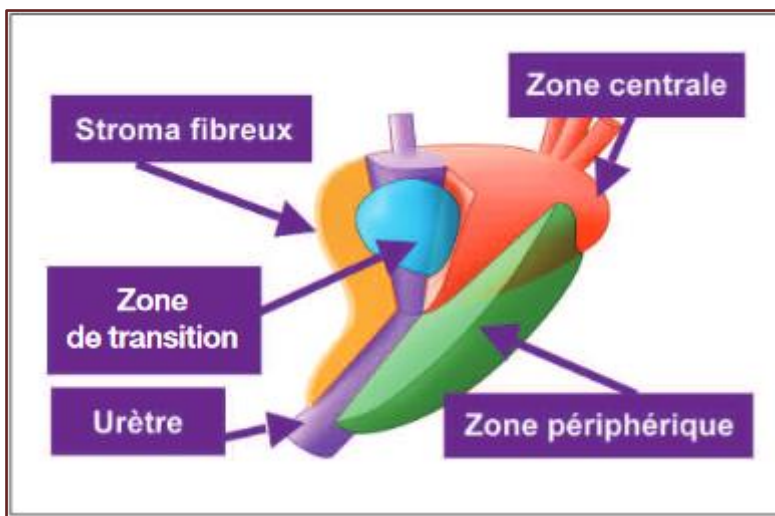


Figure 2 : Zones glandulaires prostatiques

Les autres formes histologiques du cancer de la prostate sont le carcinome neuroendocrine (forme très rare) et le sarcome (forme exceptionnelle).

1.2. Signes cliniques, dépistage et diagnostic

Le cancer de la prostate aux premiers stades de la maladie ne s'accompagne en général pas de symptôme particulier. Les symptômes apparaissent souvent lorsque la tumeur croît et engendre des manifestations telles que : un besoin fréquent d'uriner, un besoin pressant d'uriner (besoin urgent d'uriner qui peut entraîner des fuites urinaires), une incapacité d'uriner, un jet d'urine faible ou lent, un jet d'urine qui s'interrompt, la sensation de brûlure ou de douleur en urinant, la présence de sang dans l'urine ou dans le sperme, des éjaculations douloureuses et des troubles de l'érection.

L'Association Française d'Urologie (AFU) recommande le dépistage individuel du cancer de la prostate, par dosage annuel du PSA total associé au toucher rectal chez les hommes âgés de 50 à 75 ans ou à partir de 45 ans en cas d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ou d'appartenance à une ethnie à risque (Peyromaure et al. 2010). Lorsque le PSA total est supérieur à la valeur normale de référence de 4 ng/ml ou lorsque le patient présente une anomalie de la consistance de la prostate lors du toucher rectal, des biopsies prostatiques sont réalisées pour confirmer le diagnostic de la maladie (Villers et al. 2003).

1.3. Classifications clinique (stades) et histologique (grades) du cancer de la prostate

Comme pour la plupart des cancers, le système de stadification le plus fréquemment employé pour le cancer de la prostate est la classification TNM (Scherpereel et al. 2008). Celle-ci permet d'évaluer le stade (ou degré d'extension) des cancers selon des critères de propagations anatomiques locales, régionales et métastatiques à distance. Elle prend en compte la combinaison d'indicateurs de classement représentés par la taille de la tumeur primitive et/ou son extension aux tissus et organes de voisinage (T), l'importance de la dissémination aux ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence ou l'absence de métastases (M). Cette évaluation permet de prendre en compte simultanément le degré d'envahissement de la tumeur ainsi que la présence et la localisation de métastases. Dans le cas du cancer de la prostate, il existe 4 stades (**Figure 3**) :

✚ STADE 1 (T1-N0-M0 ou T2-N0-M0): Cancer de la prostate localisé.

- ✚ STADE 2 (T3-N0-M0 ou T4-N0-M0): Cancer de la prostate localement avancé. La tumeur s'est étendue hors de la capsule prostatique mais sans atteinte des ganglions lymphatiques ni métastases à distance.
- ✚ STADE 3 (tout T-N1-M0): Cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne. La tumeur a atteint les ganglions lymphatiques sans métastases dans des organes à distance
- ✚ STADE 4 (tout T-tout N-M1): Cancer de la prostate métastatique.

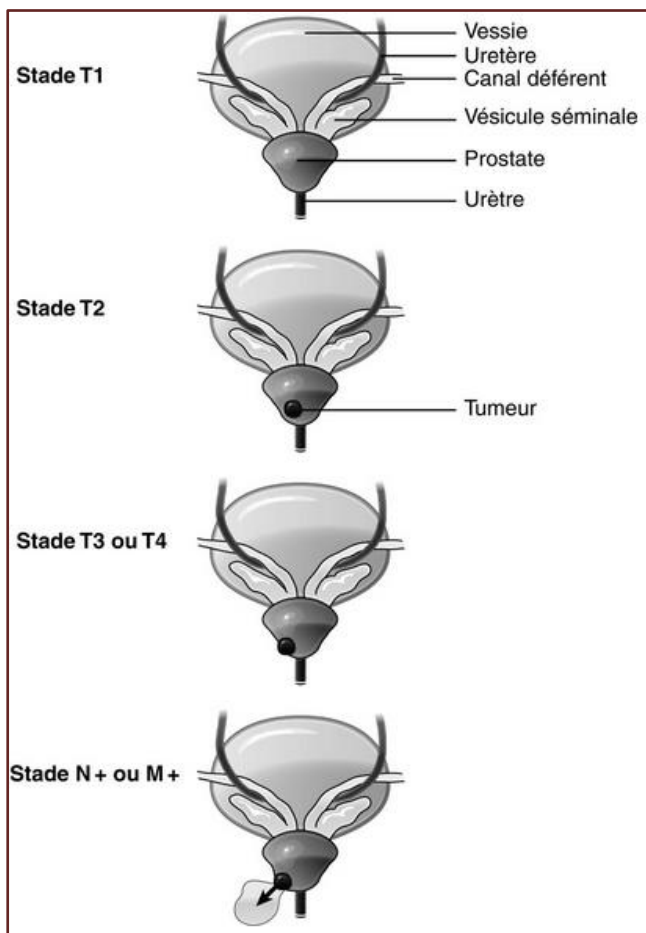


Figure 3 : Stades du cancer de la prostate

L'examen microscopique de l'échantillon de cellules prélevées lors de la biopsie permet d'analyser le comportement des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales afin de déterminer le grade ou degré de différenciation de la tumeur. Dans le cas du cancer de la prostate, le score de Gleason est le système de classement couramment utilisé pour évaluer l'agressivité d'un cancer de la prostate (Egevad et al. 2002). Le score de Gleason est un score histopronostique caractérisant le degré de différenciation de la tumeur et représente également un facteur pronostique essentiel dans la prise en charge du cancer de la prostate. Au sein de la glande prostatique coexistent plusieurs foyers tumoraux d'évolution différente et à des stades de différenciation pouvant être également différents.

Le score de Gleason est obtenu en additionnant les deux grades histologiques, allant de 1 à 5 (**Figure 4**), des foyers tumoraux les plus représentés. Un consensus établi au sein des anatomopathologistes quantifie ce score de 6 à 10 et permet de distinguer (Bosset et al. 2014) :

- ✚ les tumeurs de score de Gleason 6 (3+3) : tumeurs peu différenciées et peu agressives.
- ✚ les tumeurs de score de Gleason 7 : tumeurs moyennement différenciées. Dans cette catégorie, les tumeurs de score de Gleason 4+3 sont plus agressives que les tumeurs de score 3+4.
- ✚ les tumeurs de score de Gleason 8, 9, 10 : tumeurs très indifférenciées et agressives.

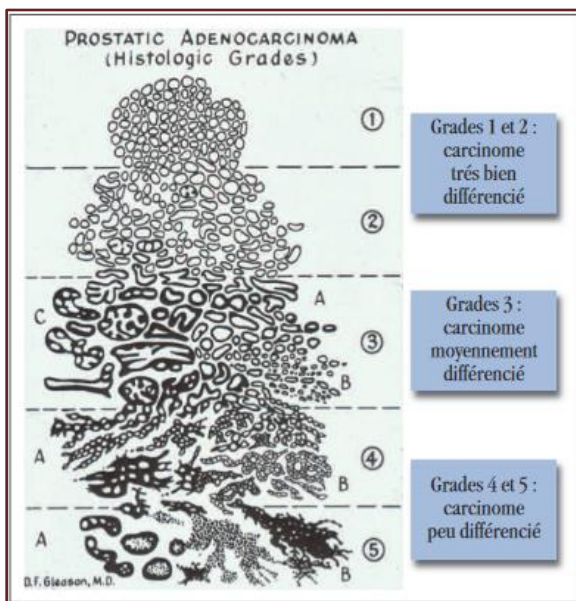


Figure 4 : Grades du cancer de la prostate

2. INCIDENCE, MORTALITE, EVOLUTION

2.1. Incidence

2.1.1. Monde

A l'échelle mondiale, le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes après le cancer du poumon. En 2018, on estime à environ 1 276 106 hommes diagnostiqués pour un cancer de la prostate, ce qui représente 29 % des cancers diagnostiqués chez les hommes, avec près de 61 % des cas (802 294) survenant dans les régions les plus développées (**Figure 5** ; (Today 2018)).

Les taux d'incidence de cancer de la prostate étaient les plus élevés en Australie/Nouvelle-Zélande et en Europe du Nord (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale = 86,4 cas et 85,7 cas pour 100 000 personnes, respectivement), ainsi qu'en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord.

Les taux d'incidence étaient également relativement élevés dans certaines régions moins développées comme les Caraïbes (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale = 64,2 cas / 100 000 personnes), l'Afrique du Sud (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale = 64,1 cas pour 100 000 personnes) et l'Amérique du Sud (taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale = 60,4 cas / 100 000 personnes), mais restaient faibles dans les populations asiatiques avec des taux estimés à 12,7 cas / 100 000 personnes et 5 cas / 100 000 personnes respectivement en Asie du Sud-Est et au Centre de l'Asie.

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, prostate, males, all ages

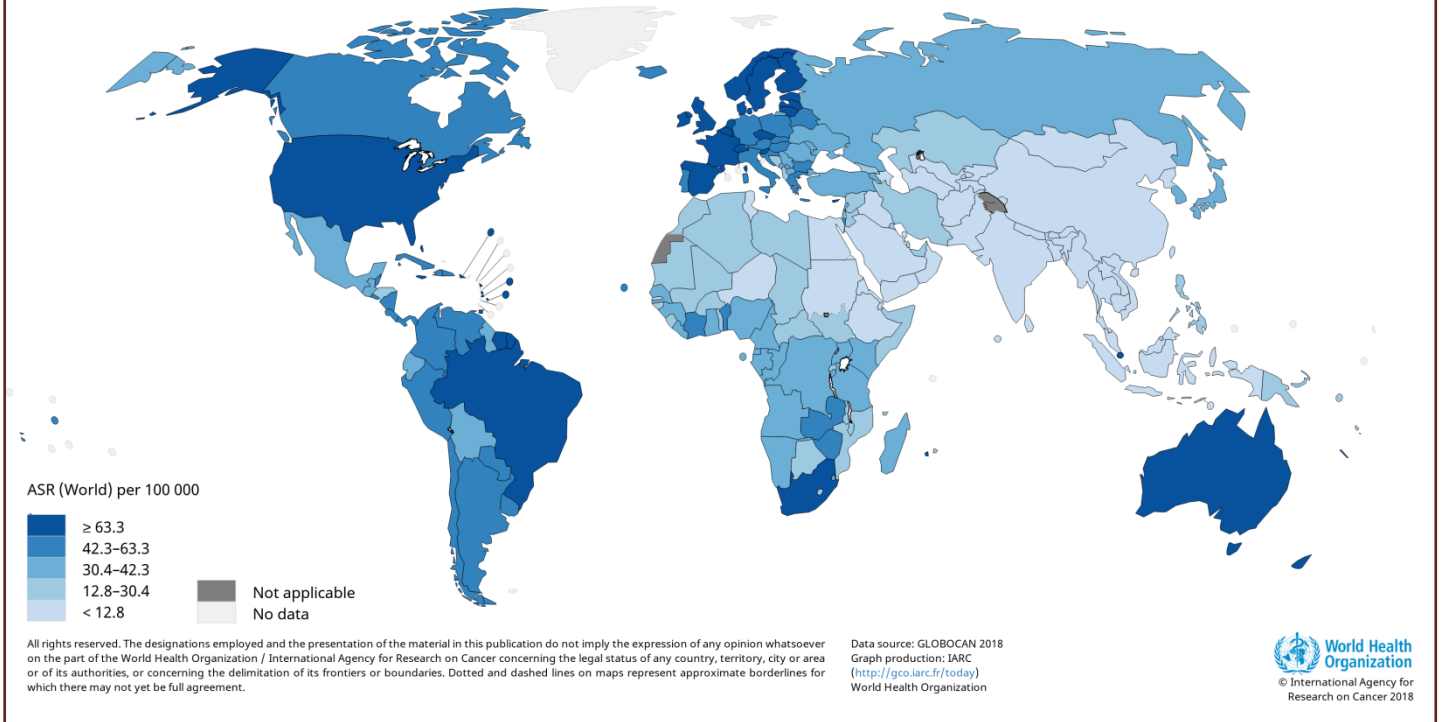


Figure 5 : Taux d'incidence (standardisés sur l'âge de la population mondiale et estimés pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate dans le monde [Source Globocan 2018; CIRC]

2.1.2. France

En France, le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme, nettement devant les cancers du poumon et du côlon-rectum et représente près de 26 % de l'ensemble des cancers incidents masculins (en excluant les cancers de la peau autres que les mélanomes) avec 48 427 nouveaux cas diagnostiqués en 2013 (INCA 2017). Son taux d'incidence standardisé sur l'âge de la population mondiale a fortement augmenté entre 1980 et 2005 passant de 24,8 à 127,1 cas pour 100 000 personnes-années (INCA 2017). On observe depuis 2005 une baisse du taux d'incidence de cancer de la prostate. En effet, il est passé de 127,1 cas pour 100 000 personnes-années en 2005 à 97,7 cas pour 100 000 personnes-années en 2011, soit une baisse annuelle moyenne entre 4 % et 6 % selon les années (**Figure 6** ; (Grosclaude et al. 2015, INCA 2017)).

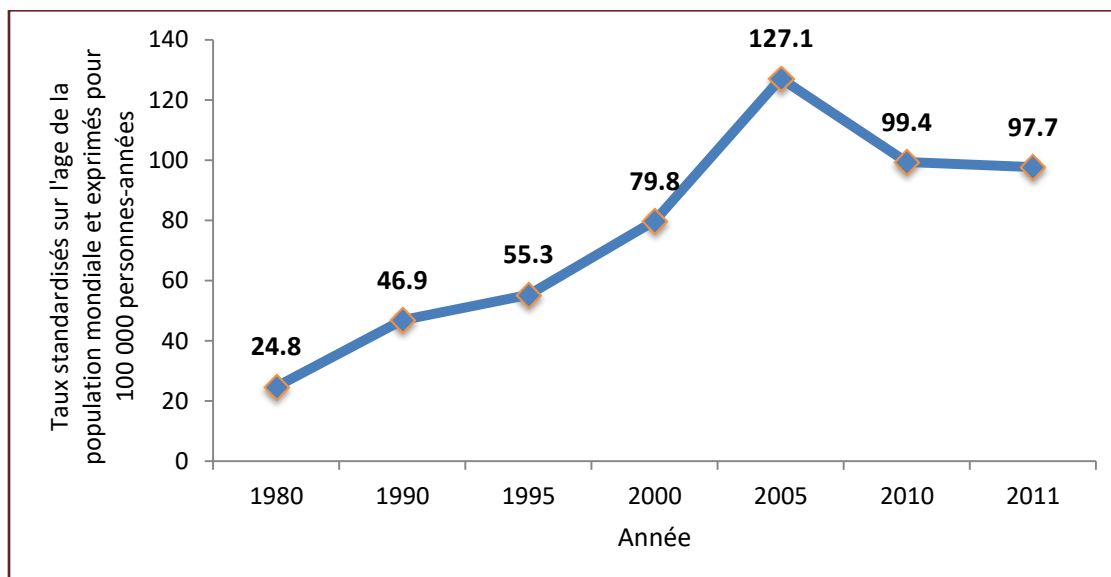


Figure 6 : Évolution des taux d'incidence du cancer de la prostate de 1980 à 2011 en France métropolitaine [Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa ; (Grosclaude et al. 2015)]

La forte augmentation de l'incidence du cancer de la prostate entre 1980 et 2005 est essentiellement liée à l'introduction du dosage de PSA comme test de dépistage en 1985 en France. Sa baisse brutale après 2005 provient d'une part du fait qu'après plusieurs années de dépistage, une partie des cancers prévalents ont déjà été diagnostiqués et d'autre part, de la prise de conscience d'un risque possible de sur-diagnostic et de sur-traitement, ce qui incite à la prudence vis-à-vis du dépistage (INCA 2017).

2.2. Mortalité

2.2.1. Monde

Avec une estimation de 358 989 décès en 2018, soit 6,6 % du nombre total de décès chez les hommes, le cancer de la prostate représente à l'échelle mondiale la 5^{ème} cause de décès par cancer chez les hommes (Today 2018). Puisque le dépistage par dosage du PSA a un effet beaucoup plus important sur l'incidence que sur la mortalité, on observe moins de variation des taux de mortalité (de 3 à 27 pour 100 000 personnes-années environ) que pour l'incidence à l'échelle mondiale. La **Figure 7** montre que les taux de mortalité (standardisés sur l'âge de la population mondiale) étaient particulièrement élevés dans les populations d'ascendance africaine (Afrique du Sud, 26,8 pour 100 000 personnes-années et Caraïbes,

25,4 pour 100 000 personnes-années). Ils étaient très faibles en Asie (3,3 pour 100 000 personnes-années dans la région centrale de l'Asie du Sud par exemple) et intermédiaires en Amérique et en Océanie (Today 2018).

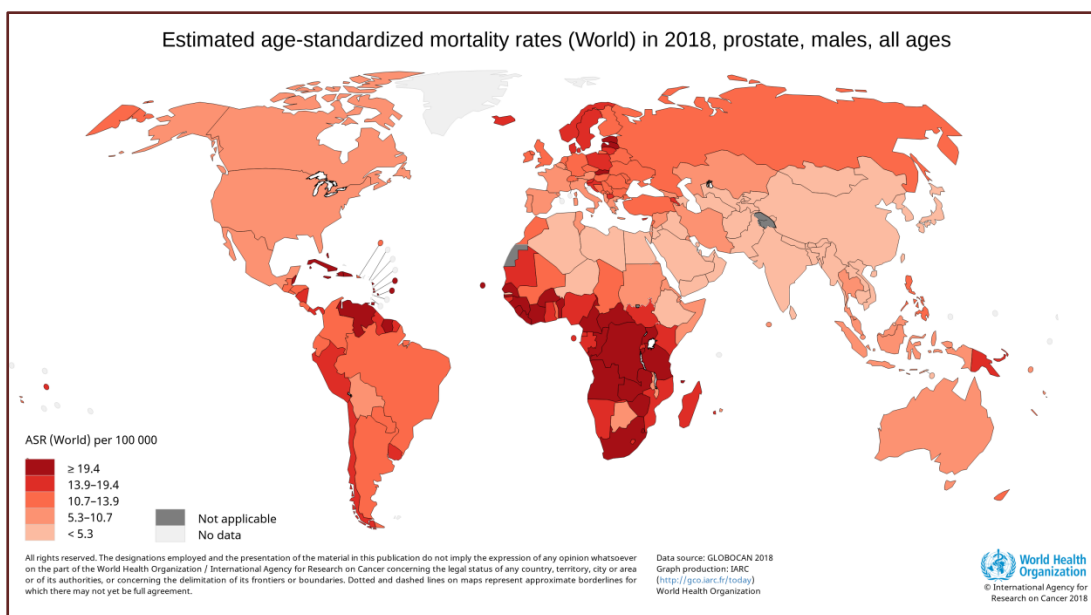


Figure 7 : Taux de mortalité (standardisés sur l'âge de la population mondiale et estimés pour 100 000 personnes-années) du cancer de la prostate dans le monde [Source Globocan 2018; CIRC]

2.2.2. France

En France, le cancer de la prostate se situe au 3^{ème} rang des décès par cancer chez l'homme avec 8 625 décès enregistrés en 2013 et 8 207 décès estimés en 2017 (INCA 2017). Près de 79 % des décès concernent des hommes de 75 ans et plus. On observe depuis la fin des années 1990, une baisse régulière de la mortalité par cancer de la prostate (**Figure 8**). En effet, le taux de mortalité (standardisé sur l'âge de la population mondiale) est passé d'environ 18 à 10,5 pour 100 000 personnes-années entre 1990 et 2012, avec une diminution moyenne de 3,8 % par an sur la période 2005-2011 alors qu'elle n'était que de 0,85 % entre 1980 et 2005 (Grosclaude et al. 2015, INCA 2017). De récentes estimations suggèrent une baisse de ce taux à 8,1 % pour 100 000 personnes-années (Today 2018). Cette baisse de la mortalité est en partie due à l'amélioration des traitements, notamment pour les cancers évolués (hormonothérapie) et à l'accès au dépistage qui permet de diagnostiquer des cancers à un stade plus précoce. Néanmoins, le rôle du dépistage sur la baisse de mortalité est encore controversé selon les études (Andriole et al. 2012, Schröder et al. 2014).

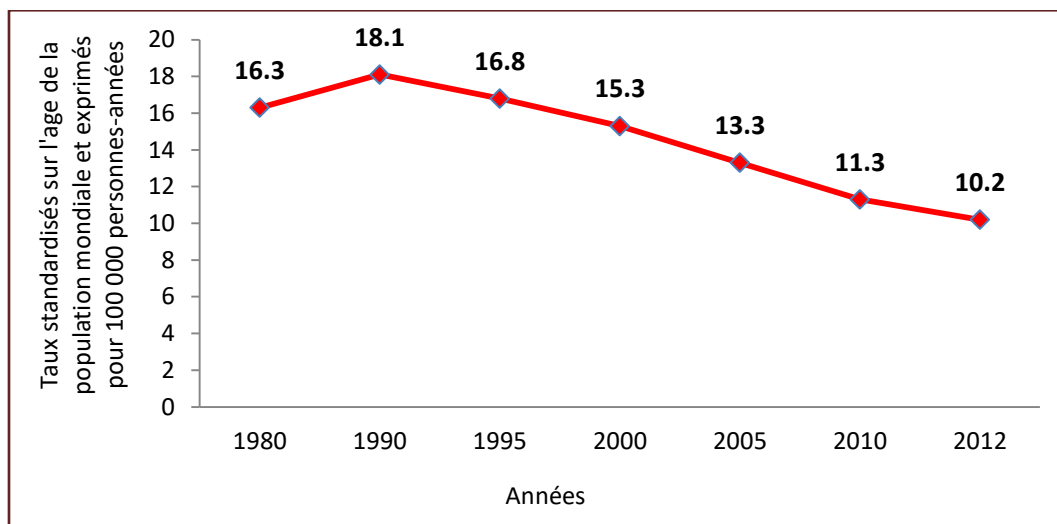


Figure 8 : Évolution des taux de mortalité par cancer de la prostate de 1980 à 2012 en France métropolitaine [Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa ; (Binder-Foucard et al. 2013)]

3. FACTEURS DE RISQUE ETABLIS ET SUSPECTES DU CANCER DE LA PROSTATE

3.1. Facteurs de risque établis

Les seuls facteurs de risque connus pour le cancer de la prostate sont l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du 1^{er} degré.

3.1.1. L'âge

Le cancer de la prostate est principalement un cancer du sujet âgé. En effet le cancer de la prostate est rare avant l'âge de 40 ans et l'âge moyen au diagnostic en France était de 70 ans en 2011 (Grosclaude et al. 2015).

3.1.2. L'origine ethnique

Il est établi que les populations d'ascendance africaine sont plus à risque de développer un cancer de la prostate que les populations caucasiennes ou asiatiques (Ross et al. 1987, Pienta et al. 1993, Whittemore et al. 1995). Les hommes d'ascendance afro-américaine ont un risque de diagnostic de cancer de la prostate 1,6 fois plus important que les caucasiens et un risque de décès 2,5 fois plus élevé. Des études ont également suggéré que les hommes

afro-américains et jamaïcains d'origine africaine ainsi que ceux d'origine afro-antillaise avaient les taux d'incidence du cancer de la prostate les plus élevés au monde (Brawley 2012).

Aux Antilles françaises en particulier (archipel de la Guadeloupe et île de la Martinique), l'incidence des cancers, toutes localisations confondues, est globalement inférieure à celle estimée en France métropolitaine excepté pour les localisations telles que le col de l'utérus, l'estomac et surtout la prostate. Les taux d'incidence et de mortalité par cancer de la prostate qu'on y observe sont plus importants qu'en France métropolitaine (Multigner et al. 2016). Entre 2008 et 2010, le taux d'incidence (standardisé sur l'âge de la population mondiale) estimé de la Guadeloupe était de 180 et de 163,7 pour la Martinique, équivalent à celui observé dans les populations afro-américaines avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge chez les antillais 1,7 fois supérieur à celui des métropolitains entre 2008 et 2012 (208,7 pour 100 000) (Multigner et al. 2016).

3.1.3. Les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du 1er degré

La composante familiale du cancer de la prostate est clairement établie et il a été montré qu'un antécédent familial de cancer de la prostate chez un apparenté du 1er degré augmentait le risque de cancer de la prostate (Steinberg et al. 1990, Carter et al. 1992, Goldgar et al. 1994, Cussenot et al. 1998). Ce risque est d'autant plus augmenté que l'apparenté atteint est un frère et que le nombre d'apparentés atteints est important (≥ 2 apparentés) (Woolf 1960, Steinberg et al. 1990, Lichtenstein et al. 2000, Ostrander et al. 2000, Johns et al. 2003, Bostwick et al. 2004), suggérant la présence d'un facteur héréditaire ou génétique (Brawley 2012). Des études génétiques suggéraient qu'une forte prédisposition familiale pouvait être responsable de 5 à 10 % des cancers de la prostate.

3.2. Facteurs de risque suspectés

3.2.1. Les facteurs hormonaux et métaboliques

Les facteurs hormonaux

Les androgènes (testostérone, dihydrotestostérone et leurs dérivés) jouent un rôle central dans le développement et la croissance de la prostate. Cependant, leur rôle précis dans la survenue du cancer de la prostate n'est pas clair. En effet, les études épidémiologiques ont montrés des résultats contradictoires quant au rôle des androgènes circulants dans la survenue du cancer de la prostate (Hsing 1996, Eaton et al. 1999, Hsing et al. 2001, Hormones et al. 2008, Hsing et al. 2008).

Les œstrogènes influenceraient indirectement la croissance prostatique par des effets au niveau hypothalamique et hypophysaire, réduisant la sécrétion de gonadotrophine et donc la synthèse de la testostérone testiculaire (Sandberg 1980). Par conséquent, les œstrogènes endogènes et exogènes pourraient également jouer un rôle tout aussi important que celui des androgènes dans la croissance du cancer de la prostate. En effet, l'expression accrue dans le tissu prostatique malin par rapport à la prostate normale de certaines enzymes essentielles au métabolisme local des œstrogènes (l'aromatase [CYP19A1] et les 3 β - et 17 β -hydroxysteroid déshydrogénases), indique que la synthèse d'œstrogènes est favorisée dans les tumeurs malignes et pourrait donc influencer la progression tumorale (Rahman et al. 2016). D'autres facteurs comme les facteurs de croissance apparentés à l'insuline et leurs protéines de liaison (IGFs et IGFbPs) ont également été associés au cancer de la prostate mais de façon inconsistante (MacInnis et English 2006 ; Hsing et al. 2007 ; Roddam et al. 2008b).

Les facteurs métaboliques et l'obésité

Le rôle de l'obésité dans certains cancers tels que le sein est bien établi alors que les résultats pour le cancer de la prostate sont encore contradictoires. La majorité des études ne rapporte pas d'association entre l'obésité définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 et le cancer de la prostate (Bergstrom et al. 2001, MacInnis et al. 2006, Discacciati et al. 2012, Harding et al. 2015). En revanche, lorsqu'on s'intéresse à d'autres indicateurs que l'IMC tel que le ratio taille / hanche (rapport des tours de taille et de hanche), des associations ont été observées avec les cancers de la prostate, avec des associations plus prononcées pour les cancers agressifs (De Nunzio et al. 2013, Perez-Cornago et al. 2017). D'autres preuves épidémiologiques, toutefois inconsistantes, ont également rapporté que le syndrome métabolique serait associé positivement au cancer de la prostate (MacInnis et al. 2006, Hsing et al. 2007, Roddam et al. 2008). Tandis que le diabète de type 2 serait inversement associé au cancer de la prostate (Crawley et al. 2018).

3.2.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est fortement suspectée de jouer un rôle dans la survenue des cancers, dont le cancer de la prostate. En effet, un mécanisme de carcinogenèse prostatique a été proposé par De Marzo, suggérant que l'inflammation chronique provoquerait la formation de zones d'atrophie inflammatoire proliférative (PAI) et de néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN), considérées comme des lésions pré-cancéreuses (De Marzo et al. 1999, DeMarzo et al. 2003, De Marzo et al. 2007). De plus, une étude a montré que les tissus prostatiques avec une preuve histologique d'inflammation à la biopsie étaient plus à même de développer des cellules tumorales que ceux qui n'en n'avaient pas (Gurel et al. 2014). Le rôle de l'inflammation chronique dans le cancer de la prostate s'appuie également sur l'observation qu'une consommation d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) seraient associées à une réduction du risque de cancer de la prostate (Thun et al. 1993, Norrish et al. 1998, Nelson et al. 2000, Leitzmann et al. 2002, Platz et al. 2005, Salinas et al. 2010).

3.2.3. Les facteurs environnementaux et professionnels

Les études réalisées sur des populations de migrants asiatiques résidant aux Etats-Unis ont montrés que les taux d'incidence du cancer de la prostate dans ces populations chinoises ou japonaises vivant aux Etats-Unis étaient beaucoup plus élevés que ceux observés dans leur pays natifs (> 60 nouveaux cas pour 100 000 personnes-années) suggérant l'influence de facteurs environnementaux et / ou liés au mode de vie (Kolonel et al. 1980, Kolonel et al. 1986, Hsing et al. 2001). Parmi les facteurs environnementaux suspectés, le rôle des perturbateurs endocriniens a été évoqué. Des études épidémiologiques et expérimentales suggéraient que des composés chimiques comme les pesticides organochlorés (DDT/DDE...), les polychlorobiphényles (PCBs) et les dioxines pourraient influencer le développement ou la progression du cancer de la prostate (Tsuda et al. 2003, Hess-Wilson et al. 2006, Prins 2008). En effet, ces composés peuvent se fixer sur des récepteurs hormonaux et perturber ainsi le système endocrinien par des effets biologiques œstrogéniques ou anti-androgéniques (Diamanti-Kandarakis et al. 2009). Ces composés, stables et persistants, peuvent ainsi être détectables de nombreuses années après l'arrêt de leur utilisation par bioaccumulation. Certains pesticides organochlorés et PCBs ont été associés au cancer de la prostate dans des études cas-témoins alors que des études de mortalité réalisées à partir de cohortes professionnelles ne retrouvaient pas ces associations (Ritchie et al. 2003, Ritchie et al. 2005, Hardell et al. 2006, Golden et al. 2009). Le lien entre le cancer de la prostate et l'exposition aux dioxines ou à d'autres xéno-estrogènes comme les phthalates, le bisphénol A ou les alkylphenols reste encore largement à établir (Sharma-Wagner et al. 2000, Cole et al. 2003, Hsing et al. 2006, Straif et al. 2007). L'exposition professionnelle à certains hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) a également été associée au cancer de la prostate. Il s'agit notamment de l'exposition au benzo(a)pyrene ou aux HPA provenant du bois, du pétrole ou du charbon chez les travailleurs des secteurs de l'énergie électrique, du transport maritime, de la construction aéronautique, de la fabrication de produits métalliques, du montage de structures métalliques et du transport ferroviaire (Nadon et al. 1995, Aronson et al. 1996, Seidler et al. 1998).

Enfin, plusieurs méta-analyses ont observé une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les agriculteurs (Blair et al. 1992, Keller-Byrne et al. 1997, Acquavella et al.

1998) et les utilisateurs professionnels de pesticides (Van Maele-Fabry et al. 2003, Van Maele-Fabry et al. 2004, Van Maele-Fabry et al. 2006). Toutefois, aucun pesticide spécifique n'a pu être identifié excepté dans l'étude de cohorte américaine "Agricultural Health Study" qui a mis en évidence un lien entre le cancer de la prostate et certains insecticides et herbicides uniquement chez les sujets ayant un antécédent familial de cancer de la prostate (Mahajan et al. 2006, Mahajan et al. 2006).

3.2.4. Les facteurs liés au mode de vie

L'alimentation

Le rôle de l'alimentation dans le cancer de la prostate est encore loin d'être élucidé (Marshall 2012). Les hommes qui consomment beaucoup de viande rouge ou de produits laitiers riches en gras semblent avoir un risque légèrement plus élevé de développer un cancer de la prostate. En effet, plusieurs études ont observé un lien entre la consommation de viande, en particulier de viande rouge, et de viande transformée et le cancer de la prostate (Kolonel et al. 1981, Kolonel et al. 1999, Norrish et al. 1999, Kolonel 2001, Román et al. 2018). Ces hommes qui consommaient beaucoup de viande avaient aussi tendance à consommer moins de fruits et de légumes. Une étude a montré une association inverse avec la consommation de tomates et de pâte de tomates, largement attribuée à l'effet antioxydant du lycopène (Giovannucci 1999). Des études suggéraient également qu'une consommation importante de calcium via l'alimentation ou des apports en suppléments seraient en faveur d'un risque accru de cancer de la prostate agressif (Hayes et al. 1999, Chan et al. 2001, Rodriguez et al. 2003). Enfin, une consommation plus élevée de poisson, notamment les poissons riches en acides gras marins potentiellement inhibiteurs de tumeurs comme les omega-3, serait associée à une réduction du risque de cancer de la prostate (Nelson et al. 2000, Terry et al. 2003, Hsing et al. 2006).

L'activité physique

L'activité physique peut favoriser une baisse des niveaux de testostérone totale et libre, réduire l'obésité et améliorer la fonction immunitaire (Lee et al. 2001), ce qui pourrait lui conférer un « effet protecteur » contre le cancer de la prostate. Toutefois, en raison peut-

être des difficultés à classer l'activité physique et / ou à déterminer l'âge et les périodes durant lesquelles cette activité peut être la plus bénéfique, les résultats de nombreuses études épidémiologiques demeurent contradictoires. Globalement, la plupart des études rapportaient une légère association inverse entre la pratique d'une activité physique et le cancer de la prostate (Benke et al. 2018).

La consommation d'alcool

Le rôle de la consommation d'alcool dans le cancer de la prostate a été peu étudié en comparaison avec d'autres cancers. Trois récentes études rapportaient des associations positives entre la consommation d'alcool et la survenue du cancer de la prostate (Bagnardi et al. 2015, Dickerman et al. 2016, Zhao et al. 2016). Elles indiquaient en particulier l'existence d'une relation dose-effet (Dickerman et al. 2016, Zhao et al. 2016).

3.2.5. Les facteurs génétiques

Les gènes rares à forte pénétrance

Des études familiales ont montré que certains cancers de la prostate pouvaient être transmis selon un modèle autosomique dominant et il a été estimé que les cancers de la prostate familiaux dus à un gène rare à forte pénétrance tel que *HOXB13* ou *BRCA2*, représentaient environ 5 % de l'ensemble des cancers de la prostate (Pilie et al. 2016, Cooney 2017, Tan et al. 2018).

Les Variants génétiques communs à faible pénétrance

Certains gènes tels que *RNASEL*, *ELAC2*, *MSR1*, *AR* et *KLK3* ont été associés à la survenue du cancer de la prostate (Alvarez-Cubero et al. 2012, Alvarez-Cubero et al. 2015). D'après certaines études familiales, trois d'entre eux seraient associés au cancer de la prostate héréditaire : *RNASEL*, *ELAC2* et *MSR1* impliqués dans les voies de réponse aux lésions de l'ADN, l'apoptose et l'immunité innée (Nupponen et al. 2004, Rennert et al. 2005, Beuten et al. 2010). Plus récemment, Des études génome entier (GWAS) ont identifié 170 variants de de gènes de susceptibilité au cancer de la prostate (Benafif et al. 2018).

Pour résumer l'ensemble de cette partie, malgré une morbidité et une mortalité relativement importantes, l'étiologie du cancer de la prostate reste largement inexpliquée.

Outre l'ensemble des facteurs de risque suspectés précédemment décrits, une piste de recherche intéressante a émergé ces 20 dernières années et concerne le rôle d'un dysfonctionnement du rythme circadien suspecté comme pouvant jouer un rôle dans la survenue de nombreuses pathologies aiguës ou chroniques, dont les cancers (Reppert et al. 2002), problématique qui a fait l'objet de cette thèse.

4. PERTURBATION DU RYTHME CIRCADIEN ET CANCER

4.1. Définition du rythme circadien

De nombreuses fonctions physiologiques et activités biologiques présentent une rythmicité proche de 24 heures (Reppert et al. 2002, Fu et al. 2003, Gronfier 2009). Le terme « rythme circadien » est employé pour qualifier des événements biologiques qui ont lieu périodiquement toutes les 24 heures. Le terme « circadien » vient des termes latins “circa” (environ), et “dies” (journée), et signifie littéralement cycle qui dure « environ un jour » (Halberg 1963). Les mécanismes biologiques, physiologiques et comportementaux présentant une rythmicité de 24 heures sont notamment l'alternance veille/sommeil, les variations de la vigilance, la température corporelle, la circulation sanguine, la production d'urine, le niveau de production hormonale et notamment la production de l'hormone de croissance (GH) et de mélatonine ainsi que le niveau de production du cortisol (**Figure 9**).

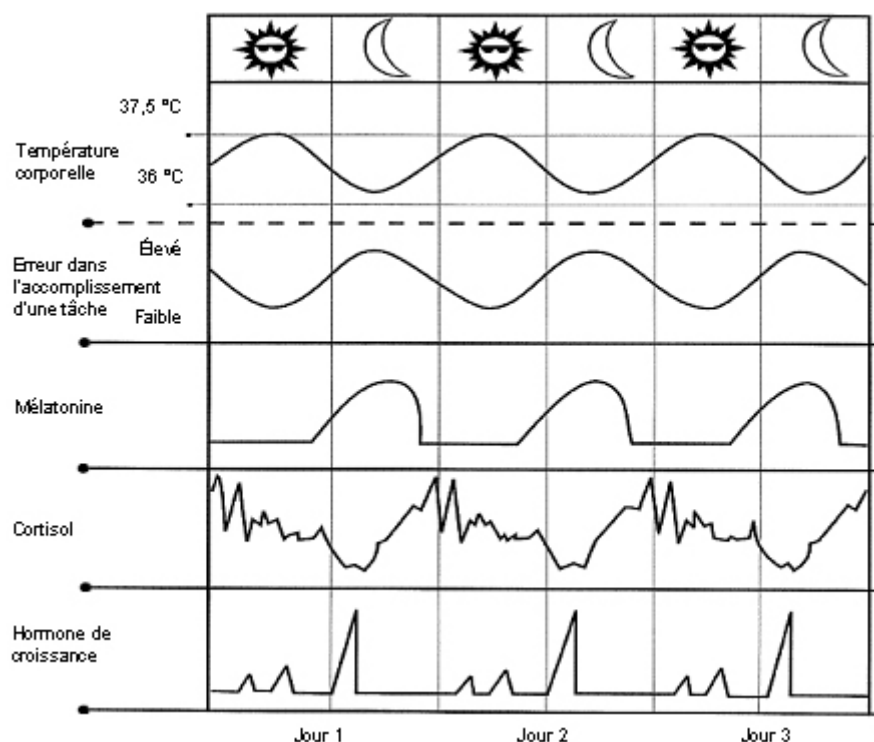


Figure 9 : Mécanismes biologiques ayant une rythmicité de 24 heures

Ces rythmes, dits circadiens sont décrits comme étant endogènes, c'est-à-dire qu'ils sont commandés par un mécanisme temporel interne appelé l'horloge circadienne, composée d'une horloge centrale autour de laquelle gravitent des horloges périphériques (Roenneberg et al. 2007). L'horloge centrale est située dans le noyau suprachiasmatique (NSC), lui-même localisé dans la partie antérieure de l'hypothalamus, juste au-dessus du chiasma optique. Le noyau suprachiasmatique est composé d'un groupe hétérogène d'environ 10 000 neurones interconnectés et responsables du contrôle des rythmes circadiens. Les horloges périphériques ont été identifiées dans de nombreux tissus tels que les corticales cérébrales (Reinberg et al. 1997, Shub et al. 1997), le foie, les reins, le cœur, la peau et la rétine. Ces horloges périphériques au fonctionnement autonome (Stratmann et al. 2006, Brown et al. 2013) sont synchronisées les unes avec les autres (Welsh et al. 1995) par le noyau supra-chiasmatique qui aligne ainsi l'ensemble du système circadien sur le cycle externe lumière-obscure (Figure 10). La lumière est considérée comme le synchroniseur circadien le plus puissant pour l'homme, bien que l'heure des repas, l'activité physique et l'interaction sociale, jouent également un rôle dans la synchronisation du système circadien.

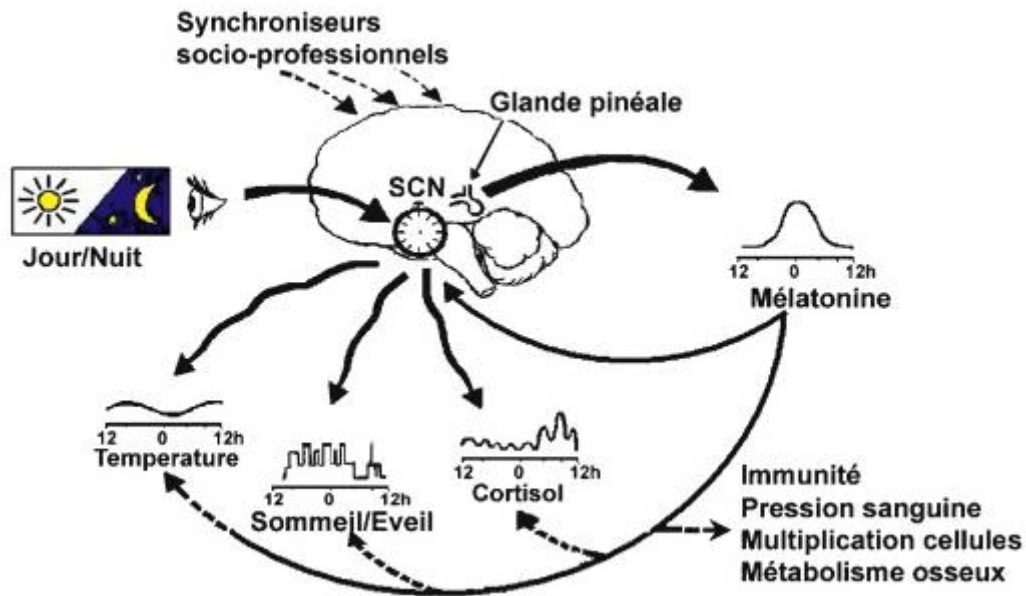


Figure 10 : Le système circadien [Source : (Claustrat 2009)]

Chez l'Homme, le système circadien est une entité complexe qui commence dans l'œil et se termine dans la glande pinéale. Celle-ci produit la mélatonine (5-méthoxy-N-acétyltryptamine), une neuro-hormone essentielle au fonctionnement de l'horloge circadienne. La mélatonine est sécrétée pendant la phase sombre du cycle lumière-obscure. Les taux de mélatonine diurne sont donc comparativement très bas à ceux observés pendant la nuit (**Figure 11**).



Figure 11 : Évolution normale au cours d'une journée de la sécrétion de mélatonine

Nos horloges circadiennes et donc nos rythmes circadiens sont coordonnés dans le temps par des signaux rythmiques internes et externes (tel que l'exposition à la lumière). Lorsque les signaux ne sont plus en résonance avec l'horloge, l'ensemble du système subit une perturbation ou désynchronisation qui correspond à un état où le temps biologique (c'est-à-dire l'horloge interne) et le temps astronomique (c'est-à-dire l'heure locale) sont dissociés (Touitou et al. 2010). Ainsi, lorsque le cycle lumière-obscurité est modifié, comme c'est le cas pour le travail de nuit ou le travail posté, l'horloge est perturbée en fonction de la durée de la désynchronisation (Reinberg et al. 1996, Ashkenazi et al. 1997, Arendt 2010, Wirtz et al. 2010, Reinberg et al. 2013, Reinberg et al. 2015). Plusieurs expositions, peuvent induire une perturbation du rythme circadien tel que l'exposition excessive à la lumière la nuit, le travail de nuit ou posté, le décalage horaire causé par les voyages trans-méridiens, la privation de sommeil (Filipski et al. 2004, Straif et al. 2007, Erren et al. 2008, Erren et al. 2009, Filipski et al. 2009) et certaines habitudes alimentaires (Mendoza 2007, Kogevinas et al. 2018, Srouf et al. 2018).

Dans ce contexte, il a été suggéré que la perturbation du rythme circadien pourrait jouer un rôle dans la survenue de différentes maladies, dont les cancers. C'est ainsi que le rôle du travail de nuit en tant que facteur de perturbation du rythme circadien dans la survenue de cancers suscite un intérêt croissant dans les études sur l'étiologie des cancers.

4.2. Définition et prévalence du travail de nuit ou en horaires décalés

Les sociétés modernes industrialisées sont actuellement caractérisées par un rythme accéléré de production et de consommation. Pour assurer une production continue de services et de biens, de nombreuses industries ont mis en place des horaires de travail atypiques, c'est-à-dire en dehors des heures de travail classiques (entre 7 heures et 20 heures pendant 5 jours par semaine). Ces heures de travail atypiques impliquent le travail posté (travail en horaires rotatifs), le travail de nuit, le travail à temps partiel ou le travail durant le week-end. Elles sont courantes dans les structures de services tel que les hôpitaux, les transports, les agences de communication, la police ou encore l'industrie hôtelière.

En France, les rythmes de travail font l'objet d'un encadrement juridique précis. En effet, le Code du travail définit le travail de nuit comme toute activité professionnelle ayant lieu entre 21 h 00 et 6 h 00 (art. L3122-29 du Code du travail). Est considéré comme travailleur de nuit, tout salarié dont 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 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.

L'enquête européenne sur les conditions de travail indique que le travail de nuit et le travail posté caractérisent la vie professionnelle d'une proportion importante de travailleurs dans l'Union Européenne. En effet, l'enquête révélait qu'environ 19 % des personnes travaillaient pendant la nuit (c'est-à-dire deux heures ou plus entre 22 h et 5 h) au moins une fois par mois tandis que la prévalence du travail posté était d'environ 21 % (EWCS 2015). La prévalence du travail de nuit était relativement stable sur les 10 dernières années (19 % en 2005 et 19 % en 2015) tandis que celle du travail posté était en augmentation depuis 2005 (17 % en 2005 et 21 % en 2015). Par ailleurs, l'enquête a également relevé que le travail de nuit était plus fréquent chez les hommes (24 %) que chez femmes (14 %).

En France en 2012, la prévalence du travail de nuit (00h-5h00) était de 21,5 % chez les hommes et 9,3 % chez les femmes selon la Direction de l'Animation de la Recherche, des Etudes et des Statistiques (**Tableau 1**, (DARES 2014)), soit en légère augmentation par rapport à 2010 (20,1 % chez les hommes et 7,8 % chez les femmes) (DARES 2013). La

prévalence du travail de nuit en 2012 a été déterminée à partir des données de l'enquête emploi en continu de l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

Tableau 1 : Prévalence du travail de nuit en France de 1991 à 2012

		1991		2002		2009		2012	
		%	Effectifs (en milliers)	%	Effectifs (en milliers)	%	Effectifs (en milliers)	%	Effectifs (en milliers)
Habituellement ou occasionnellement	Hommes	18,7	1 968	20,3	2 317	21,4	2 470	21,5	2 460
	Femmes	5,8	495	7,3	732	9,0	1 018	9,3	1 049
	Ensemble.....	13,0	2 463	14,3	3 050	15,2	3 488	15,4	3 509
Habituellement	Hommes	4,8	505	7,3	833	10,1	1 163	10,0	1 147
	Femmes	1,8	154	2,7	271	4,4	497	4,8	542
	Ensemble.....	3,5	659	5,1	1 104	7,3	1 660	7,4	1 689
Occasionnellement	Hommes	13,9	1 463	13,1	1 484	11,3	1 307	11,5	1 313
	Femmes	4,0	341	4,6	461	4,6	521	4,5	507
	Ensemble.....	9,5	1 804	9,2	1 945	8,0	1 828	8,0	1 819

Lecture : en 1991, 1 968 000 d'hommes salariés, soit 18,7 % d'entre eux, travaillaient la nuit de façon habituelle ou occasionnelle.

Champ : salariés de 15 ans ou plus résidant en France métropolitaine.

[Source : DARES 2014]

En 2010, la prévalence du travail posté (travail en équipes) était de 16,7 % chez les hommes et 14,8 % chez les femmes (**Tableau 2**, (DARES 2013)). Cette prévalence du travail posté a été obtenue à partir des données 2010 de l'enquête de surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (SUMER). Cette enquête avait pour but de décrire les différents risques professionnels de nature organisationnelle, physique, chimique ou biologique, pour 22 millions de salariés des secteurs d'activité du privé et d'une partie de la fonction publique.

Tableau 2 : Prévalence du travail de nuit et posté en France en 2010

	Ensemble des salariés	Ensemble des salariés		Ensemble des salariés		Privé					Public		
		Privé	Public	Hommes	Femmes	Agriculture	Industrie	Construction	Tertiaire		FPH	FPE*	FPT
									Commerce/transports	Autres services			
Plus de 40 heures travaillées la semaine précédente**	17,5	17,8	16,6	23,4	10,5	19,8	18,4	18,0	18,2	17,0	18,4	22,7	12,4
Ne pas disposer d'au moins 48 heures consécutives de repos au cours d'une semaine	14,8	15,5	12,0	12,6	17,5	15,5	7,3	4,7	29,0	12,0	21,2	5,3	10,0
Effectuer des astreintes	10,0	8,6	16,6	13,2	6,2	19,5	8,6	7,3	8,1	8,8	12,7	24,9	14,7
Travail de nuit (entre minuit et 5 heures), même occasionnellement	14,5	13,9	17,7	20,1	7,8	15,7	19,9	9,5	15,5	10,6	26,7	20,2	11,3
Travail le dimanche et jours fériés, même occasionnellement	33,3	31,4	42,1	33,9	32,6	49,3	24,5	11,3	45,7	28,0	61,9	34,9	34,2
Travail en équipes (travail posté)	15,8	14,7	21,2	16,7	14,8	4,1	29,9	3,5	14,3	10,3	43,8	17,8	9,8
Pas les mêmes horaires tous les jours.....	22,7	22,7	22,5	22,0	23,5	17,0	18,6	12,9	29,7	22,0	38,4	12,4	18,4
Pas de connaissance de l'horaire de travail à effectuer la semaine suivante	10,4	11,4	5,9	13,2	7,0	18,4	9,4	13,5	12,4	10,9	4,3	9,3	5,2

* Hors ministère de la justice, ministères sociaux et enseignants de l'éducation nationale.

** Calculé pour tous les salariés, y compris ceux qui travaillent à temps partiel.

Champ : salariés France métropolitaine et Réunion.

Source : Dares-DGT-DGAFP, enquête Sumér 2010.

[Source : DARES 2013]

Depuis une quinzaine d'années, des travaux de recherche s'intéressent aux relations entre le travail en horaires décalés et la survenue de cancers. En effet, ces horaires de travail décalés soumettent l'organisme à des perturbations au niveau des rythmes circadiens, comme observé dans plusieurs études expérimentales chez l'animal ou chez l'Homme (Reinberg et al. 1996, Ashkenazi et al. 1997, van den Heiligenberg et al. 1999, Filipski et al. 2004, Filipski et al. 2005, Anisimov 2006, Cos et al. 2006, Arendt 2010, Wirtz et al. 2010, Reinberg et al. 2013).

4.3. Travail de nuit et cancers

Mise en avant pour la première fois par Stevens, l'hypothèse d'existence d'une potentielle relation entre l'exposition à la lumière durant le travail de nuit et l'apparition du cancer chez les travailleurs de nuit a émergé dans les années 1980s pour tenter d'expliquer la forte augmentation d'incidence du cancer du sein. En effet, dans les sociétés modernes, l'introduction et l'utilisation croissante de l'électricité pour éclairer durant la nuit serait à l'origine de certaines différences de risque de cancer du sein observées en comparant différents groupes (Stevens 1987). Cette hypothèse s'appuyait sur le postulat biologique que l'exposition nocturne à la lumière artificielle réduirait la production de mélatonine par la glande pinéale, et que cette suppression de la mélatonine pourrait alors entraîner une augmentation du risque de cancer du sein en entraînant une production accrue d'œstrogènes (Cohen et al. 1978).

Suite à la publication de plusieurs études épidémiologiques sur le lien entre le travail de nuit et le risque de cancer, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé, en 2007, le travail de nuit entraînant une perturbation du rythme circadien comme probablement cancérigène (groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez l'animal mais limitées chez l'Homme (Straif et al. 2007). En effet, les preuves épidémiologiques chez l'Homme n'étaient basées que sur quelques études portant principalement sur le cancer du sein et sur des sous-groupes spécifiques de professions tels que les infirmières ou les hôtesses de l'air. Peu d'études avaient été réalisées sur des localisations de cancer autres que le sein ou en population générale.

Plusieurs hypothèses biologiques ont été avancées pour expliquer comment la perturbation du rythme circadien, telle qu'on l'observe chez les travailleurs de nuit, pourrait favoriser le développement de cancers (**Figure 12**). Ces mécanismes, non exclusifs les uns des autres, comprennent : (a) les conséquences de l'exposition à la lumière durant la nuit qui supprime le pic nocturne de mélatonine et ses effets anti-cancérigènes associés; (b) le déphasage répété conduisant à une désynchronisation interne et à des défauts dans la régulation du cycle cellulaire circadien et des processus physiologiques ; (c) la perturbation du fonctionnement des gènes de l'horloge biologique contrôlant la prolifération cellulaire et l'apoptose ; le manque de sommeil qui altère la fonction immunitaire ; (d) la carence en vitamine D liée à la faible exposition des travailleurs de nuit à la lumière du jour et enfin (e) les changements dans le mode de vie chez les travailleurs de nuit tels qu'une mauvaise alimentation, une consommation excessive de tabac, d'alcool et un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé (Stevens et al. 2007, Costa et al. 2010, Fritschi et al. 2011, Haus et al. 2013).

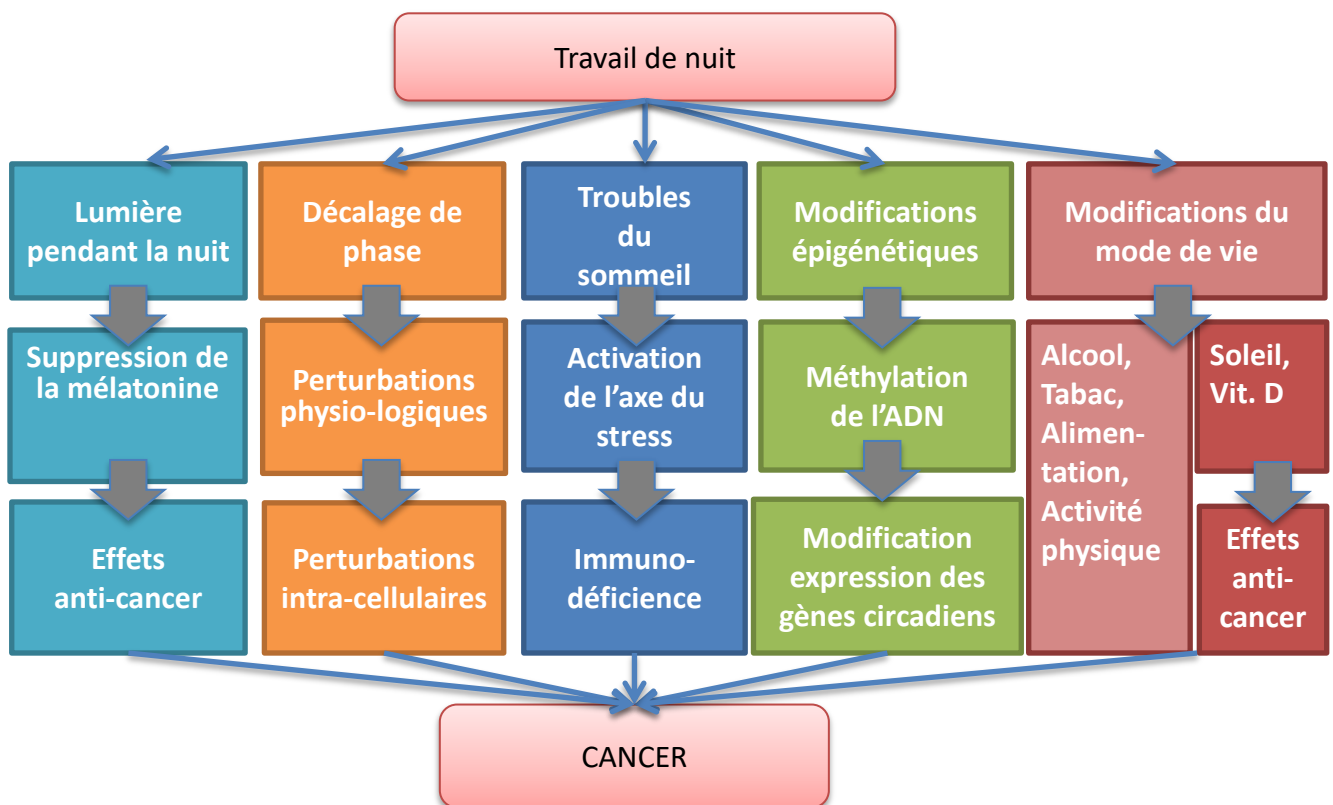


Figure 12 : Hypothèses biologiques associant la perturbation du rythme circadien au risque de survenue de cancer (Adapté de (Fritschi et al. 2011)

Depuis la monographie du CIRC, un nombre important d'études, dont sept méta-analyses (Megdal et al. 2005, Ijaz et al. 2013, Jia et al. 2013, Kamdar et al. 2013, Wang et al. 2013, He et al. 2015, Travis et al. 2016) et une analyse poolée (Cordina-Duverger et al. 2018) ont étudié le lien entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein. Ces méta-analyses rapportaient des augmentations de risque allant de 10 à 50 % pour le travail de nuit, excepté une méta-analyse de 3 études de cohorte qui ne retrouvait pas d'association. Cependant, les études incluses étaient assez hétérogènes en termes de définition du travail de nuit et de caractérisation de l'exposition.

Si le cancer du sein a été jusqu'à présent le plus étudié, d'autres études beaucoup plus rares, suggéraient que le travail de nuit pourrait être lié à d'autres cancers comme les cancers de l'ovaire, de l'endomètre, du colon et aux lymphomes non-hodgkiniens (LNH) (Schernhammer et al. 2003, Viswanathan et al. 2007, Lahti et al. 2008, Poole et al. 2011, Schernhammer et al. 2013). Les résultats de ces études, bien que contradictoires, indiquaient que les mêmes mécanismes de cancérogenèse pourraient concerner l'ensemble des localisations cancéreuses sans distinction.

Le manque d'études épidémiologiques sur le risque de cancers en lien avec le travail de nuit, hormis le cancer du sein, est également frappant pour le cancer de la prostate. En effet, le lien entre le travail de nuit et le risque de cancer de la prostate a été très peu étudié à ce jour, comparé à l'ensemble de la littérature existante sur le cancer du sein. Seulement douze études épidémiologiques, huit études de cohorte (Kubo et al. 2006, Schwartzbaum et al. 2007, Kubo et al. 2011, Gapstur et al. 2014, Hammer et al. 2015, Dickerman et al. 2016, Akerstedt et al. 2017, Behrens et al. 2017) et quatre études cas-témoins (Conlon et al. 2007, Parent et al. 2012, Papantoniou et al. 2015, Tse et al. 2017) ont été publiées avec des résultats divergents.

4.3.1. Les études de cohorte

L'ensemble des études de cohorte est décrit dans le **Tableau 3**. Parmi ces études, une étude japonaise a inclus 14 052 hommes avec 31 cas de cancer de la prostate diagnostiqués au cours du suivi (Kubo et al. 2006). Un auto-questionnaire à l'inclusion, portant sur le mode de

vie et sur les conditions de travail, permettait de renseigner le type de travail effectué : travail de jour, travail de nuit, ou travail en équipes alternantes. Par comparaison avec les travailleurs de jour, les travailleurs de nuit présentaient un risque augmenté non significatif de cancer de la prostate (RR=2,3 [0,6-9,2]) pour les travailleurs de nuit fixe et significatif pour les travailleurs en équipes rotatives (RR=3,0 [1,2-7,7]). Les principales limites de cette étude étaient le petit nombre de cas, la courte période de suivi (7 ans en moyenne après l'inclusion), et le manque de précision dans la mesure de l'exposition au travail de nuit.

Une étude de cohorte suédoise basée sur des registres de population a porté sur 2,1 millions de salariés de sexe masculin recensés en Suède en 1960 et en 1970. Parmi eux, 1319 cancers incidents ont été diagnostiqués jusqu'en 1989 à partir du registre national des cancers (Schwartzbaum et al. 2007). L'exposition au travail de nuit a été évaluée à partir d'une matrice emploi-exposition construite à partir des données d'enquêtes annuelles sur les conditions de travail en Suède menées entre 1977 et 1981 dans laquelle la proportion de participants rapportant un travail de nuit rotatif était anormalement faible (3 % des hommes). Le ratio d'incidence standardisé (SIR) pour le cancer de la prostate chez les hommes employés dans les métiers comportant plus de 40 % de travailleurs postés était de 1,04 [0,99-1,10], suggérant l'absence d'association entre le travail posté et le risque de cancer de la prostate. L'utilisation de la matrice emplois-expositions pour classer les salariés comme travailleurs de nuit est très peu spécifique et a pu entraîner des erreurs de classement en groupes d'exposition pouvant biaiser les résultats.

Une étude de cohorte japonaise a été réalisée sur un échantillon de 4995 travailleurs d'une société manufacturière (Kubo et al. 2011). Parmi ces travailleurs, 17 cas de cancers de la prostate ont été identifiés à partir de la base de données d'assurance maladie de l'entreprise. Le recueil de données sur l'exposition au travail de nuit rotatif a été fait à partir de la base des horaires de travail des employés. Les travailleurs exposés étaient ceux qui avaient travaillé en horaires alternés sur des postes sans interruption avec des roulements de type '3x8' pendant plus de 80 % de la durée de leur carrière. Comparés aux travailleurs ayant des horaires de jour, les travailleurs en horaires alternés avaient un risque augmenté non significatif de cancer de la prostate (OR=1,79 [0,57-5,68]). Dans cette étude de cohorte

de taille importante, des erreurs de classement sur l'exposition ont pu survenir de même qu'un effet du travailleur sain.

Aux États-Unis, une étude de cohorte sur la mortalité par cancer de la prostate en rapport avec les horaires de travail a été effectuée sur 305 057 hommes volontaires (Gapstur et al. 2014) dont 4 974 sont décédés d'un cancer de la prostate. Un auto-questionnaire a permis de recueillir des informations sur les horaires de travail à l'inclusion et de classer les sujets en fonction de leurs horaires de travail (travail de jour fixe, travail du soir fixe, travail de nuit fixe, travail posté et autre type d'horaires). Les analyses ne montraient pas d'association entre la mortalité par cancer de la prostate et le travail de nuit fixe. Cette étude sur la mortalité par cancer de la prostate était de taille importante, mais ne tenait compte que de l'exposition au moment de l'inclusion. Elle ne prenait également pas en compte la durée totale du travail en horaires atypiques.

Une étude de cohorte chez les salariés d'une usine de produits chimiques en Allemagne a porté sur un échantillon de 27 828 travailleurs durant la période 1995-2005. Parmi ceux-ci, 12 609 travaillaient en horaires alternés avec des roulements de type '3x12' ou '4x12' incluant des postes de nuit, de jour et des périodes de repos (Hammer et al. 2015). Parmi ces travailleurs, 337 nouveaux cas de cancers de la prostate ont été diagnostiqués entre 2000 et 2009 dont 191 chez les travailleurs de jour (catégorie de référence) et 146 cas chez les travailleurs postés. Il n'y avait pas d'association entre le travail posté et le risque de cancer de la prostate. Étant donné qu'une faible proportion de travailleurs était passée d'horaires de jour à des horaires alternés et inversement durant toute leur vie professionnelle, les auteurs ont estimé que les résultats de l'étude n'étaient pas biaisés par les potentielles erreurs de classement.

Une étude de cohorte finlandaise a été réalisée chez des jumeaux de sexe masculin sélectionnés à partir du registre général (Dickerman et al. 2016). Des questionnaires ont été adressés aux 11 370 participants pour recueillir des informations sur la durée de sommeil, la qualité du sommeil, le chronotype (préférence d'un individu à être du matin ou du soir) et l'exposition au travail de nuit. Les sujets ont été classés selon que le dernier poste de travail

était en 'horaires fixes de jour', 'horaires fixes de nuit' ou horaires de nuit rotatifs'. Dans cette population, 602 cas incidents de cancer de la prostate ont été diagnostiqués, parmi lesquels 110 décès par cancer de la prostate. Les résultats suggéraient que les hommes ayant travaillé en horaires fixes de nuit ou en horaires rotatifs de nuit n'avaient pas un risque augmenté de cancer de la prostate en comparaison avec ceux qui effectuaient des horaires fixes de jour. Cette étude n'a pas pris en compte la durée de l'exposition dans l'évaluation du risque de cancer de la prostate.

Akerstedt *et al.* ont effectué une étude de cohorte prospective au sein d'une population de 12 322 jumeaux (Akerstedt et al. 2017) interrogés entre autres sur la durée de leur exposition au travail de nuit. Le groupe des 4 816 travailleurs de nuit était composé de sujets qui avaient travaillé de nuit durant 1 à 45 ans. Dans cette étude, 454 cas incidents de cancer de la prostate ont été diagnostiqués. Aucune association n'a été observée entre le travail de nuit et le risque de cancer de la prostate, quelle que soit la durée d'exposition au travail de nuit.

L'étude de Behrens *et al.*, est une étude de cohorte en population qui a inclus 1 757 participants chez qui l'on a mesuré l'association entre le travail de nuit fixe ou rotatif et le cancer de la prostate (Behrens et al. 2017). Le recueil de données sur l'historique professionnel complet des participants a permis de caractériser l'exposition au travail en de nuit ainsi que sa durée. Ainsi, tout poste avec des horaires rotatifs incluant des heures de travail entre 00 heures et 5 heures était considéré comme travail de nuit rotatif. Le chronotype des sujets a également été recueilli. Le travail de nuit rotatif était significativement associé au risque de cancer de la prostate (HR=2,27 [1,42-3,64]), en particulier pour une longue durée d'exposition (≥ 20 ans).

Tableau 3 : Description des études de cohorte sur l'association entre l'exposition au travail de nuit et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Pays	Schéma d'étude, Population	Taille de l'échantillon	Mode de recueil des données sur l'exposition au travail de nuit	Variables d'ajustement	Définition de l'exposition	Estimation du risque (95% IC) [‡]
Kubo et al. 2006, Japon	Etude de cohorte prospective	31 cas	Auto-questionnaire	Age, zone d'étude, antécédents familiaux de cancer de la prostate	Travail de nuit fixe (oui / non) Travail de nuit rotatif (oui / non)	RR ^a =2.3 (0.6-9.2) RR=3.0 (1.2-7.7)
Schwartzbaum et al. 2007, Suède	Etude de cohorte	1319 cas	Bases de données de recensements de la population pour les caractéristiques sociodémographiques Base de données de l'enquête sur les conditions de vie pour les données professionnelles	Age, statut socio-économique, statut professionnel, pays de résidence	Travail de nuit rotatif défini à partir d'une matrice emploi-exposition tel que les travailleurs de nuit étaient représentés par les catégories emploi-exposition contenant au moins 40% de personnes ayant occupé des postes avec rotations sur 3 créneaux horaires ou ayant travaillé durant de longues heures dans la nuit avec au moins 1 heure dans la période 01:00 - 04:00	SIR ^b = 1.04 (0.99-1.10)
Kubo et al. 2011, Japon	Etude de cohorte rétrospective sur les travailleurs d'une société manufacturière	17 cas	Bases de données des horaires de travail de travail des employés	Age, IMC, consommation d'alcool, activité physique, statut marital	Horaires alternés en système de rotation continu de type de "3x8" pendant plus de 80 % de la durée de la carrière	RR=1.79 (0.57-5.68)
Gapstur et al. 2014, Etats-Unis	Etude de cohorte sur la prévention du cancer (bénévoles de la Société américaine du cancer, leurs amis, voisins et membres de la famille)	4 974 cas	Auto-questionnaire	Age, origine ethnique, niveau d'éducation, statut tabagique, antécédents familiaux de cancer de la prostate	Travail de nuit fixe = 21:00 - 00:00 Travail de nuit rotatif	RR=0.72 (0.44-1.18) RR=1.08 (0.95-1.22)
Hammer et al. 2015, Allemagne	Étude de cohorte des travailleurs masculins dans la production de produits chimiques	337 cas	Dossiers du personnel Dossiers de santé au travail	Age, statut tabagique, activité professionnelle, durée de l'emploi	Postes de nuit de "3x12 heures" ou "4x12 heures" dans lesquels les travailleurs alternent les postes de jour, les postes de nuit et les périodes de repos	HR=0.93 (0.73-1.18)
Dickerman et al. 2016, Finlande	Étude de cohorte prospective chez des jumeaux de sexe masculin	602 cas	Auto-questionnaire	Age, niveau d'éducation, IMC, activité physique, classe sociale, statut tabagique, consommation d'alcool, ronflement, chronotype	Travail de nuit fixe (oui / non) Travail de nuit rotatif (oui / non)	HR=0.50 (0.10-1.90) HR=1.00 (0.70-1.20)
Akerstedt et al. 2017, Suède	Etude de cohorte prospective dans une population de jumeaux	454 cas	Entretien téléphonique assisté par ordinateur	Age, niveau d'éducation, statut tabagique, IMC, avoir eu un enfant, consommation de café, antécédent de cancer	Avoir travaillé de nuit durant 1 à 45 années	HR=0.89 (0.72-1.09)

Behrens et al. 2017, Allemagne	Etude de cohorte sur les habitants d'une ville fortement industrialisée d'Allemagne appelée Ruhr	76 cas	Entretien en face à face	Age, statut tabagique, antécédents familiaux de cancer de la prostate, niveau d'éducation, niveau de revenus	Travail en horaires rotatif (avec nuit) = postes de nuit incluant partiellement ou entièrement la période 00:00 - 5:00 du matin Travail en horaires rotatifs (avec ou sans nuit) = travail en équipes successives alternantes sur un même poste y compris entre 18 heures et 7 heures le lendemain matin	HR =2.27 (1.42-3.64) HR= 2.29 (1.43-3.67)
-----------------------------------	---	--------	--------------------------	---	--	--

‡ Intervalle de confiance à 95 % / ^a Risque Ration (RR) / ^b SIR (Standard Incidence Ratio) / ^c HR (Hazard Ratio) / ^d Odds Ratio (OR)

4.3.2. Les études cas-témoins

Les études cas-témoins étudiant l'association entre l'exposition au travail de nuit et le risque de cancer de la prostate sont présentées dans le **Tableau 4**.

Parmi ces études, une étude canadienne sur les habitants du nord-est de l'Ontario au Canada a inclus 760 cas de cancer de la prostate âgés de 45 à 85 ans au diagnostic et 1 632 témoins de population appariés aux cas par fréquence d'âge (Conlon et al. 2007). Les informations sur le mode de vie ainsi que chaque emploi occupé pendant au moins un an ont été collectées. Les horaires de travail habituels étaient catégorisés en travail de jour, travail du soir / travail de nuit, travail en horaires rotatifs ou autres. Le travail de nuit rotatif était significativement associé au cancer de la prostate (OR=1,19 [1,00-1,42]), avec une association plus prononcée pour une durée de travail de nuit supérieure à 34 ans.

Une autre étude canadienne a étudié les associations entre le travail de nuit et le cancer de la prostate chez 400 cas âgés de 35 à 70 ans au diagnostic et 533 témoins de population générale appariés aux cas sur l'âge (Parent et al. 2012). Le travail de nuit, déterminé pour chaque emploi occupé au cours de la carrière était défini comme un travail incluant la période 1h00-2h00 du matin pendant au moins 6 mois. Les résultats montraient que le risque de cancer de la prostate était trois fois plus important chez les hommes ayant travaillé de nuit comparés à ceux qui n'avaient jamais travaillé de nuit. Les analyses en fonction de la durée cumulée du travail de nuit suggéraient également des ORs élevés, mais sans relation dose-effet.

Une étude espagnole a inclus 1 115 cas de cancer de la prostate et 1 562 témoins de population générale appariés aux cas sur l'âge et la région (Papantoniou et al. 2015). Le travail de nuit a été déterminé sur l'ensemble de la carrière professionnelle à l'aide d'un questionnaire qui a permis de distinguer le type de poste occupé (poste de nuit fixe ou rotatif) et de déterminer la durée du travail de nuit ainsi que la fréquence. Le degré d'agressivité de la tumeur et le chronotype ont également été pris en compte dans les analyses. Le travail de nuit était associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate, en particulier pour de longues durées d'exposition (> 28 ans). Le risque était globalement plus élevé chez les sujets de chronotype 'soir' et ceux de chronotype 'matin' qui étaient longuement exposés au travail de nuit. Enfin, le travail de nuit était plus fortement

associé aux cancers de la prostate de grade élevé. Cette étude sur le travail de nuit en rapport avec le risque de cancer de la prostate était la première comportant à la fois un grand nombre de sujets et une évaluation de l'exposition vie entière au travail de nuit avec plusieurs indicateurs du travail de nuit.

Enfin, récemment, une étude cas-témoins chinoise sur les facteurs de risque environnementaux du cancer de la prostate a été réalisée sur 431 cas incidents de cancers de la prostate et 402 témoins hospitaliers (Tse et al. 2017). Les informations concernant différentes expositions, y compris le travail de nuit ont été recueillies. La définition du travail de nuit dans cette étude était : 'avoir travaillé au moins une heure entre minuit et 5 heures du matin au moins une fois par mois pendant plus d'une année'. Le risque de cancer de la prostate était significativement doublé chez les travailleurs de nuit comparés à ceux qui ne travaillaient pas de nuit (OR=1,76 [1,07-2,89]). Dans cette étude, seule cette information était disponible.

Tableau 4 : Description des études cas-témoins sur l'association entre l'exposition au travail de nuit et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur, Pays	Schéma d'étude, Population	Taille de l'échantillon	Mode de recueil des données sur l'exposition au travail de nuit	Variables d'ajustement	Définition de l'exposition	Estimation du risque (95% IC) [¥]
Conlon et al. 2007, Ontario	Etude cas-témoins en population générale	760 cas 1632 témoins	Auto-questionnaire	Age, antécédents familiaux de cancer de la prostate	Travail de nuit rotatif à temps plein (oui / non)	OR ^d =1.19 (1.00 -1.42)
Parent et al. 2012 Québec, Canada	Etude cas-témoins en population générale	400 cas 512 témoins	Entretien en face à face	Age, origine ethnique, niveau d'éducation, revenu familial, statut tabagique, consommation d'alcool, indice de masse corporelle, activité agricole, activité professionnelle à caractère physique	Travail posté incluant des postes de nuit incluant la période 1:00 - 2:00 du matin durant au moins 6 moins	OR=2.77 (1.96-3.92)
Papantoniou et al. 2015, Espagne	Etude cas-témoins en population générale	1 095 cas 1 338 témoins	Entretien en face à face ou par téléphone	Age, niveau d'éducation, centre de participation, statut tabagique, antécédents familiaux de cancer de la prostate, niveau d'activité physique, expositions antérieures au soleil, consommation de viande	Postes de nuit incluant partiellement ou entièrement la période 00:00 - 6:00 du matin au moins trois fois par mois.	Fixe ou rotatif : OR=1.14 (0.94-1.37) Fixe : OR=1.10 (0.85-1.43) Rotatif : OR= 1.16 (0.92-1.46)
Tse et al. 2018, Taiwan	Etude cas-témoins hospitalière	431 cas 402 témoins	Auto-questionnaire	Age, statut marital, statut professionnel, antécédents familiaux de cancer de la prostate, consommation d'aliments frits, consommation de légumes marinés, consommation de thé vert, indice d'exposition cumulée au bisphénol A	Avoir effectué travaillé de nuit (au moins 1 heure entre minuit et 5 heures) au moins une fois par mois pendant plus d'un an	OR=1.76 (1.07-2.89)

[¥] Intervalle de confiance à 95 % / ^a Risque Ratio (RR) / ^b SIR (Standard Incidence Ratio) / ^c HR (Hazard Ratio) / ^d Odds Ratio (OR)

4.3.3. Les méta-analyses

Outre ces 12 études épidémiologiques, trois méta-analyses ont été réalisées et rapportaient une augmentation de 20 à 24 % du risque de cancer de la prostate (**Tableau 5**). Une méta-analyse effectuée en 2015 a inclus 8 études parmi celles précédemment énumérées et a conclu à une augmentation de 24 % du risque de cancer de la prostate chez les hommes exposés au travail de nuit (Rao et al. 2015). Deux autres méta-analyses plus récentes, ont inclus respectivement 9 études (Mancio et al. 2018) et 15 études (Gan et al. 2018) pour évaluer plus spécifiquement le risque de cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif.

Dans la méta-analyse de Mancio et *al.*, le travail de nuit rotatif était associé à une légère augmentation significative du risque de cancer de la prostate (meta-RR=1,06 ; [1,01-1,12]) alors qu'aucune association n'était observée avec le travail de nuit fixe (Mancio et al. 2018). Gan et *al.* ont mis en évidence une augmentation significative de 20 % du risque de cancer chez les travailleurs de nuit (meta-RR=1,23 ; [1,08-1,41]). En revanche, lorsque le travail de nuit était étudié séparément en travail de nuit fixe ou rotatif, l'augmentation n'était pas significative pour le travail de nuit fixe (Gan et al. 2018).

Rao et *al.* ont inclus les 8 études publiées jusqu'en 2015. Mancio et *al.* les ont également incluses dans leur méta-analyse, excepté celle de Parent et *al.* (2012), en ajoutant l'étude de Dickerman et *al.* (2016) et une étude Taiwanaise sur le risque de cancer de la prostate chez des médecins (Lee et al. 2015). Dans cette dernière, les auteurs n'ont pas évalué l'exposition au travail de nuit des médecins mais ont fait l'hypothèse qu'ils étaient naturellement exposés au travail de nuit rotatif en raison des volumes horaires important de travail qu'ils effectuaient. La méta-analyse de Gan et *al.* (2018) a inclus les 12 études épidémiologiques précédemment décrites ainsi que 3 études de cohorte réalisées sur des sous-groupes professionnels spécifiques (Pukkala et al. 2002, Pukkala et al. 2012, Hammer et al. 2014). De ces études, 2 ont observé une légère augmentation non significative de l'incidence du cancer de la prostate chez les membres d'équipage de cabine et les pilotes (Pukkala et al. 2002, Pukkala et al. 2012). La troisième étude rapportait une augmentation non significative de la mortalité par cancer de la prostate chez les pilotes tandis qu'il n'y avait pas d'augmentation chez le personnel navigant (Hammer et al. 2014).

Tableau 5 : Description des méta-analyses sur l'association entre l'exposition au travail de nuit et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteur	Nombre d'études	Taille de l'échantillon	Définition de l'exposition	Estimation du risque (95% IC) [‡]
Rao et al. 2015	8 études	9 669 cas	Travail de nuit (fixe ou rotatif)	RR ^a = 1.24 (1.05-1.46)
Mancio et al. 2018	9 études	9 219 cas	Travail de nuit fixe Travail de nuit rotatif	RR= 1.01 (0.81-1.26) RR= 1.06 (1.01-1.12)
Gan et al. 2018	15 études	10 715 cas	Travail de nuit fixe ou rotatif Travail de nuit fixe Travail de nuit rotatif	RR= 1.23 (1.08-1.41) RR= 1.34 (0.94-1.91) RR= 1.10 (1.00-1.26)

[‡] Intervalle de confiance à 95 % / ^a Risque Ratio (RR)

En dehors des études épidémiologiques que nous avons rapportées, plusieurs études ont été réalisées au sein de sous-groupes professionnels spécifiques tel que le personnel navigant (pilotes et personnel navigant commercial), les sapeurs-pompiers, les militaires, les serveurs ou encore les travailleurs de la sécurité (Band et al. 1990, Band et al. 1996, Krstev et al. 1998, Rafnsson et al. 2000, Hammar et al. 2002, Pukkala et al. 2002, Pukkala et al. 2003, Buja et al. 2005, Pukkala et al. 2009, Pukkala et al. 2012, Daniels et al. 2013, Pukkala et al. 2014). Ces études comparaient à partir de ratios d'incidence standardisés l'incidence du cancer de la prostate observée dans ces groupes professionnels à celle attendue lorsqu'on applique les taux d'incidence observée dans la population générale. Des augmentations d'incidence de cancer de la prostate étaient observées au sein de ces sous-groupes professionnels. Néanmoins, ces études ne prenaient pas en compte des facteurs de confusion potentiels ou la co-exposition à d'autres facteurs professionnels tels que les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) pour les sapeurs-pompiers.

Pour résumer, notre revue de la littérature a porté sur 12 études épidémiologiques (8 études de cohortes et 4 études cas-témoins) évaluant le risque de survenue de cancer de la prostate associé à l'exposition individuelle au travail de nuit.

Parmi les 8 études de cohortes, 5 n'ont observé aucune association entre l'exposition au travail de nuit et le risque de cancer de la prostate alors que les 3 autres rapportaient des augmentations du risque dont 2 étaient significatives. Toutes les études avaient recours à un recueil individuel des données sur l'exposition, excepté celle de Schwartzbaum *et al.* (2007) basée sur une matrice emploi-exposition.

Les résultats des études cas-témoins suggéraient une augmentation du risque de cancer de la prostate, significative pour deux d'entre-elles. Des associations avec les durées d'exposition ou des indices d'exposition cumulée au travail de nuit ont également été rapportées. L'étude espagnole a montré un lien entre le travail de nuit et le risque de cancer de la prostate en prenant en compte l'agressivité de la tumeur et le chronotype des sujets, apportant des éléments nouveaux qui nécessitent toutefois d'être confirmés par de nouvelles études.

L'une des principales limites des études épidémiologiques réalisées à ce jour est l'absence de définition standard du travail de nuit. Un rapport d'un groupe de travail du CIRC a formulé des recommandations sur la façon de mesurer le travail de nuit dans les études épidémiologiques sur le cancer afin de mieux évaluer la perturbation circadienne dans sa globalité (Stevens *et al.* 2011). Les principaux indicateurs du travail de nuit qui devraient être recueillis comprennent notamment l'heure de début du poste, le nombre d'heures par nuit, le type de poste (fixe ou rotatif), la vitesse et la direction de la rotation en cas de travail de nuit rotatif, la durée et la fréquence (nombre de nuits par semaine ou par mois). Bien qu'on ait souvent supposé que le travail rotatif comportant des changements fréquents dans les heures de travail soit le modèle le plus perturbateur, les effets d'autres heures de travail atypiques comme le travail de nuit fixe (qui implique un changement de phase pendant la semaine en raison de l'alternance des jours de travail et de repos) ou le travail matinal ou

tardif pourraient aussi avoir de forts effets délétères. A ce jour, seules quelques études épidémiologiques ont évalué le travail de nuit à ce niveau de détail.

Dans ce rapport du CIRC, il était mentionné que des caractéristiques individuelles comme les habitudes de sommeil et le chronotype pouvaient interagir avec le travail de nuit en influençant le système circadien et en modifiant le risque de cancer. Le chronotype indique la tendance d'un individu à préférer être du matin ou du soir en référence à l'heure locale (Erren et al. 2013). Les personnes du matin ont tendance à se réveiller et se coucher tôt et à être plus productives en début de journée. Tandis que celles du soir ont tendance à se réveiller plus tard, à démarrer plus lentement et à être à leur meilleur dans la soirée. Certains individus se situent entre les 2, c'est-à-dire qu'ils ne sont ni du matin, ni du soir. Le chronotype est habituellement évalué au moyen de questionnaires qui visent à déterminer le moment de la journée où une personne choisirait de placer son cycle veille-sommeil pour fonctionner de manière optimale. Le Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) et le Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ) sont les deux plus largement utilisés dans les études épidémiologiques (Horne et al. 1976, Roenneberg et al. 2003, Kantermann et al. 2015). Le chronotype pourrait jouer dans la perturbation du rythme circadien, en supposant que les sujets de chronotype du soir seraient plus sensibles à une perturbation du rythme circadien que ceux du matin en ce qui concerne les activités diurnes (Merikanto et al. 2013, Knutson et al. 2018). Les habitudes de sommeil ainsi que le chronotype, rarement pris en compte dans les études, devraient également être pleinement pris en compte dans les nouvelles études épidémiologiques.

Enfin, ce rapport indiquait également la nécessité de tenir compte des particularités génétiques individuelles en lien avec les gènes circadiens, celles-ci pouvant interagir avec la susceptibilité individuelle au travail de nuit.

4.4. Gènes circadiens, interactions avec le travail de nuit et risque de cancer

Les rythmes circadiens, sont contrôlés au niveau moléculaire par les gènes de l'horloge (ou gènes circadiens) et leurs produits protéiques (Lamont et al. 2007, Cermakian et al. 2009). En effet, les horloges circadiennes sont régulées par plusieurs protéines telles que : ARNTL ou BMAL1, ARNTL2 ou BMAL2 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-likes), CLOCK (circadian locomotor output cycle kaput), NPAS2 (neuronal PAS domain protein 2), PER1, PER2 PER3 (periods), cryptochromes (CRY1 et CRY2), TIMELESS, ROR-a et ROR-b, qui interagissent les unes avec les autres dans diverses boucles de rétroaction de transcription-traduction (Fu et al. 2003, Griffett et al. 2013) (**Figure 13**). La transcription et la traduction des gènes de l'horloge aboutissent à la production de complexes protéiques qui s'assemblent dans le cytoplasme de la cellule. Ces complexes se déplacent ensuite dans le noyau, et la transcription ultérieure est inhibée. Ces complexes protéiques sont ensuite dégradés et les gènes de l'horloge sont, une fois de plus, libres de subir une transcription. Le taux de transcription, la traduction, l'assemblage du complexe protéique, le mouvement dans le noyau, l'inhibition de la transcription et la dégradation des protéines se combinent pour générer une oscillation de 24 heures (Foster et al. 2014). Dans les cellules du noyau suprachiasmatique, un complexe de protéines PER 1-3 et CRY 1-2 pénètre dans le noyau cellulaire et interfère ensuite avec le lecteur transcriptionnel BMAL1/CLOCK, agissant pour arrêter leur propre transcription. Cette oscillation moléculaire est basée sur des boucles de rétroaction inter-verrouillées au sein d'une unité d'activation (CLOCK, NPAS2 et ARNTL/BMAL1) et d'une unité de répression (PER et CRY), via l'entraînement transcriptionnel produit par les hétérodimères de protéines ARNTL/BMAL1-CLOCK/NPAS2. Le complexe hétérodimère, formé d'ARNTL/BMAL1 et des deux protéines apparentées CLOCK ou NPAS2, active la transcription des gènes *PER* (*PER1*, *PER2* et *PER3*) et *CRY* (*CRY1* et *CRY2*). Les protéines PER résultantes interagissent avec les protéines CRY pour former un complexe protéique et réprimer leur propre transcription en agissant directement sur le complexe protéique ARNTL/BMAL1-CLOCK/NPAS2. Le complexe protéique pénètre dans le noyau et entraîne une rétroaction négative en inhibant la transcription à médiation BMAL1:CLOCK. Les hétérodimères ARNTL/BMAL1-CLOCK/NPAS2 induisent également une boucle de régulation secondaire qui active la transcription des récepteurs nucléaires orphelins liés à l'acide rétinoïque : NR1D1, NR1D2, RORA et RORB. RORA active la transcription de

ARNTL/BMAL1, tandis que NR1D1/NR1D2 la réprime (Foster et al. 2014, Merbitz-Zahradnik et al. 2015).

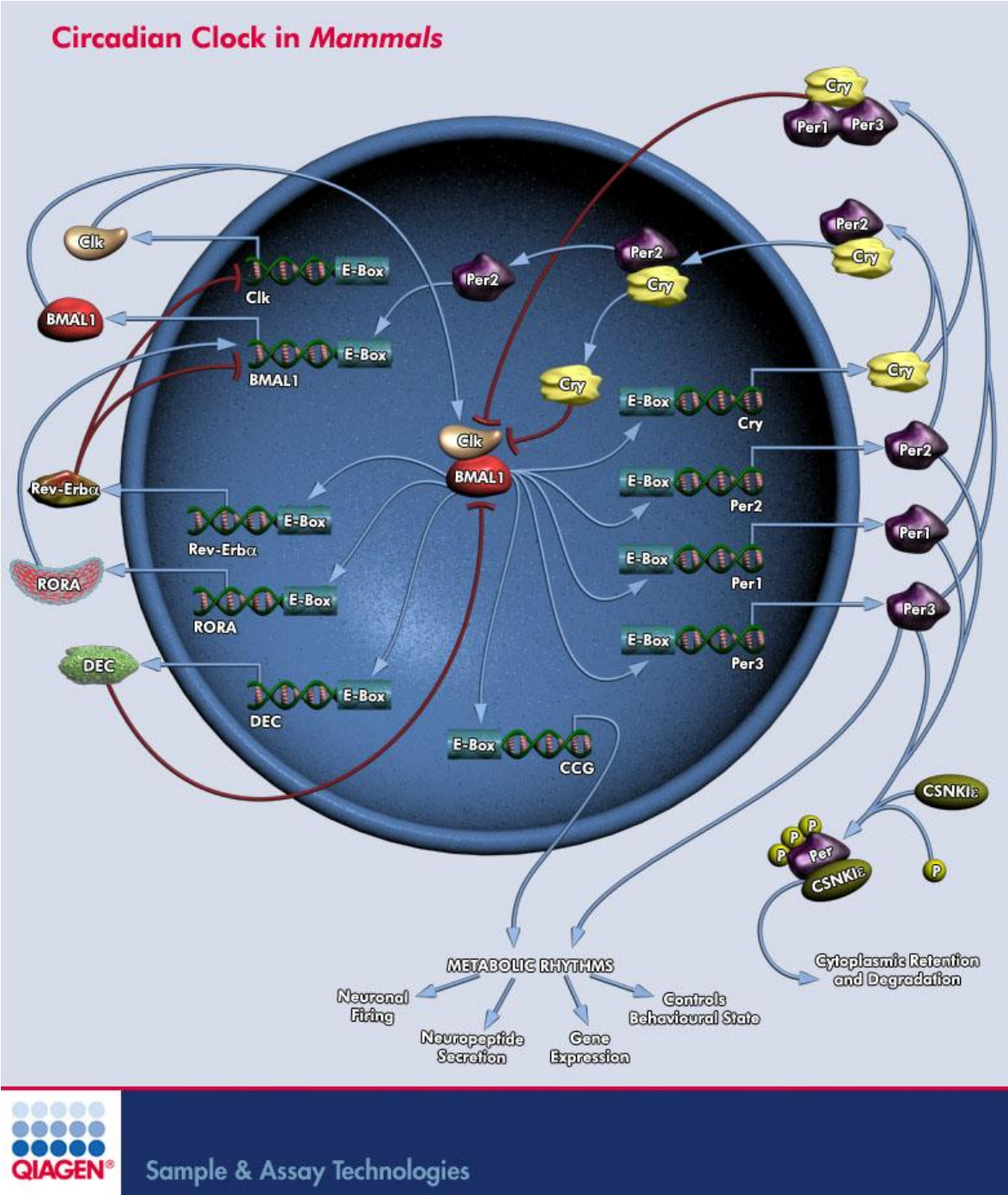


Figure 13 : Boucle de rétroaction des gènes de l'horloge

Parmi les gènes circadiens, neuf (*CLOCK*, *NPAS2*, *ARNTL*, *CSNK1E*, *CRY1*, *CRY2*, *PER1*, *PER2* et *PER3*) sont impliqués dans la boucle de rétroaction centrale. Ils constituent les principaux régulateurs du système circadien et pourraient jouer un rôle particulier dans la carcinogenèse (Fu et al. 2003, Kondratov et al. 2007, Monsees et al. 2012, Kelleher et al. 2014, Ercolani et al. 2015). A ces principaux gènes circadiens, s'ajoutent d'autres gènes ayant un rôle secondaire et impliqués dans des boucles de rétroaction périphériques, contribuant à la complexité génétique qui sous-tend le phénotype circadien (Ko et al. 2006).

On estime que chez l'homme, les gènes circadiens contrôlent l'expression de 2 à 10 % de l'ensemble des gènes (Storch et al. 2002). Ainsi, les gènes circadiens pourraient affecter la susceptibilité au cancer par des effets sur les voies biologiques qui régulent les processus moléculaires tels que l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation des dommages à l'ADN, la prolifération cellulaire, le maintien de la stabilité génomique, l'inflammation, le stress oxydatif et l'apoptose (Fu et al. 2003, Matsuo et al. 2003, Gauger et al. 2005, Ünsal-Kaçmaz et al. 2005, Zmrzljak et al. 2012, Kettner et al. 2014). Les gènes de l'horloge pourraient également agir comme suppresseurs de tumeurs et les variations dans l'expression de ces gènes pourraient jouer un rôle dans le développement et la progression du cancer (Fu et al. 2003, Reddy et al. 2010). Il a été démontré que le niveau d'expression du gène circadien *PER1* peut être régulé à la baisse dans les cellules mammaires tumorales comparativement aux cellules mammaires normales, de même que dans les cellules prostatiques cancéreuses comparées aux cellules prostatiques normales (Gery et al. 2007, Cao et al. 2009).

Des études épidémiologiques ont rapporté que certains polymorphismes des gènes circadiens étaient associés à la survenue de troubles psycho-comportementaux et mentaux, à l'obésité, au syndrome métabolique et au diabète de type 2 (Cuninkova et al. 2008, Karantanos et al. 2014, Valenzuela et al. 2016). Des associations ont été également observées entre des polymorphismes des gènes circadiens et le risque de certains cancers tels que les cancers du sein, de l'ovaire, du poumon, du colon et du rectum, du pancréas, les cancers hématologiques et le cancer de la prostate.

A ce jour, le rôle des gènes circadiens dans la survenue de cancer a surtout été étudié pour le cancer du sein dans 15 études (Zhu et al. 2005, Zhu et al. 2008, Hoffman et al. 2010, Hoffman et al. 2010, Yi et al. 2010, Dai et al. 2011, Li et al. 2011, Wang et al. 2011, Fu et al. 2012, Monsees et al. 2012, Grundy et al. 2013, Zienolddiny et al. 2013, Rabstein et al. 2014, Truong et al. 2014, Wirth et al. 2014, Benna et al. 2017, Mocellin et al. 2018). Globalement, ces études indiquaient des associations significatives entre certains variants des gènes circadiens et la susceptibilité au cancer du sein mais la majorité de ces associations n'étaient pas répliquées d'une étude à l'autre. En revanche, les variants significativement associés au cancer du sein dans ces études prédisposaient à des cancers autres que le cancer du sein ou à d'autres pathologies.

Les études portant sur des cancers autres que le cancer sein sont beaucoup plus rares avec 3 études pour le cancer de l'ovaire (Jim et al. 2015, Benna et al. 2017, Gu et al. 2017), 2 pour le cancer du poumon (Mocellin et al. 2018, Xiang et al. 2018), 3 pour le cancer colorectal (Momma et al. 2017, Gu et al. 2018, Hasakova et al. 2018), 2 pour le cancer du pancréas (Relles et al. 2013, Jiang et al. 2016) et 4 pour le lymphome non hodgkinien (LNH) (Zhu et al. 2007, Zhu et al. 2008, Hoffman et al. 2009, Benna et al. 2017). Ces études rapportaient des associations significatives entre certains variants des gènes circadiens et ces cancers ou mettaient en évidence des différences significatives entre les niveaux d'expression de ces gènes dans les cellules cancéreuses comparativement aux cellules normales.

Pour le cancer de de la prostate, 8 études se sont intéressées au rôle des gènes circadiens dans la survenue du cancer de la prostate (Chu et al. 2008, Zhu et al. 2009, Markt et al. 2015, Wang et al. 2015, Benna et al. 2017, Gu et al. 2017, Chu et al. 2018, Mocellin et al. 2018) (**Tableau 6**).

Parmi ces études, quatre ont testé individuellement l'association entre chaque variant (SNP) des gènes circadiens (Chu et al. 2008, Zhu et al. 2009, Benna et al. 2017, Chu et al. 2018) et le risque de cancer de la prostate. Les quatre autres études ont également évalué l'association au niveau du gène (ensemble de variants d'un même gène) ainsi que pour des familles de gènes appelé également « pathway » (Markt et al. 2015, Gu et al. 2017). Dans

ces différentes études, les gènes circadiens les plus fréquemment associés au cancer de la prostate étaient *NPAS2* (Zhu et al. 2009, Gu et al. 2017, Chu et al. 2018), *CRY1* (Zhu et al. 2009, Markt et al. 2015) et *CRY2* (Chu et al. 2008, Zhu et al. 2009).

Des études ont mis en lumière le lien entre les polymorphismes de certains gènes circadiens tels que *PER3*, *CLOCK*, *NPAS2*, *PER2* et le chronotype, en rapportant des différences significatives entre les niveaux d'expressions de ces gènes selon le chronotype (Katzenberg et al. 1998, Archer et al. 2003, Mishima et al. 2005, Pereira et al. 2005, Hida et al. 2014, Ferrante et al. 2015, Archer et al. 2018).

Il serait intéressant, pour aller plus loin dans la compréhension des mécanismes par lesquels la perturbation du rythme circadien pourrait favoriser la survenue du cancer de la prostate, d'élucider les mécanismes génétiques sous-jacents et d'étudier leurs interactions avec le travail de nuit.

Tableau 6 : résumé des études individuelles et méta-analyses sur l'association entre les gènes circadiens et le risque de survenue de cancer de la prostate

Auteurs	Schéma d'étude	Gènes étudiés	Méthode d'analyse	Gènes / SNPs significativement associés au cancer de la prostate
Chu et al. 2008, Chine	Etude cas-témoins	CRY2, CSNK1E, NPAS2, PER1, PER3	Approche par SNP (5 variantes de 5 gènes circadiens ont été génotypés)	rs1401417 du gène CRY2
				PER1 rs885747, rs2289591, rs2289591
				PER2 rs7602358
				PER3 rs1012477
				CSNK1E rs1534891
Zhu et al. 2009, Washington	Etude cas-témoins	PER1, PER2, PER3, ARNTL, CLOCK, CRY1, CRY2, CSNK1E, NPAS2, TIMELESS	Approche par SNP	CRY1 rs12315175
				CRY2 rs2292912
				ARNTL rs7950226
				CLOCK rs11133373
				NPAS2 rs1369481, rs895521, rs17024926
Markt et al. 2015	analyse des données de 2 études cas-témoins: HPFS (Health Professional Follow-up Study) PHS (Physicians' Health Study) 1 étude de cohorte: AGES-Reykjavik	PER1, PER2, PER3, ARNTL, CLOCK, CRY1, CRY2, CSNK1E, NPAS2	Approche par SNP Approche par gène	PER1 rs2289591
				PER2 rs10462023
				CRY1 rs12315175, rs7297614, rs1921126
				ARNTL rs969485
				NPAS2 rs3754674, rs10206435
Wang et al. 2015	Méta-analyse des données de 2 études cas-témoins Chu et al. ; 2008 / Zhu et al. ; 2009	NPAS2	Approche par SNP	Aucun

Benna et al. 2017	Métab-analyse des données de 3 études: (Zhu et al. 2009 / Chu et al. 2008 / Markt et al. 2015)	PER1, PER2, PER3, ARNTL, CLOCK, CRY1, CRY2, CSNK1E, NPAS2, NR1D1, NR1D2, RORA, RORB, TIMELESS	Approche par SNP	Aucun
Gu et al. 2017	Analyse poolée des données d'ELLIPSE (Elucidating Loci in Prostate Cancer Susceptibility)	PER1, PER2, PER3, ARNTL, CLOCK, CRY1, CRY2, CSNK1E, NPAS2	Approche par gène / pathway	CLOCK, CRY2, NPAS2, Pathway des 9 principaux gènes circadiens
Mocellin et al. 2018	Métab-analyse des données de 6 GWAS (Genome Wide Association Studies) incluses dans le consortium ELLIPSE (Elucidating Loci Involved in Prostate Cancer Susceptibility)	PER1, PER2, PER3, ARNTL, ARNTL2, CLOCK, CRY1, CRY2, CSNK1E, NPAS2, NR1D1, NR1D2, RORA, RORB, RORC	Approche par gène / pathway	PER3, ARNTL, CLOCK, NPAS2, NR1D1, RORA, RORB
Chu et al. 2018 et al., Etats-Unis	Etude cas-témoins nichée dans l'essai clinique randomisé PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial)	PER1, PER2, PER3, ARNTL, CLOCK, CRY1, CRY2, CSNK1E, NPAS2	Approche par SNP	Aucun dans le groupe placebo Variant rs746924 du gène NPAS2 dans le groupe traité au finasteride

4.5. Interaction travail de nuit *gènes de l'horloge et cancer

A notre connaissance, il n'existe pas d'études s'intéressant à l'association entre le travail de nuit et le risque de cancer de la prostate en tenant compte des polymorphismes des gènes circadiens. De telles études d'interaction GxE (Gènes x Environnement) n'ont été menées que pour le cancer du sein (Monsees et al. 2012, Grundy et al. 2013, Zienolddiny et al. 2013, Rabstein et al. 2014, Truong et al. 2014). Certaines ont rapporté des interactions significatives entre le travail de nuit et des polymorphismes des gènes circadiens comme *BMAL1* (Zienolddiny et al. 2013), *RORB* (Zienolddiny et al. 2013), *ARNTL* (Grundy et al. 2013), *PER2* (Grundy et al. 2013) et *CLOCK* (Rabstein et al. 2014).

En résumé, le rôle du travail en horaires décalés (travail de nuit ou travail posté) ainsi que celui des gènes circadiens dans la survenue de cancers, dont le cancer de la prostate, en lien avec la perturbation du rythme circadien est un vaste champ d'investigations qui suscite un intérêt de recherche croissant depuis la publication de la monographie du CIRC. En dehors de l'âge, l'origine ethnique et la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du 1^{er} degré qui sont des facteurs de risque établis pour le cancer de la prostate, son étiologie reste encore largement inexpliquée. Des pistes ont été suggérées quant au potentiel rôle de facteurs environnementaux, notamment le travail de nuit, dans la survenue de cancer. Plusieurs études réalisées au sein de populations différentes (population générale et groupes professionnels spécifiques) suggéraient des résultats en faveur de cette hypothèse. Avec la publication de la monographie CIRC, classant le travail de nuit qui serait à l'origine de la perturbation du rythme circadien comme probablement cancérigène pour l'homme, plusieurs hypothèses biologiques ont été avancées pour expliquer comment la perturbation du rythme circadien pourrait être associée à une augmentation du risque de cancer. Plusieurs études portant sur le rôle du travail de nuit dans la survenue des cancers, dont la plupart portaient sur le cancer du sein, ont tenté d'étayer ces hypothèses. Très peu d'études ont porté sur des localisations de cancer autres que le sein. Le manque d'études épidémiologiques est frappant pour les cancers de la prostate. En effet, à ce jour, il n'existe que 12 études épidémiologiques sur le rôle du travail de nuit dans les cancers de la prostate avec des résultats discordants (Kubo et al. 2006, Conlon et al. 2007, Schwartzbaum et al. 2007, Kubo et al. 2011, Parent et al. 2012, Gapstur et al. 2014, Hammer et al. 2015, Papantoniou et al. 2015, Dickerman et al. 2016, Akerstedt

et al. 2017, Behrens et al. 2017, Tse et al. 2017). De plus, le manque de standardisation observé d'une étude à l'autre en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition limite la comparabilité des résultats. C'est pour cela qu'une meilleure caractérisation de l'exposition, ainsi que la prise en compte de certaines caractéristiques individuelles (habitudes de sommeil, chronotype, polymorphismes des gènes de l'horloge) sont désormais nécessaires pour mieux appréhender la perturbation du rythme circadien dans son intégralité. La littérature montre encore une vision incomplète et fragmentée du rôle que joue la perturbation du rythme circadien dans la survenue de cancer, en particulier celui de la prostate. Cela nécessite d'investiguer plus en détail le rôle du travail de nuit, des gènes de l'horloge ainsi que leurs interactions dans la survenue du cancer de la prostate.

5. OBJECTIFS DE LA THESE

L'objectif général de ce travail de thèse a été d'étudier, le rôle de la perturbation du rythme circadien sur le risque de cancer de la prostate.

Plus spécifiquement, nous avons étudié :

- i. Le rôle du travail de nuit/posté sur le risque de cancer de la prostate en tenant compte de certaines caractéristiques individuelles,**
- ii. Le rôle des polymorphismes des gènes circadiens sur le risque de cancer de la prostate,**
- iii. Les interactions « travail de nuit*gènes de l'horloge » dans le risque de survenue du cancer de la prostate.**

L'ensemble de ce travail de thèse a été réalisé à partir des données de l'étude EPICAP (EPIdémiologie des CAncers de la Prostate), étude cas-témoins réalisée en population générale dans le département de l'Hérault.

Après une 1^{ère} partie consacrée à l'état des connaissances sur le cancer de la prostate et son étiologie, nous présenterons dans la 2^{ème} partie de ce manuscrit l'étude EPICAP sur laquelle repose l'ensemble de ce travail. La 3^{ème} partie sera consacrée à l'étude du rôle du travail de nuit dans le risque de cancer de la prostate. Dans une 4^{ème} partie, nous aborderons le rôle des gènes circadiens ainsi que leurs interactions avec le travail de nuit dans le risque de cancer de la prostate. Enfin, nous conclurons ce travail par une 5^{ème} partie où nous évoquerons les pistes de recherche envisageables pour l'approfondir.

PARTIE 2 : Présentation de l'Etude EPICAP

1. ECHANTILLONNAGE

Les cas éligibles de l'étude EPICAP étaient tous les hommes nouvellement diagnostiqués pour un cancer de la prostate entre 2012 et 2013. Ils étaient âgés de moins de 75 ans et résidaient dans le département de l'Hérault au moment du diagnostic. L'identification des cas a été réalisée par des infirmières de recherche clinique spécifiquement recrutées et formées pour l'étude, par recherche active et en temps réel auprès des cliniciens dans l'ensemble des différentes structures de soins du département : 3 hôpitaux publics (Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Centre Hospitalier de Béziers, Centre Hospitalier de Sète) et 3 cliniques privées (Cliniques Polygone et Beau Soleil à Montpellier et clinique Saint Privat à Béziers). L'inclusion des cas dans l'étude était faite uniquement après recueil de leur consentement. Seuls les cas de cancer confirmés histologiquement étaient inclus dans l'étude.

Les témoins étaient des hommes de même âge en moyenne que les cas (< 75 ans), résidant dans le département de l'Hérault, et n'ayant jamais eu de cancer de la prostate révélé histologiquement au moment de leur inclusion dans l'étude. Les témoins étaient identifiés par téléphone par l'intermédiaire d'un institut de sondage (IPSOS). Afin d'atteindre les foyers inscrits sur liste rouge, le numéro de téléphone sélectionné dans l'annuaire est incrémenté de 1. Si le foyer comportait un homme satisfaisant aux critères d'éligibilité, il lui était proposé de participer à l'étude dans la limite des quotas définis pour l'âge et la catégorie socioprofessionnelle (CSP) codée suivant la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles de l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE ; <https://www.insee.fr/fr/information/2406153>). Ainsi, la distribution par âge des témoins sélectionnés reflétait la distribution par âge observée chez les cas de cancer (appariement par fréquence et par tranches d'âges de 5 ans). La répartition par catégorie socio-professionnelle (CSP) du groupe témoin reflétait également la répartition par CSP de l'ensemble du département, connue d'après le recensement de la population, ceci afin de minimiser les biais de sélection. Parmi les 1 098 cas et 1 109 témoins éligibles, 819 cas et 879 témoins ont participé à l'étude soit un taux de participation de 77 % (75 % pour les cas et 79 % pour les témoins). Notre population d'étude finale était composée de 819 cas et 879 témoins (**Figure 14**).

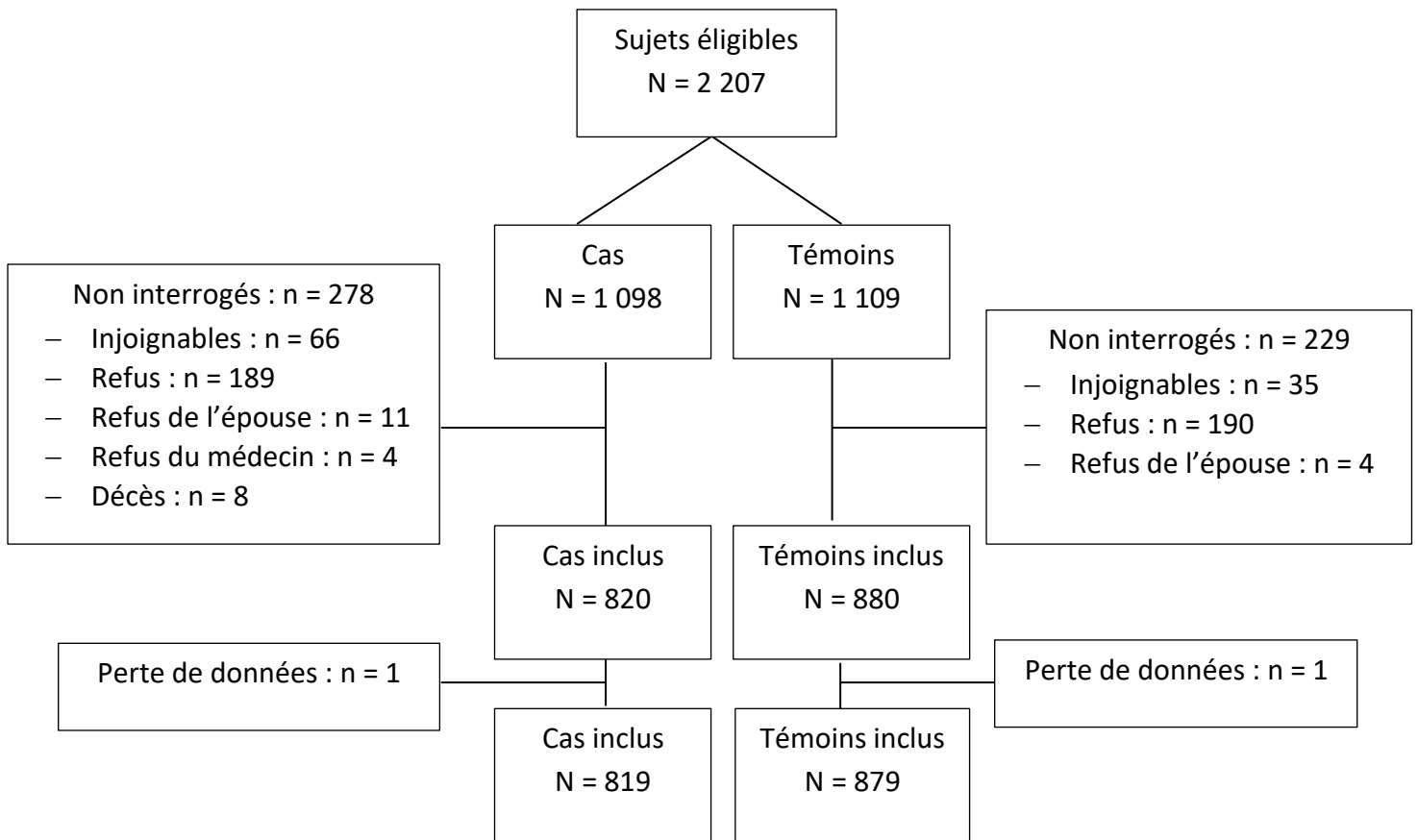


Figure 14 : Diagramme de flux de la sélection des cas et des témoins de l'étude EPICAP

2. RECUEIL DE DONNEES

Le recueil de données consistait en un entretien en face-à-face avec une infirmière de recherche clinique expérimentée et spécialement formée pour l'étude. Les conditions du recueil de données étaient analogues pour les cas et les témoins. Le recueil de données comprenait un questionnaire, des mesures anthropométriques et un prélèvement biologique (sanguin ou salivaire).

2.1. Questionnaire

L'entretien des cas et des témoins était réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé sur système CAPI (Computer Assisted Personal Interview), méthode de recueil sur micro-ordinateur, qui durait en moyenne 2 heures. L'entretien a permis d'obtenir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, le mode de vie (alcool, tabac, activité physique, chronotype et habitudes de sommeil) et les activités de loisir, l'historique du poids, les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements médicamenteux, ainsi qu'un historique résidentiel et professionnel complet.

2.2. Mesures anthropométriques

Des mesures anthropométriques (poids, taille, périmètre abdominal et tour de hanches) ont été réalisées au moment de l'interrogatoire par les infirmières chez les cas et les témoins.

2.3. Données biologiques

Un prélèvement sanguin a été proposé aux cas et aux témoins, et en cas de refus, il a été proposé un recueil de salive par kit Oragène. Les prélèvements ont permis de constituer une banque d'ADN (DNAtèque) conservée au Centre de Ressources Biologiques (CRB Epigenetec) des Saints-Pères à Paris (INSERM U1147).

2.4. Données médicales pour les cas

Les données médicales spécifiques au cancer de la prostate étaient recueillies par les infirmières de recherche clinique à partir du dossier médical ou des données du registre des

cancers de l'Hérault. Ces données étaient la valeur du PSA au diagnostic, le score de Gleason obtenu à partir de l'examen histologique de la biopsie et/ou de l'examen histologique de la pièce de prostatectomie, le stade TNM et les traitements réalisés.

3. VARIABLES D'INTERET

3.1. Age

L'âge considéré était pour les cas l'âge au diagnostic du cancer de la prostate et pour les témoins l'âge à l'inclusion dans l'étude. Des tranches d'âges de 5 ans d'amplitude (< 55 ans, 55-60 ans, 60-65 ans, 65-70 ans et ≥ 70 ans) ont été définies pour décrire la répartition par âge de la population.

3.2. Origine ethnique

La variable origine ethnique a été créée en combinant l'origine ethnique déclarée par le sujet et le pays de naissance. Ainsi on a pu distinguer trois principaux groupes ethniques : les sujets d'origine caucasienne, les sujets d'ascendance Africaine (Antillais, Réunionnais et Africains d'Afrique Noire) et les autres (Amérique Latine, Asie, Proche et moyen Orient). Dans les analyses statistiques, nous avons regroupé au sein d'une même catégorie les sujets d'ascendance Africaine et les autres étant donné les faibles effectifs observés dans ces deux groupes ethniques.

3.3. Antécédents familiaux de cancer de la prostate au 1^{er} degré

Les antécédents familiaux de cancers chez les apparentés du 1^{er} degré (parents, enfants, frères et sœurs) ont également été recueillis. Pour chaque apparenté atteint, il était demandé la localisation et l'âge de survenue du cancer. Nous nous sommes intéressés au diagnostic du cancer de la prostate chez au moins un apparenté du 1^{er} degré (père, frères, fils). Ainsi, la variable « antécédents familiaux de cancer de la prostate » était codée 1 si au moins un apparenté du 1^{er} degré avait eu un diagnostic de cancer de la prostate et 0 si aucun apparenté du 1^{er} degré n'avait été diagnostiqué pour un cancer de la prostate.

3.4. Niveau d'éducation

Le niveau d'éducation correspondait au diplôme le plus élevé atteint. La population d'étude était composée d'hommes sans diplôme, de niveau équivalent au primaire (CEP, BEP, CAP ou équivalent), au secondaire (baccalauréat ou brevet professionnel) ou au supérieur (Baccalauréat + 2 ans ou diplôme supérieur). La variable niveau d'éducation distingue trois catégories : « ≤ Primaire », « Secondaire », et « Supérieur ».

3.5. Indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC s'obtient par le rapport entre le poids en kilogrammes et le carré de la taille en mètres. Nous avons catégorisé l'IMC en 3 classes selon la classification internationale établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : hommes ayant un IMC < 25 kg/m², hommes ayant un IMC compris entre 25 et 29 kg/m², et hommes ayant un IMC ≥ 30 kg/m².

3.6. Consommation de tabac

Le statut tabagique des sujets était défini par une variable à 3 catégories qui distingue les non-fumeurs, les anciens fumeurs et les fumeurs actuels.

3.7. Consommation d'alcool

La variable qui décrit la consommation d'alcool comportait 2 classes : ceux qui n'ont jamais consommé d'alcool de leur vie et ceux qui ont déclaré une consommation régulière, c'est-à-dire au moins une fois par mois pendant une année.

3.8. Activité physique

La variable activité physique était une variable en deux classes : d'une part les sujets qui avaient une activité physique d'au moins une heure par semaine pendant au moins 1 an et les autres.

3.9. Caractéristiques cliniques des cas

Le score de Gleason ainsi que le niveau de PSA au diagnostic ont été recueillis.

Pour le score de Gleason, nous avons regroupé les différents grades en deux groupes :

✚ *Les tumeurs de bas grade ou faiblement agressives* : incluant des valeurs de score de Gleason < 7 ou $= 7$ tel que les sujets pour lesquels les deux grades les plus couramment représentés dans la tumeur étaient 3 + 4, ainsi que ceux pour lesquels les deux grades déterminant l'agressivité de la tumeur n'étaient pas connus. Nous avons fait le choix d'inclure ces derniers dans la catégorie des tumeurs de bas grade en supposant que l'absence d'information sur les grades des tumeurs pourrait être liée au fait que les cellules prostatiques étaient encore différenciables et par conséquent de grades extrêmement bas.

✚ *Les tumeurs de grade élevé ou agressives* : incluant des valeurs de score de Gleason > 7 ou $= 7$ tel que les sujets pour lesquels les deux grades les plus couramment représentés dans la tumeur étaient 4+3.

Les valeurs de dosage du PSA au diagnostic ont été regroupées en trois classes par rapport au seuil normal de référence (4ng/ml) : < 4 ng/ml, 4-10 ng/ml, > 10 ng/ml.

3.10. Chronotype

Le chronotype a été construit à partir du « Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) » développé par Horne et Östberg (Horne et al. 1976) et initialement testé chez des sujets âgés de 18 à 32 ans. Ce questionnaire, consiste en 19 questions permettant d'établir un score compris entre 16 et 86 afin de déterminer le chronotype d'un sujet classé en 5 groupes : totalement du soir (score 16 à 30), plutôt du soir (score 31 à 41), ni du matin ni du soir (score 42 à 58), plutôt du matin (score 59 à 69), totalement du matin (score 70 à 86) (**Annexe 1**).

Une version du MEQ adaptée à une population française d'âge moyen 51 ans (44 à 58 ans) a été proposée par Taillard *et al.* (2004). Sur un échantillon de 566 volontaires de la cohorte française GAZEL, âgés en moyenne de 51,2 ans ($\pm 3,2$ ans) et ne présentant aucun trouble lié au sommeil, les auteurs ont effectué une analyse en correspondance multiple (ACM) à partir des items du MEQ (Taillard et al. 2004). Les composantes principales issues de cette ACM

ont fait l'objet d'une classification hiérarchique ascendante qui a permis de constituer trois catégories : sujets de chronotype du soir (score < 53), sujets de chronotype du matin (score > 64) et sujets de chronotype ni du matin, ni du soir.

C'est à partir de ces seuils (53 et 64) que nous avons construit la variable chronotype.

3.11. Les habitudes de sommeil

La durée de sommeil a été recueillie à des différentes périodes de la vie : avant 30 ans, entre 30 et 50 ans et après 50 ans, en demandant aux sujets leur nombre d'heures de sommeil par nuit en semaine et pendant le week-end. Ces différentes valeurs ont permis de déterminer la durée moyenne de sommeil par nuit sur la vie entière. Cette variable représentait la moyenne hebdomadaire des durées de sommeil par nuit au cours des 3 périodes de recueil (avant 30 ans, entre 30 et 50 ans et après 50 ans). La durée moyenne de sommeil par nuit sur la vie entière a ainsi été catégorisée en 3 classes : < 7 / 7 / ≥ 8 heures de sommeil en moyenne par nuit.

4. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE

Dans cette section, nous décrivons dans un premier temps les caractéristiques cliniques des cas au diagnostic. Nous avons ensuite comparé les cas et les témoins pour les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques liées au mode de vie et les caractéristiques individuelles à partir d'un test du Khi2 d'indépendance ajusté sur l'âge.

4.1. Description des cas

La majorité des cas inclus dans l'étude avait des tumeurs de bas grade (77 %) et un taux de PSA au diagnostic compris entre 4 et 10 ng / ml (70,5 %) (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des cas au diagnostic

	Cas N=819 (%)
Score de Gleason	
≤ 7 (3+4)	623 (77.3)
≥ 7 (4+3)	183 (22.7)
Taux de PSA au diagnostic (en ng / ml)	
< 4	33 (4.1)
4-10	562 (70.4)
> 10	203 (25.4)

4.2. Comparaison entre les cas et les témoins

L'âge, l'origine ethnique, le niveau d'étude, l'indice de masse corporelle (IMC), l'activité physique, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le chronotype et la durée moyenne de sommeil étaient distribués de façon similaire chez les cas et les témoins (**Tableau 8**). La moyenne d'âge était de 65 ans pour les cas et les témoins. La majorité des sujets était d'origine caucasienne (97 % chez les cas, 98% chez les témoins ; $p=0,14$) avec un niveau d'étude secondaire (46 % chez les cas, 48 % chez les témoins ; $p=0,41$). La plupart pratiquait une activité physique (77 % chez les cas vs 80 % chez les témoins ; $p=0,11$), était d'anciens fumeurs (56 % chez les cas, 54 % chez les témoins ; $p=0,21$) et consommait de l'alcool (91 % chez les cas, 90 % chez les témoins ; $p=0,62$). De la même façon, la distribution des caractéristiques individuelles, chronotype et durée moyenne de sommeil par nuit, était identique chez les cas et chez les témoins ($p=0,29$ et $0,90$, respectivement).

Comme attendu, l'existence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré étaient significativement plus importante chez les cas que chez les témoins (22,2 % vs 8,8 % ; $P<0,0001$).

Tableau 8: comparaison des cas et des témoins pour les caractéristiques sociodémographiques, liées au mode de vie et individuelles

	Cas N=819 (%)	Témoins N = 879 (%)	p*
Age			0.14
< 55	48 (5.9)	59 (6.7)	
[55-60[99 (12.1)	99 (11.3)	
[60-65[217 (26.5)	201 (22.9)	
[65-70[274 (33.5)	285 (32.4)	
>= 70	181 (22.1)	235 (26.7)	
Origine ethnique			0.41
Caucasien	795 (97.1)	859 (97.7)	
Autre	24 (2.9)	20 (2.3)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate			< 0.0001
Non	633 (77.8)	799 (91.2)	
Oui	181 (22.2)	77 (8.8)	
Niveau d'éducation			0.52
≤ Primaire	179 (21.9)	193 (22.0)	
Secondaire	380 (46.4)	425 (48.4)	
Supérieur	260 (31.8)	260 (29.6)	
Indice de masse corporelle			0.57
<25	231 (28.5)	248 (29.1)	
[25-30[399 (49.1)	397 (46.6)	
>=30	182 (22.4)	207 (24.3)	
Activité physique			0.11
Non	191 (23.4)	177 (20.1)	
Oui [‡]	627 (76.7)	702 (79.9)	
Consommation de tabac			0.21
Non	240 (29.3)	246 (28.0)	
Ancien fumeur	455 (55.6)	476 (54.2)	
Fumeur actuel	123 (15.0)	157 (17.9)	
Consommation d'alcool			0.62
Non	72 (8.8)	84 (9.6)	
Oui [‡]	746 (91.2)	795 (90.4)	
Chronotype			0.29
Ni du matin, ni du soir	403 (49.3)	437 (49.7)	
Matin	301 (36.8)	298 (33.9)	
Soir	114 (13.9)	144 (16.4)	
Durée moyenne de sommeil/nuit vie entière			0.90
< 7 heures	174 (21.3)	187 (21.3)	
7 heures	288 (35.3)	303 (34.5)	
≥ 8 heures	355 (43.5)	389 (44.3)	

*p-valeur du test de χ^2 de comparaison des cas et des témoins ajusté sur l'âge (excepté pour l'âge)

[‡] Avoir pratiqué des activités physiques régulières au moins une heure par semaine pendant au moins une année

[‡] Avoir consommé de l'alcool au moins une fois par mois durant une année

PARTIE 3 : TRAVAIL DE NUIT ET CANCER DE LA PROSTATE

1. INTRODUCTION

Selon la dernière enquête européenne sur les conditions de travail, 24 % des salariés de sexe masculin étaient concernés par le travail de nuit fixe (EWCS 2015). En France, la prévalence du travail de nuit¹ chez les hommes était de 21,5 % en 2012 et celle du travail posté de 16,7 % en 2010 (DARES 2013, DARES 2014).

Or, en 2007, le CIRC classait le travail de nuit entraînant une perturbation du rythme circadien comme probablement cancérigène pour l'Homme avec des preuves suffisantes chez l'animal mais limitées chez l'homme (Straif et al. 2007).

Plusieurs mécanismes biologiques ont été avancés pour essayer d'expliquer comment la perturbation du rythme circadien pourrait être associée à une augmentation du risque de cancer (Stevens et al. 2007, Costa et al. 2010, Fritschi et al. 2011, Haus et al. 2013).

Plusieurs études ont rapporté un lien significatif entre le travail de nuit et le risque de cancer du sein, mais peu d'études se sont intéressées à des sites de cancers autres que le sein. Parmi celles-ci, 12 études (8 cohortes et 4 études cas-témoins) ont étudié le rôle du travail de nuit dans la survenue du cancer de la prostate avec des résultats discordants ne permettant pas pour l'instant de conclure.

Dans cette 3^{ème} partie, nous avons étudié le rôle du travail de nuit (fixe ou rotatif) dans le risque de survenue du cancer de la prostate. Après avoir présenté le recueil des données spécifique à l'exposition et la procédure d'évaluation de l'exposition, nous décrivons les différentes variables d'intérêt caractéristiques de l'exposition, construites à partir des données recueillies. Nous présenterons ensuite la démarche d'analyse des données ainsi que les différents résultats obtenus que nous discuterons et confronterons également à la littérature.

¹ Période de travail se situant même partiellement dans la tranche de minuit à 5 heures du matin

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Population d'étude

Nous avons étudié l'association entre l'exposition au travail de nuit (fixe / rotatif) et le risque de survenue du cancer de la prostate chez 1693 hommes (818 cas et 875 témoins) car 5 sujets (1 cas et 4 témoins) parmi les 1698 inclus dans l'étude ne disposaient pas de données professionnelles.

2.2. Données

2.2.1. Questionnaire professionnel général

Lors de l'interview en face à face, le questionnaire administré aux participants comportait également un questionnaire professionnel complet retraçant l'historique de carrière pour tous les emplois occupés pendant plus de 6 mois. Pour chaque emploi, un descriptif du titre du poste, du nom de l'employeur, de la durée de l'emploi, et une description des tâches pratiquées étaient recueillis. Les emplois ainsi que les activités déclarés lors du recueil de l'historique professionnel ont été codés à partir de la Classification Internationale Type des Professions du Bureau International Du Travail Edition 1968, (CITP) pour les emplois et à partir de la nomenclature d'activités française, Edition 1999 (NAF) pour les secteurs d'activités.

2.2.2. Questionnaire professionnel spécifique

Pour chacun des emplois, il était demandé au sujet « **Au cours de cet emploi, avez-vous eu à travailler de nuit (entre 22 heures et 6 heures) ou avec des horaires changeants (travail posté) ?** ». Lorsque la réponse à cette question était « oui », une autre question était posée pour préciser le type d'emploi de nuit (travail de nuit fixe ou travail posté) : « **Pour cet emploi ou activité avec des horaires changeants, quelle était la caractéristique de votre travail ?** ». Selon la réponse, un questionnaire spécifique au travail de nuit fixe (**Annexe 2**) ou un questionnaire spécifique au travail posté (**Annexe 3**) était administré.

Pour le travail de nuit fixe, étaient recueillis le mois et l'année de début et de fin du travail de nuit, le nombre de nuits travaillées en moyenne par semaine, par mois ou par an, les horaires habituels de début et de fin du travail de nuit ainsi que le nombre habituel de nuits consécutives travaillées.

En ce qui concerne le travail posté, le questionnaire spécifique administré a permis de collecter les données sur les mois et années de début et de fin de chaque période de travail, les horaires types effectués sur un mois, le nombre de semaines de travail par mois et le nombre de mois travaillés sur une année. Les informations concernant les horaires de travail effectués sur un mois type ont été relevées sur un semainier, et ce pour chaque période de travail en horaires rotatifs déclarée. Pour faciliter l'exploitation de ces différentes données lors des analyses, une grille a été constituée comme support de saisie des dossiers concernant le travail en horaires rotatifs (**Annexe 4**), en collaboration avec des médecins du travail du Centre du Sommeil et de la Vigilance (Hôtel Dieu APHP) dirigée par le Professeur Damien Léger. Cette grille a été dans un premier temps éprouvée par des tests de saisies réalisés à partir d'une vingtaine de questionnaires sélectionnés au hasard. Ainsi, les difficultés auxquelles j'étais confrontée lors de ces saisies tests ont fait l'objet d'échanges avec les médecins du travail du Centre du Sommeil et de la Vigilance. Ces échanges nous ont aidés à clarifier la définition des variables de la grille et procéder à sa validation avant la double saisie en aveugle (par un médecin du travail de l'équipe du Dr Damien Léger et par moi-même) de l'ensemble des 667 dossiers (on comptait par personne, autant de dossiers que de périodes de travail en horaires rotatifs déclarées). Après la saisie de l'ensemble des questionnaires, la comparaison des doublons et l'harmonisation des données, la base ainsi constituée a été exploitée pour l'analyse des variables caractéristiques de l'exposition au travail de nuit rotatif.

2.3. Evaluation des expositions

La législation française définit comme travailleur de nuit toute personne qui effectue soit au moins 2 fois par semaine, selon son horaire de travail habituel, au moins 3 heures de travail de nuit quotidiennes, soit au moins 270 heures de travail de nuit (l'équivalent de 3 nuits par mois au minimum) pendant une période de référence d'au moins 12 mois consécutifs, la période de travail de nuit commençant au plus tôt à 21 heures et se terminant au plus tard à

7 heures du matin (<https://travail-emploi.gouv.fr/droit-du-travail/temps-de-travail/article/le-travail-de-nuit>).

A partir de cette définition du travail de nuit, nous avons défini la variable de mesure de l'exposition au « travail de nuit » utilisée dans l'étude comme suit : « **avoir effectué au minimum 270 heures de travail de nuit ou 3 nuits par mois pendant au moins 12 mois consécutifs** ».

A partir de cette définition, nous avons distingué le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif. En effet, le travail de nuit était qualifié de 'fixe' lorsque les horaires de début et de fin du poste étaient inchangés sur toute la période concernée. Tandis que le travail de nuit rotatif faisait référence à des horaires de début et de fin du poste alternés suivant une certaine fréquence et incluant des périodes de nuit.

Les hommes qui avaient fait à la fois du travail de nuit fixe et du travail de nuit rotatif au cours de leur vie étaient affectés à la catégorie des travailleurs de nuit fixe lorsque la durée du travail de nuit fixe était plus importante que la durée du travail de nuit rotatif (24 cas, 19 témoins) ou à la catégorie des travailleurs de nuit rotatif lorsque la durée du travail de nuit rotatif était plus élevée que la durée du travail de nuit fixe (7 cas, 19 témoins). Lorsque la durée était identique pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif (8 cas, 5 témoins), ces hommes étaient assignés aux deux groupes.

2.4. Variables d'intérêt de l'étude

La présente section est consacrée à la description des principaux indicateurs du travail de nuit, fixe ou rotatif, que nous avons construits. Nous présentons séparément les indicateurs communs aux deux formes de travail de nuit et ceux qui étaient spécifiques au travail de nuit rotatif.

2.4.1. Description des variables caractéristiques du travail de nuit

Indicateurs communs au travail de nuit fixe ou rotatif

○ Avoir travaillé de nuit

Cette variable binaire codée « Oui / Non » a permis de décrire globalement l'exposition au travail de nuit dans la population d'étude. Les sujets ayant travaillé de nuit d'après notre définition étaient regroupés dans la catégorie codée « Oui » et les sujets constituant la classe de référence dans la catégorie codée « Non ». De façon identique, l'exposition au travail de nuit fixe et l'exposition au travail de nuit rotatif ont été caractérisées chacune par une variable binaire codée « Oui / Non ».

○ Types d'horaires de nuit

Les horaires de nuit étaient classés selon qu'ils débutaient avant 5 heures du matin (horaires matinaux), se terminaient entre 21 heures et 2 heures du matin (horaires tardifs), ou selon qu'ils débutaient avant minuit et se terminaient après 5 heures du matin (horaires de type 'nuit-entière'). Ainsi pour chaque type d'horaire de nuit, une variable binaire a été créée afin de distinguer ceux qui avaient effectué le type d'horaire considéré (codage = « Oui / Non »). Nous avons également proposé pour cette variable un codage en 4 classes : horaires matinaux uniquement / horaires tardifs uniquement / horaires de type 'nuit-entière' uniquement / combinaison de plusieurs types d'horaires.

○ La durée totale de l'exposition au travail de nuit

Elle représente le cumul des années de travail de nuit effectuées durant la vie professionnelle. Nous avons caractérisé séparément la durée globale de travail de nuit (fixe ou rotatif), la durée de travail de nuit fixe et la durée de travail de nuit rotatif. Différents codages ont été définis pour cette variable (médiane, tertiles, quartiles,...), néanmoins, nous avons choisi une répartition en 4 classes arbitraires de la durée mais plus facilement comparable entre les différentes études : < 10 ans / 10-19 ans / 20-29 ans / ≥ 30 ans. Nous avons également réalisé une variable en 2 classes : < 20 ans / ≥ 20 ans.

- Le nombre total de nuits

Il est calculé dans un premier temps pour chaque période de travail de nuit et correspond au produit du nombre de nuit effectuées en moyenne durant une année par le cumul des années de travail de nuit pour la période considérée. Ensuite, un cumul sur l'ensemble des périodes de travail de nuit a permis de déterminer le nombre total de nuits effectuées, le nombre total de nuits effectuées en travail de nuit fixe et le nombre total de nuits effectuées en travail de nuit rotatif. La médiane du nombre total de nuits (fixes et rotatives) chez les témoins a été choisie comme valeur seuil du codage en classes : < 1314 nuits / ≥ 1314 nuits.

- Le nombre de nuits effectuées en moyenne par semaine

Pour chaque période de travail de nuit, le nombre de nuits effectuées en moyenne par semaine, par mois ou par an était recueilli. Ainsi, pour chaque travailleur de nuit, nous pouvions déterminer le nombre de nuits effectuées en moyenne par semaine sur l'ensemble de la période d'exposition au travail de nuit. Compte tenu de la distribution de cette variable, nous l'avons codée en deux classes selon la médiane chez les témoins : ≤ 2 nuits par semaine / > 2 nuits par semaine.

- Le nombre maximal de nuits consécutives

Pour chaque période de travail de nuit, le nombre maximal de nuits consécutives était renseigné par l'enquête. Ainsi, pour chaque travailleur de nuit, la variable « nombre maximal de nuits consécutives » représentait le plus important nombre de nuits consécutives effectuées. Ce nombre a été déterminé de manière globale (travail de nuit fixe et rotatif), puis séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif. Les valeurs du nombre maximal de nuits consécutives ont été regroupées en deux classes : < 6 nuits consécutives / ≥ 6 nuits consécutives.

- La durée du poste de nuit

La durée du poste de nuit correspond, pour chaque période de travail de nuit, à la différence entre les heures de fin et de début du poste de nuit. Ainsi, nous avons pu déterminer sur l'ensemble de la période d'exposition au travail de nuit, la durée moyenne d'un poste en

travail de nuit, en travail de nuit fixe et en travail de nuit rotatif. Les différentes valeurs de durée moyenne du poste de nuit ont été regroupées en 3 classes : < 8 heures / 8-10 heures / > 10 heures.

- Le délai depuis l'arrêt du travail de nuit

Pour chaque travailleur de nuit, le délai depuis l'arrêt du travail de nuit correspondait au temps écoulé entre l'année de fin du dernier emploi de nuit et l'année de diagnostic de la maladie lorsqu'il s'agissait d'un cas ou l'année d'inclusion dans l'étude lorsqu'il s'agissait d'un témoin. Les valeurs du délai depuis l'arrêt du travail de nuit ont été réparties en 3 classes d'intervalles de 10 ans : < 10 ans / 10-19 ans / 20-29 ans / ≥ 30 ans.

- ✚ *Indicateurs spécifiques au travail de nuit rotatif*

Le travail de nuit rotatif est une forme d'organisation du travail telle qu'au cours d'un même cycle, chaque équipe occupe des postes de travail différents (matin, après-midi, nuit). Les équipes changent ensuite de tranches horaires selon une certaine fréquence).

- Le type de rotation (horaire ou antihoraire)

Pour chaque période de travail de nuit rotatif, le questionnaire spécifique dédié était assorti d'un semainier qui a permis de recueillir les horaires d'un mois type. Nous avons ainsi pu classer en horaire ou antihoraire le sens dans lequel s'effectuait la rotation. En effet, la rotation est dite horaire lorsque sur un même poste, les horaires effectués par un même sujet varient en sens horaire d'une horloge suivant un cycle qui peut être soit quotidien, hebdomadaire, ou autre. Inversement, la rotation est dite antihoraire lorsque les horaires varient en sens inverse d'une horloge. Pour la variable « type de rotation » analysée dans cette étude, nous avons distingué trois groupes : les hommes ayant travaillé uniquement dans une rotation horaire, les hommes ayant travaillé uniquement dans une rotation antihoraire et ceux ayant travaillé dans les deux types de rotation.

○ Le cycle de rotation (continu, semi-continu ou discontinu)

Dans l'organisation du travail posté, on distingue selon le type d'activité et les besoins de l'entreprise différents modes de roulement des équipes :

- Le mode « continu » consiste en un roulement de 4 ou 5 équipes qui se relaient sur des postes de 8h tournant 24h/24h et 7 jours / 7 jours sans interruption.
- Le mode « semi-continu » consiste en un roulement 3 ou 4 équipes se relaient sur des postes de 8h qui tournent 24h/24h avec interruption en fin de semaine au moins le dimanche.
- Le mode « discontinu » consiste en un roulement 2 ou 3 équipes qui se relaient sur des postes de 8h tournant avec interruption en fin de journée et en fin de semaine au moins le dimanche.

Dans le cadre de notre étude, les horaires d'un mois type déclarés pour chaque période de travail de nuit rotatif nous ont permis de classer en mode 'continu', 'semi-continu' ou 'discontinu' le roulement effectué sur cette période. Pour la variable 'cycle de rotation' nous avons considéré quatre groupes en séparant ceux qui n'ont connu qu'un seul type donné de rotation pour l'ensemble des périodes de travail de nuit rotatif, de ceux qui en ont fait plusieurs (rotation continue / rotation semi-continue / rotation discontinue / plusieurs rotations).

○ La fréquence de rotation (courte, moyenne, longue)

La fréquence de rotation représente la fréquence à laquelle le travailleur change de tranche horaire sur un même poste. Nous avons distingué 3 catégories de fréquence : « courte » lorsque l'horaire changeait au bout de 1 à 3 jours, « intermédiaire » pour un changement après 4 à 5 jours et longue lorsque le changement avait lieu au bout de 6 jours ou plus. Comme pour les variables précédentes, la variable « fréquence de rotation » a été créée en séparant ceux dont la fréquence de changement était 'toujours courte', 'toujours intermédiaire', 'toujours longue' ou 'changeante'.

2.5. Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été effectuées à partir du logiciel d'analyse statistique SAS (version 9.4).

2.5.1. Analyses descriptives

Nous avons comparé les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques liées au mode de vie et les caractéristiques individuelles chez les travailleurs de nuit et les non-travailleurs de nuit de notre groupe témoins.

2.5.2. Analyses d'association entre travail de nuit et risque de cancer de la prostate

Les analyses ont été effectuées à partir des méthodes classiques utilisées dans les études cas-témoins. Les rapports de côtes (Odds Ratios [OR]) mesurant l'association entre les indicateurs de travail de nuit (fixe ou rotatif) ainsi que leur intervalle de confiance à 95% ont été estimés à partir de modèles de régression logistique non conditionnelle.

Tous les sujets qui ont déclaré n'avoir jamais travaillé de nuit ainsi que ceux qui ne correspondaient pas aux critères de notre définition du travail de nuit constituaient la classe de référence : les « non-travailleurs de nuit ».

Nous avons dans un premier temps étudié l'association brute avec le risque de cancer de la prostate (en ajustant sur l'âge en tant que variable d'appariement) pour chacune des caractéristiques sociodémographiques, caractéristiques liées au mode de vie et caractéristiques individuelles présentées dans l'étude. Les variables dont l'association était significative au seuil de 20 % ont été sélectionnées pour l'analyse multivariée.

Ainsi, dans l'analyse multivariée, nous avons inclus comme variables d'ajustement les facteurs de risque établis pour le cancer de la prostate (l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux de cancer de la prostate), les variables significativement associées au risque de cancer de la prostate au seuil $\alpha=20\%$ (la consommation de tabac et la pratique d'une activité physique) et les variables qui étaient significativement liées à l'exposition au travail de nuit dans le groupe témoins au seuil $\alpha=5\%$ (le niveau d'éducation, l'IMC, la durée moyenne de sommeil par nuit sur la vie entière). Par une approche pas à pas descendante

nous avons retiré du modèle les facteurs d'ajustement les moins significatifs lorsque cela ne modifiait pas les associations. Le modèle final mesurant l'association entre les indicateurs caractéristiques de l'exposition au travail de nuit et le risque de cancer de la prostate était ajusté sur l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux de cancer de la prostate et le niveau d'éducation.

Des tests de tendance ont été réalisés pour chaque indicateur évaluant l'exposition au travail de nuit, en utilisant comme variable d'intérêt la variable continue correspondante.

Toutes les analyses ont été effectuées selon l'agressivité du cancer en distinguant les cas agressifs (Gleason ≥ 7 incluant les 4+3) et ceux faiblement agressifs (Gleason ≤ 7 incluant les 3+4).

Les analyses ont également été stratifiées sur le chronotype et la durée moyenne de sommeil par nuit, sachant que nous avons effectué pour chacune de ces variables un test d'interaction avec la variable représentant l'exposition au travail de nuit.

2.5.3. Analyses de sensibilité

Pour minimiser la présence éventuelle de cas latents de cancer de la prostate parmi les témoins, ce qui pourrait entraîner une sous-estimation de l'association entre le travail de nuit et le cancer de la prostate, nous avons étudié l'association entre le travail de nuit et le risque de cancer de la prostate en restreignant notre groupe témoins à ceux qui avaient déclaré avoir réalisé un dépistage du cancer de la prostate (par dosage de PSA et/ou par toucher rectal) et obtenu un résultat normal pour celui-ci.

3. RESULTATS

3.1. Comparaison des caractéristiques des travailleurs de nuit et des non-travailleurs de nuit dans la population témoins

Le **Tableau 9** présente les caractéristiques, chez les témoins, des travailleurs de nuit comparés aux non-travailleurs de nuit. Les deux groupes étaient comparables pour l'origine ethnique ($p=0,30$), la présence d'antécédents familiaux de cancer de la prostate ($p=0,49$), la consommation de tabac ($p=0,35$), la consommation d'alcool ($p=0,69$) et le chronotype ($p=0,24$). En revanche, les non-travailleurs de nuit étaient plus âgés avec une fréquence plus importante des sujets âgés de plus de 65 ans ($p=0,005$). Les deux groupes étaient également différents en termes de niveau d'éducation ($p < 10^{-4}$) avec une proportion plus élevée des niveaux primaire (24 % vs 20 %) et secondaire chez les travailleurs de nuit (58 % vs 43 %) et du niveau universitaire chez les non-travailleurs de nuit (37 % vs 18 %). Il y avait aussi parmi les travailleurs de nuit plus de sujets obèses (27 % vs 22 % ; $p=0,04$), plus de sujets qui avaient une activité physique (83 % vs 78 % ; $p=0,05$) et plus de 'petits dormeurs' (28 % vs 18 %, $p=2E-4$).

Tableau 9 : Caractéristiques des témoins selon qu'ils travaillaient de nuit ou non

	Travailleurs de nuit N = 319 (%)	Non-travailleurs de nuit N = 556 (%)	p*
Age			0.005
< 55	28 (8.8)	31 (5.6)	
[55-60[50 (15.7)	49 (8.8)	
[60-65[73 (22.9)	127 (22.8)	
[65-70[90 (28.2)	193 (34.7)	
>= 70	78 (24.5)	156 (28.1)	
Origine ethnique			0.30
Caucasien	309 (96.9)	546 (98.2)	
Autre	10 (3.1)	10 (1.8)	
Antécédents familiaux de cancer de la prostate			0.49
Non	294 (92.5)	504 (91.0)	
Oui	24 (7.6)	50 (9.0)	
Niveau d'éducation			< 0.0001
≤ Primaire	78 (24.5)	112 (20.1)	
Secondaire	184 (57.9)	240 (43.2)	
Université	56 (17.6)	204 (36.7)	
Indice de masse corporelle			0.04
<25	78 (25.2)	169 (31.3)	
[25-30[147 (47.4)	250 (46.3)	
>=30	85 (27.4)	121 (22.4)	
Activité physique			0.05
Non	53 (16.6)	124 (22.3)	
Oui [‡]	266 (83.4)	432 (77.7)	
Consommation de tabac			0.35
Non	86 (27.0)	160 (28.8)	
Ancien fumeur	165 (51.7)	310 (55.8)	
Fumeur actuel	68 (21.3)	86 (15.5)	
Consommation d'alcool			0.69
Non	30 (9.4)	54 (9.7)	
Oui [‡]	289 (90.6)	502 (90.3)	
Chronotype			0.24
Ni du matin, ni du soir	287 (47.5)	552 (50.7)	
Matin	215 (35.6)	383 (35.2)	
Soir	102 (16.9)	153 (14.0)	
Durée moyenne de sommeil/nuit vie entière (en heures)			0.0002
< 7	89 (27.9)	97 (17.5)	
7	117 (36.7)	184 (33.1)	
≥ 8	113 (35.4)	275 (49.5)	

*p-valeur du test de χ^2 de comparaison des cas et des témoins ajusté sur l'âge (excepté pour l'âge)

[‡] Avoir pratiqué des activités physiques régulières au moins une heure par semaine pendant au moins une année

[‡] Avoir consommé de l'alcool au moins une fois par mois durant une année

3.2. Association entre travail de nuit et cancer de la prostate

Nous présentons dans cette section les résultats des analyses d'association entre les différents indicateurs de l'exposition au travail de nuit et le risque de survenue de cancer de la prostate. Pour plus de clarté dans la lecture des résultats, nous avons réparti ces indicateurs en 4 groupes : 'types d'horaires de nuit', 'indicateurs de durée', 'indicateurs de fréquence', 'indicateurs d'intensité' (combinaisons entre les indicateurs de durée et de fréquence) et 'indicateurs spécifiques au travail de nuit rotatif'.

3.2.1. Travail de nuit (Oui vs Non) et types d'horaires de nuit

Le **Tableau 10** présente les résultats d'association entre le travail de nuit et le risque de survenue de cancer de la prostate, en particulier selon le type d'horaires de nuit. Le travail de nuit concernait 286 cas et 319 témoins, soit 36 % de notre population d'étude. Nos résultats ne montraient pas d'association entre le travail de nuit et le risque de cancer de la prostate (OR=0,97 ; [IC à 95 % : 0,79-1,19]). De même, le type d'horaire de nuit n'était pas associé à la survenue de cancer de la prostate.

Les mêmes résultats sont repris dans le **Tableau 11** séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif. Dans notre population, 25 % des sujets avaient effectué au moins une fois un travail de nuit fixe (26 % chez les cas vs 24 % chez les témoins) et 11 % avaient effectué au moins une fois un travail de nuit rotatif (10 % chez les cas vs 13 % chez les témoins). Ni le travail de nuit fixe (OR=1,04 ; [IC à 95 % : 0,82-1,32]) ni le travail de nuit rotatif (OR=0,81 ; [IC à 95 % : 0,59-1,16]) n'était associé au risque de cancer de la prostate. Aucune association n'était observée, que ce soit pour le travail de nuit fixe ou rotatif, avec le type d'horaires de nuit.

Tableau 10 : Associations entre travail de nuit et cancer de la prostate selon le type de nuit

	Cas (N=818) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Travail de nuit	286 / 319	0.97 (0.79-1.19)
Type d'horaires de nuit		
Matinal uniquement [£]	28 / 41	0.78 (0.47-1.29)
Tardif uniquement [¤]	42 / 46	0.98 (0.63-1.53)
Nuit-entière uniquement [¥]	80 / 77	1.11 (0.78-1.56)
Matinal / Tardif / Nuit-entière	136 / 155	0.94 (0.72-1.24)
Type de nuit matinal		
Non	190 / 204	1.01 (0.80-1.29)
Oui	97 / 119	0.87 (0.64-1.18)
Type de nuit tardif		
Non	168 / 192	0.95 (0.74-1.21)
Oui	119 / 131	0.98 (0.74-1.30)
Type nuit-entière		
Non	126 / 133	1.04 (0.79-1.38)
Oui	161 / 190	0.90 (0.70-1.16)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) / [£] Heure de début ≤ 5H / [¤] Heure de fin ≥ 21H & ≤ 2H

[¥] Heure de début ≤ 0H et Heure de fin ≥ 5H

Tableau 11 : Associations entre travail de nuit fixe ou rotatif et cancer de la prostate selon le type de nuit

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)	532 / 556	1.0 (Référence)
Travail de nuit	210 / 213	1.04 (0.82-1.32)	84 / 111	0.81 (0.59-1.16)
Type d'horaires de nuit				
Matinal uniquement [£]	27 / 38	0.82 (0.49-1.38)	1 / 3	0.24 (0.02-2.50)
Tardif uniquement [¤]	38 / 36	1.11 (0.69-1.80)	4 / 11	0.42 (0.13-1.34)
Nuit-entière uniquement [¥]	81 / 74	1.13 (0.80-1.60)	4 / 5	0.75 (0.19-2.92)
Matinal / Tardif / Nuit-	64 / 65	1.02 (0.70-1.49)	75 / 92	0.88 (0.62-1.23)
Type de nuit matinal				
Non	149 / 137	1.14 (0.87-1.49)	48 / 68	0.79 (0.53-1.18)
Oui	61 / 76	0.87 (0.60-1.25)	36 / 43	0.84 (0.52-1.35)
Type de nuit tardif				
Non	141 / 147	1.02 (0.77-1.33)	34 / 45	0.79 (0.49-1.27)
Oui	69 / 66	1.10 (0.76-1.59)	50 / 66	0.82 (0.55-1.23)
Type Nuit-entière				
Non	102 / 91	1.21 (0.88-1.66)	26 / 41	0.71 (0.42-1.20)
Oui	108 / 122	0.92 (0.68-1.23)	58 / 70	0.86 (0.59-1.26)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) / [£] Heure de début ≤ 5H / [¤] Heure de fin ≥ 21H & ≤ 2H / [¥] Heure de début ≤ 0H et Heure de fin ≥ 5H

3.2.2. Indicateurs de durée du travail de nuit

Le **Tableau 12** montre l'association entre les différents indicateurs de durée de travail de nuit et le risque de cancer de la prostate. La durée totale du travail de nuit n'était pas associée au risque de cancer de la prostate. Cependant, une durée du poste de nuit de plus de 10 heures était associée au cancer de la prostate (OR = 1,57 ; [IC à 95 % : 1,01-2,44]). Nous n'avons pas observé d'association entre le délai depuis l'arrêt et le cancer de la prostate.

Tableau 12 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate

	Cas (N=818) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années)		
< 20 ans	145 / 176	0.90 (0.70-1.17)
< 10 ans	87 / 113	0.86 (0.63-1.18)
10-19 ans	58 / 63	0.98 (0.66-1.44)
≥ 20 ans	141 / 143	1.05 (0.80-1.38)
20-29 ans	50 / 58	0.94 (0.63-1.42)
≥ 30 ans	91 / 85	1.12 (0.80-1.56)
<i>p-de-tendance</i>		0.37
Durée du poste de nuit (en heures)		
< 8 heures	18 / 46	0.44 (0.25-0.78)
8-10 heures	97 / 131	0.79 (0.59-1.07)
> 10 heures	54 / 38	1.57 (1.01-2.44)
<i>p-de-tendance</i>		0.94
Délai depuis l'arrêt du travail de nuit (en années)		
< 10 ans	89 / 88	1.04 (0.75-1.46)
10-19 ans	70 / 84	0.92 (0.65-1.31)
20-29 ans	46 / 45	1.12 (0.72-1.74)
≥ 30 ans	81 / 102	0.88 (0.63-1.21)
<i>p-de-tendance</i>		0.96

¹Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

²Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Le nombre d'années de travail de nuit fixe ou de travail de nuit rotatif n'était pas associé au cancer de la prostate. En revanche, chez les travailleurs de nuit fixe, une durée du poste de nuit de plus de 10 heures était associée au cancer de la prostate (OR = 1,88 ; [IC à 95 % : 1,08- 3,26]) (**Tableau 13**). Le délai depuis l'arrêt du travail de nuit fixe ou du travail de nuit rotatif n'était pas associé au cancer de cancer de la prostate.

Tableau 13 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années)				
< 20 ans	102 / 107	1.02 (0.75-1.38)	50 / 76	0.72 (0.49-1.07)
< 10 ans	54 / 65	0.91 (0.62-1.35)	39 / 53	0.79 (0.50-1.22)
10-19 ans	48 / 42	1.17 (0.76-1.83)	11 / 23	0.57 (0.27-1.21)
≥ 20 ans	108 / 106	1.06 (0.78-1.44)	34 / 35	0.99 (0.60-1.65)
20-29 ans	39 / 48	0.87 (0.56-1.37)	19 / 14	1.29 (0.62-2.68)
≥ 30 ans	69 / 58	1.22 (0.83-1.79)	15 / 21	0.78 (0.39-1.55)
<i>p-de-tendance</i>		0.26		0.46
Durée du poste de nuit (en heures)				
< 8 heures	11 / 37	0.32 (0.16-0.64)	3 / 9	0.42 (0.11-1.57)
8-10 heures	23 / 30	0.86 (0.48-1.53)	69 / 92	0.79 (0.56-1.12)
> 10 heures	38 / 22	1.88 (1.08-3.26)	12 / 10	1.29 (0.54-3.07)
<i>p-de-tendance</i>		0.29		0.28
Délai depuis l'arrêt du travail de nuit (en années)				
< 10 ans	86 / 78	1.13 (0.80-1.60)	25 / 25	1.04 (0.57-1.90)
10-19 ans	59 / 66	0.98 (0.67-1.44)	21 / 31	0.77 (0.43-1.37)
20-29 ans	30 / 29	1.10 (0.64-1.88)	20 / 19	1.19 (0.62-2.28)
≥ 30 ans	42 / 55	0.84 (0.54-1.29)	42 / 55	0.81 (0.52-1.24)
<i>p-de-tendance</i>		0.72		0.56

¹Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

²Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.2.3. Indicateurs de fréquence du travail de nuit

Les résultats entre le cancer de la prostate et les différents indicateurs de fréquence du travail de nuit sont présentés dans le **Tableau 14**. Le nombre total de nuits effectuées ainsi que le nombre de nuits effectuées en moyenne par semaine n'étaient globalement pas associés au cancer de la prostate. Toutefois, une légère association, bien que non significative, était observée lorsque les hommes avaient travaillé de nuit pendant au moins 6 nuits consécutives (OR=1,24 ; [IC à 95 % : 0,93-1,67]).

Tableau 14 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate

	Cas (N=818) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Nombre total de nuits		
< 1314 nuits	132 / 159	0.90 (0.69-1.18)
≥ 1314 nuits	154 / 160	1.04 (0.80-1.35)
<i>p-de-tendance</i>		0.94
Nombre moyen de nuits par semaine		
< 3 nuits / semaine	187 / 199	1.02 (0.80-1.29)
≥ 3 nuits / semaine	99 / 120	0.89 (0.66-1.20)
<i>p-de-tendance</i>		0.29
Nombre maximal de nuits consécutives		
< 6 nuits	144 / 173	0.90 (0.69-1.17)
≥ 6 nuits	124 / 108	1.24 (0.93-1.67)
<i>p-de-tendance</i>		0.25

¹Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation / ²Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif, aucune association n'a été observée avec le nombre total de nuits effectuées ou avec le nombre de nuits effectuées en moyenne par semaine (**Tableau 15**). En ce qui concerne le nombre de nuits consécutives, les résultats montraient que le fait d'avoir travaillé de nuit au moins six nuits consécutives était associé au cancer de la prostate (OR=1,33 ; [IC à 95 % : 0,95-1,87]) pour le travail de nuit fixe mais pas pour le travail de nuit rotatif.

Tableau 15 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)	532 / 556	1.0 (Référence)
Nombre total de nuits				
< 1314 nuits	90 / 88	1.05 (0.76-1.46)	54 / 82	0.71 (0.49-1.04)
≥ 1314 nuits	120 / 125	1.03 (0.77-1.38)	30 / 29	1.08 (0.63-1.87)
<i>p-de-tendance</i>		0.89		0.92
Nombre moyen de nuits par semaine				
< 3 nuits / semaine	115 / 100	1.22 (0.90-1.65)	82 / 108	0.81 (0.58-1.11)
≥ 3 nuits / semaine	95 / 113	0.88 (0.65-1.20)	2 / 3	0.91 (0.15-5.52)
<i>p-de-tendance</i>		0.36		0.40
Nombre de nuits consécutives				
< 6 nuits	95 / 98	1.01 (0.74-1.39)	58 / 83	0.77 (0.53-1.11)
≥ 6 nuits	93 / 76	1.33 (0.95-1.87)	26 / 27	0.98 (0.55-1.74)
<i>p-de-tendance</i>		0.25		0.83

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.2.4. Indicateurs d'intensité du travail de nuit

Nous avons également estimé le risque de cancer de la prostate associé à différentes combinaisons entre les indicateurs de durée et de fréquence du travail de nuit.

Durée totale du travail de nuit combinée avec le nombre total de nuits

Le **Tableau 16** montre les résultats associés à la combinaison entre la durée en années du travail de nuit et le nombre total de nuits. Aucune association n'était observée pour la combinaison de ces deux indicateurs.

Tableau 16 : Associations entre « durée du travail de nuit combinée avec le nombre total de nuits » et cancer de la prostate

	Cas (N=818) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre total de nuits		
< 20 ans x < 1314 nuits	110 / 133	0.89 (0.67-1.19)
< 10 ans x < 1314 nuits	81 / 101	0.88 (0.64-1.22)
10-19 ans x < 1314 nuits	29 / 32	0.90 (0.53-1.53)
≥ 20 ans x < 1314 nuits	22 / 26	0.91 (0.50-1.66)
20-29 ans x < 1314 nuits	8 / 14	0.61 (0.25-1.52)
≥ 30 ans x < 1314 nuits	14 / 12	1.23 (0.55-2.71)
< 20 ans x ≥ 1314 nuits	35 / 43	0.92 (0.57-1.47)
< 10 ans x ≥ 1314 nuits	6 / 12	0.62 (0.23-1.69)
10-19 ans x ≥ 1314 nuits	29 / 31	1.02 (0.60-1.73)
≥ 20 ans x ≥ 1314 nuits	119 / 117	1.07 (0.79-1.44)
20-29 ans x ≥ 1314 nuits	42 / 44	1.03 (0.66-1.63)
≥ 30 ans x ≥ 1314 nuits	77 / 73	1.10 (0.77-1.57)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)


Aucune association n'était observée pour la combinaison de ces deux indicateurs que ce soit pour le travail de nuit fixe ou rotatif (**Tableau 17**).

Tableau 17 : Associations entre « durée du travail de nuit fixe et du travail de nuit rotatif combinée avec le nombre total de nuits » et cancer de la prostate

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre total de nuits				
< 20 ans x < 1314 nuits	67 / 70	0.99 (0.69-1.43)	48 / 71	0.74 (0.50-1.10)
< 10 ans x < 1314 nuits	46 / 54	0.91 (0.59-1.38)	39 / 53	0.78 (0.50-1.22)
10-19 ans x < 1314 nuits	21 / 16	1.25 (0.64-2.46)	9 / 18	0.59 (0.26-1.34)
≥ 20 ans x < 1314 nuits	23 / 18	1.28 (0.67-2.44)	6 / 11	0.53 (0.19-1.49)
20-29 ans x < 1314 nuits	9 / 12	0.80 (0.32-1.95)	4 / 6	0.58 (0.16-2.19)
≥ 30 ans x < 1314 nuits	14 / 6	2.19 (0.82-5.85)	2 / 5	0.45 (0.08-2.37)
< 20 ans x ≥ 1314 nuits	35 / 37	1.07 (0.66-1.74)	2 / 5	0.50 (0.09-2.66)
< 10 ans x ≥ 1314 nuits	8 / 11	0.91 (0.36-2.29)	-	-
10-19 ans x ≥ 1314 nuits	27 / 26	1.12 (0.64-1.97)	2 / 5	0.50 (0.09-2.68)
≥ 20 ans x ≥ 1314 nuits	85 / 88	1.01 (0.72-1.41)	28 / 24	1.19 (0.66-2.12)
20-29 ans x ≥ 1314 nuits	30 / 36	0.90 (0.54-1.51)	15 / 8	1.82 (0.74-4.45)
≥ 30 ans x ≥ 1314 nuits	55 / 52	1.12 (0.74-1.69)	13 / 16	0.86 (0.40-1.84)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

 *Durée totale du travail de nuit combinée avec le nombre moyen de nuits par semaine*

Les résultats d'association avec le risque de cancer la prostate pour la combinaison de la durée totale du travail de nuit avec le nombre moyen de nuits effectuées par semaine sont décrits dans le **Tableau 18**. Aucune association n'était observée pour la combinaison de ces deux indicateurs.

Tableau 18 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec le nombre moyen de nuits par semaine » et cancer de la prostate

	Cas (N=818) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre moyen de nuits par semaine		
< 20 ans x < 3 nuits/semaine	94 / 115	0.89 (0.65-1.20)
< 10 ans x < 3 nuits/semaine	62 / 74	0.94 (0.65-1.35)
10-19 ans x < 3 nuits/semaine	32 / 41	0.77 (0.47-1.27)
≥ 20 ans x < 3 nuits/semaine	93 / 84	1.18 (0.85-1.65)
20-29 ans x < 3 nuits/semaine	34 / 30	1.21 (0.72-2.03)
≥ 30 ans x < 3 nuits/semaine	59 / 54	1.16 (0.78-1.74)
< 20 ans x ≥ 3 nuits/semaine	51 / 61	0.92 (0.61-1.37)
< 10 ans x ≥ 3 nuits/semaine	25 / 39	0.69 (0.41-1.18)
10-19 ans x ≥ 3 nuits/semaine	26 / 22	1.30 (0.72-2.35)
≥ 20 ans x ≥ 3 nuits/semaine	48 / 59	0.83 (0.55-1.26)
20-29 ans x ≥ 3 nuits/semaine	16 / 28	0.64 (0.34-1.21)
≥ 30 ans x ≥ 3 nuits/semaine	32 / 31	1.04 (0.61-1.77)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Aucune association n'était observée pour la combinaison de ces deux indicateurs que ce soit pour le travail de nuit fixe ou rotatif (**Tableau 19**). Néanmoins, une légère association, bien que non significative, était observée pour une durée d'au moins 30 ans combinée à moins de 3 nuits en moyenne par semaine (OR=1.51; [IC à 95 % : 0.91-2.51]).

Tableau 19 : Associations entre « durée totale du travail de nuit fixe et du travail de nuit rotatif combinée avec le nombre moyen de nuits par semaine » et cancer de la prostate

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre moyen de nuits par semaine				
< 20 ans x < 3 nuits/semaine	50 / 49	1.07 (0.70-1.64)	49 / 74	0.72 (0.49-1.07)
< 10 ans x < 3 nuits/semaine	27 / 27	1.12 (0.64-1.97)	39 / 52	0.79 (0.51-1.24)
10-19 ans x < 3 nuits/semaine	23 / 22	1.00 (0.54-1.84)	10 / 22	0.53 (0.25-1.15)
≥ 20 ans x < 3 nuits/semaine	65 / 51	1.36 (0.91-2.02)	33 / 34	0.97 (0.58-1.63)
20-29 ans x < 3 nuits/semaine	24 / 22	1.18 (0.65-2.17)	18 / 13	1.28 (0.60-2.73)
≥ 30 ans x < 3 nuits/semaine	41 / 29	1.51 (0.91-2.51)	15 / 21	0.76 (0.38-1.52)
< 20 ans x ≥ 3 nuits/semaine	52 / 58	0.97 (0.65-1.45)	1 / 2	0.75 (0.07-8.35)
< 10 ans x ≥ 3 nuits/semaine	27 / 38	0.76 (0.45-1.28)	0 / 1	-
10-19 ans x ≥ 3 nuits/semaine	25 / 20	1.38 (0.75-2.53)	1 / 1	1.56 (0.10-25.38)
≥ 20 ans x ≥ 3 nuits/semaine	43 / 55	0.78 (0.51-1.21)	1 / 1	1.20 (0.07-19.35)
20-29 ans x ≥ 3 nuits/semaine	15 / 26	0.62 (0.32-1.20)	1 / 1	1.21 (0.07-19.65)
≥ 30 ans x ≥ 3 nuits/semaine	28 / 29	0.96 (0.55-1.69)	-	-

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

 *Durée totale du travail de nuit combinée avec le nombre de nuits consécutives*

Les résultats du **Tableau 20** montrent une augmentation à la limite de la significativité du risque de cancer de la prostate pour une durée de travail de nuit d'au moins 20 ans combinée à au moins 6 nuits consécutives (OR=1,45 ; [IC à 95 % : 0,99-2,13]).

Tableau 20 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec le nombre de nuits consécutives » et cancer de la prostate

	Travail de nuit	
	Cas (N=818) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre de nuits consécutives		
< 20 ans x < 6 nuits	87 / 106	0.89 (0.65-1.23)
< 10 ans x < 6 nuits	56 / 73	0.84 (0.58-1.23)
10-19 ans x < 6 nuits	31 / 33	0.97 (0.57-1.63)
< 20 ans x ≥ 6 nuits	49 / 53	1.01 (0.67-1.54)
< 10 ans x ≥ 6 nuits	24 / 28	0.94 (0.53-1.67)
10-19 ans x ≥ 6 nuits	25 / 25	1.07 (0.60-1.92)
≥ 20 ans x < 6 nuits	57 / 67	0.87 (0.59-1.29)
20-29 ans x < 6 nuits	23 / 27	0.86 (0.48-1.55)
≥ 30 ans x < 6 nuits	34 / 40	0.88 (0.54-1.43)
≥ 20 ans x ≥ 6 nuits	75 / 55	1.45 (0.99-2.13)
20-29 ans x ≥ 6 nuits	23 / 23	1.14 (0.62-2.08)
≥ 30 ans x ≥ 6 nuits	52 / 32	1.71 (1.06-2.76)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Cette augmentation était également observée pour le travail de nuit fixe, bien que n'étant plus significative (OR=1,42 ; [IC à 95 % : 0,92-2,18]) (**Tableau 21**). En revanche, l'association observée était plus prononcée et statistiquement significative pour une durée d'au moins 30 ans combinée à au moins 6 nuits consécutives (OR= 1,75 ; [IC à 95 % : 1,01-3,03]).

Tableau 21 : Associations entre « durée totale du travail de nuit fixe ou du travail de nuit rotatif combinée avec le nombre de nuits consécutives » et cancer de la prostate

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre de nuits consécutives				
< 20 ans x < 6 nuits	57 / 56	1.06 (0.71-1.58)	34 / 57	0.68 (0.43-1.06)
< 10 ans x < 6 nuits	32 / 36	0.95 (0.57-1.57)	27 / 41	0.74 (0.44-1.23)
10-19 ans x < 6 nuits	25 / 20	1.24 (0.67-2.31)	7 / 16	0.50 (0.20-1.24)
< 20 ans x ≥ 6 nuits	35 / 33	1.21 (0.74-2.00)	16 / 19	0.86 (0.42-1.74)
< 10 ans x ≥ 6 nuits	14 / 17	0.96 (0.46-2.00)	12 / 12	0.92 (0.39-2.16)
10-19 ans x ≥ 6 nuits	21 / 16	1.46 (0.75-2.86)	4 / 7	0.74 (0.21-2.58)
≥ 20 ans x < 6 nuits	38 / 42	0.91 (0.57-1.46)	24 / 26	0.94 (0.52-1.71)
20-29 ans x < 6 nuits	14 / 20	0.74 (0.36-1.50)	14 / 10	1.25 (0.53-2.95)
≥ 30 ans x < 6 nuits	24 / 22	1.09 (0.59-1.99)	10 / 16	0.72 (0.32-1.63)
≥ 20 ans x ≥ 6 nuits	58 / 43	1.42 (0.92-2.18)	10 / 8	1.27 (0.49-3.33)
20-29 ans x ≥ 6 nuits	19 / 19	1.08 (0.56-2.10)	5 / 4	1.34 (0.35-5.17)
≥ 30 ans x ≥ 6 nuits	39 / 24	1.75 (1.01-3.03)	5 / 4	1.22 (0.31-4.75)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

 *Durée totale du travail de nuit combinée avec la durée du poste de nuit*

La combinaison des valeurs maximales de durée totale du travail de nuit (≥ 30 ans) et de durée du poste de nuit (> 10 heures) était associée à une augmentation significative du risque de cancer de la prostate (OR=2,49 ; [IC à 95 % : 1,11-5,61]) (**Tableau 22**).

Tableau 22 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec la durée du poste de nuit » et cancer de la prostate

	Cas (N=818) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Durée du poste de nuit (en heures)		
< 20 ans x ≤ 10 heures	55 / 102	0.60 (0.42-0.85)
< 10 ans x ≤ 10 heures	39 / 62	0.71 (0.46-1.09)
10-19 ans x ≤ 10 heures	16 / 40	0.42 (0.22-0.77)
≥ 20 ans x ≤ 10 heures	60 / 75	0.83 (0.57-1.21)
20-29 ans x ≤ 10 heures	23 / 25	0.94 (0.52-1.71)
≥ 30 ans x ≤ 10 heures	37 / 50	0.77 (0.48-1.22)
< 20 ans x > 10 heures	24 / 19	1.39 (0.74-2.59)
< 10 ans x > 10 heures	13 / 11	1.31 (0.57-3.01)
10-19 ans x > 10 heures	11 / 8	1.47 (0.58-3.74)
≥ 20 ans x > 10 heures	30 / 19	1.73 (0.95-3.16)
20-29 ans x > 10 heures	10 / 10	1.07 (0.43-2.66)
≥ 30 ans x > 10 heures	20 / 9	2.49 (1.11-5.61)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)


L'association était plus spécifiquement observée pour le travail de nuit fixe, avec une exposition d'au moins 20 ans combinée à une durée du poste de nuit > 10 heures (OR=2,35 ; [IC à 95 % : 1,08-5,11]) (**Tableau 23**). Cette association était plus prononcée pour une durée d'au moins 30 ans combinée à une durée du poste de nuit > 10 heures (OR=3,07 ; [IC à 95 % : 1,07-8,80]). Il est toutefois important de souligner que ces associations portent sur de faibles effectifs.

Tableau 23 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec la durée du poste de nuit » et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe ou rotatif

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Durée du poste de nuit (en heures)				
< 20 ans x ≤ 10 heures	14 / 27	0.61 (0.31-1.20)	41 / 71	0.63 (0.42-0.96)
< 10 ans x ≤ 10 heures	8 / 11	0.89 (0.35-2.26)	32 / 49	0.70 (0.44-1.13)
10-19 ans x ≤ 10 heures	6 / 16	0.43 (0.17-1.13)	9 / 22	0.48 (0.21-1.06)
≥ 20 ans x ≤ 10 heures	20 / 40	0.51 (0.29-0.90)	31 / 30	1.03 (0.60-1.77)
20-29 ans x ≤ 10 heures	4 / 14	0.28 (0.09-0.87)	18 / 12	1.43 (0.66-3.08)
≥ 30 ans x ≤ 10 heures	16 / 26	0.65 (0.34-1.25)	13 / 18	0.75 (0.36-1.59)
< 20 ans x > 10 heures	16 / 12	1.46 (0.68-3.16)	9 / 5	1.95 (0.64-6.00)
< 10 ans x > 10 heures	6 / 7	1.06 (0.35-3.23)	7 / 4	1.73 (0.49-6.11)
10-19 ans x > 10 heures	10 / 5	1.99 (0.66-5.94)	2 / 1	2.76 (0.25-30.78)
≥ 20 ans x > 10 heures	22 / 10	2.35 (1.08-5.11)	3 / 5	0.63 (0.15-2.75)
20-29 ans x > 10 heures	8 / 5	1.69 (0.53-5.34)	1 / 2	0.41 (0.03-4.94)
≥ 30 ans x > 10 heures	14 / 5	3.07 (1.07-8.80)	2 / 3	0.82 (0.13-4.95)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

 *Durée totale du travail de nuit combinée avec le délai depuis l'arrêt du travail de nuit*

Aucune association n'a été observée pour la combinaison de ces deux indicateurs (**Tableau 24**), que ce soit pour le travail de nuit fixe ou pour le travail de nuit rotatif (**Tableau 25**).

Tableau 24 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec le délai depuis l'arrêt du travail de nuit » et cancer de la prostate

	Cas (N=818) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Durée depuis l'arrêt du travail de nuit en années		
< 20 ans x < 10 ans	22 / 28	0.81 (0.45-1.46)
< 20 ans x 10-19 ans	25 / 26	1.10 (0.62-1.95)
< 20 ans x 20-29 ans	33 / 31	1.16 (0.69-1.94)
< 20 ans x ≥ 30 ans	65 / 91	0.78 (0.55-1.11)
≥ 20 ans x < 10 ans	67 / 60	1.14 (0.77-1.68)
≥ 20 ans x 10-19 ans	45 / 58	0.83 (0.54-1.27)
≥ 20 ans x 20-29 ans	13 / 14	0.99 (0.45-2.17)
≥ 20 ans x ≥ 30 ans	16 / 11	1.63 (0.74-3.60)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Tableau 25 : Associations entre « durée totale du travail de nuit combinée avec le délai depuis l'arrêt du travail de nuit » et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe ou rotatif

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Délai depuis l'arrêt du travail de nuit (en années)				
< 20 ans x < 10 ans	20 / 22	0.94 (0.50-1.77)	4 / 9	0.48 (0.14-1.61)
< 20 ans x 10-19 ans	21 / 17	1.33 (0.68-2.58)	6 / 11	0.68 (0.25-1.89)
< 20 ans x 20-29 ans	22 / 19	1.24 (0.65-2.34)	13 / 14	1.03 (0.47-2.26)
< 20 ans x ≥ 30 ans	39 / 49	0.86 (0.55-1.35)	27 / 42	0.68 (0.41-1.14)
≥ 20 ans x < 10 ans	63 / 53	1.20 (0.81-1.80)	15 / 14	1.00 (0.44-2.10)
≥ 20 ans x 10-19 ans	37 / 43	0.93 (0.58-1.50)	15 / 18	0.91 (0.45-1.86)
≥ 20 ans x 20-29 ans	7 / 8	0.85 (0.30-2.43)	3 / 4	1.42 (0.31-6.58)
≥ 20 ans x ≥ 30 ans	1 / 2	0.72 (0.06-8.03)	-	-

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Durée moyenne du poste de nuit combinée avec les autres indicateurs de fréquence

Le **Tableau 26** présente les associations pour différentes combinaisons de la durée moyenne d'une nuit avec les indicateurs de fréquence de travail de nuit (nombre total de nuits, nombre moyen de nuits par semaine et nombre de nuits consécutives effectuées).

Une durée du poste de nuit de plus de 10 heures combinée avec un nombre total de nuits supérieur à 1314 nuits ou avec un nombre moyen de nuits ≥ 3 par semaine étaient associés au cancer de la prostate (OR=1,76 ; [IC à 95 % : 1,03-3,03], OR=1,86 ; [IC à 95 % : 0,99-3,50], respectivement).

Tableau 26 : Associations entre durée moyenne du poste de nuit combinée aux indicateurs de fréquence et cancer de la prostate

	Cas (N=818) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre total de nuits		
≤ 10 heures x < 1314 nuits	55 / 94	0.64 (0.45-0.93)
≤ 10 heures x ≥ 1314 nuits	60 / 83	0.74 (0.51-1.08)
> 10 heures x < 1314 nuits	17 / 14	1.24 (0.59-2.58)
>10 heures x ≥ 1314 nuits	37 / 24	1.76 (1.03-3.03)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre moyen de nuits par semaine		
≤ 10 heures x < 3 nuits/semaine	90 / 121	0.78 (0.57-1.06)
≤ 10 heures x ≥ 3 nuits/semaine	25 / 56	0.49 (0.30-0.81)
> 10 heures x < 3 nuits/semaine	26 / 21	1.33 (0.73-2.42)
>10 heures x ≥ 3 nuits/semaine	28 / 17	1.86 (0.99-3.50)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre de nuits consécutives		
≤ 10 heures x < 6 nuits	65 / 105	0.68 (0.48-0.96)
≤ 10 heures x ≥ 6 nuits	49 / 62	0.81 (0.54-1.22)
> 10 heures x < 6 nuits	15 / 15	1.10 (0.52-2.32)
>10 heures x ≥ 6 nuits	35 / 21	1.86 (1.05-3.27)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Cette augmentation s'observait plus spécifiquement pour le travail de nuit fixe (OR=2,36 ; [IC à 95 % : 1,21-4,56], OR=1,98 ; [IC à 95 % : 1,02-3,84], respectivement) (**Tableau 27**). De même, une durée du poste de nuit supérieure à 10 heures combinée à au moins 6 nuits consécutives de travail de nuit fixe était associée au cancer de la prostate (OR=2,57 [IC à 95 % : 1,31-5,06]).

Tableau 27 : Associations entre durée moyenne du poste de nuit combinée aux autres indicateurs de fréquence et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe ou rotatif

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)	532 / 556	1.0 (Référence)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre total de nuits				
≤ 10 heures x < 1314 nuits	12 / 17	0.77 (0.36-1.66)	47 / 77	0.66 (0.45-0.98)
≤ 10 heures x ≥ 1314 nuits	22 / 50	0.47 (0.27-0.80)	25 / 24	1.06 (0.59-1.93)
> 10 heures x < 1314 nuits	9 / 8	1.13 (0.42-3.02)	7 / 5	1.39 (0.43-4.53)
>10 heures x ≥ 1314 nuits	29 / 14	2.36 (1.21-4.56)	5 / 5	1.16 (0.33-4.13)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre moyen de nuits par semaine				
≤ 10 heures x < 3 nuits/semaine	17 / 23	0.76 (0.39-1.46)	71 / 99	0.76 (0.54-1.07)
≤ 10 heures x ≥ 3 nuits/semaine	17 / 44	0.43 (0.24-0.77)	1 / 2	0.66 (0.06-7.38)
> 10 heures x < 3 nuits/semaine	12 / 7	1.70 (0.65-4.44)	11 / 9	1.28 (0.51-3.18)
>10 heures x ≥ 3 nuits/semaine	26 / 15	1.98 (1.02-3.84)	1 / 1	1.30 (0.08-21.13)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre de nuits consécutives				
≤ 10 heures x < 6 nuits	13 / 26	0.54 (0.27-1.09)	50 / 76	0.72 (0.49-1.06)
≤ 10 heures x ≥ 6 nuits	18 / 33	0.58 (0.32-1.07)	22 / 24	0.93 (0.50-1.71)
> 10 heures x < 6 nuits	4 / 7	0.60 (0.16-2.15)	8 / 7	1.24 (0.44-3.55)
>10 heures x ≥ 6 nuits	30 / 13	2.57 (1.31-5.06)	4 / 3	1.36 (0.29-6.26)

¹Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

²Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.2.5. Indicateurs spécifiques au travail de nuit rotatif

En ce qui concerne le travail de nuit rotatif, ni la nature de la rotation des équipes, ni le type de rotation, ni la fréquence de rotation des horaires de poste n'étaient associés au cancer de la prostate (**Tableau 28**).

Tableau 28 : Association entre les indicateurs spécifiques au travail de nuit rotatif et cancer de la prostate

	Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 556	1.0 (Référence)
Nature de la rotation des équipes sur un poste		
Continue	28 / 27	0.99 (0.56-1.74)
Semi-continue	36 / 45	0.84 (0.53-1.35)
Discontinue	5 / 12	0.51 (0.17-1.47)
Discontinue / Semi-continue / Continue	15 / 27	0.68 (0.35-1.30)
Sens de rotation des horaires de poste		
Horaire	55 / 71	0.82 (0.56-1.21)
Antihoraire	11 / 13	0.85 (0.37-1.98)
Horaire & Antihoraire	18 / 27	0.74 (0.40-1.39)
Fréquence de rotation des horaires de poste (en nombre de jours)		
Courte (≤ 3 jours)	13 / 16	0.80 (0.37-1.72)
Moyenne (4-5 jours)	41 / 57	0.82 (0.53-1.26)
Longue (≥ 6 jours)	20 / 20	0.95 (0.49-1.83)
Courte / Moyenne / Longue	14 / 21	0.62 (0.28-1.37)

¹Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation / ²Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.3. Association entre travail de nuit et risque de cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur

Après avoir analysé l'association entre chacun des indicateurs caractérisant l'exposition au travail de nuit et la survenue du cancer de la prostate, nous présentons dans cette section les résultats selon l'agressivité de la tumeur évaluée par le Score de Gleason au diagnostic.

3.3.1. Travail de nuit (Oui vs Non) et Types d'horaires de nuit

Le travail de nuit était légèrement associé au cancer de la prostate agressif, bien que l'association ne soit pas significative (OR=1,23 ; [IC à 95 % : 0,88-1,72]) (**Tableau 29**). Cette association était significative pour les travailleurs de nuit qui ont été soumis à différents types d'horaires de nuit (OR=1,52 ; [IC à 95 % : 1,02-2,28]).

Le travail de nuit fixe était associé, à la limite de la significativité, au cancer de la prostate agressif (OR=1,41 ; [IC à 95 % : 0,98-2,04]), et plus particulièrement pour différents types d'horaires de nuit (OR=2,20 ; [IC à 95 % : 1,32-3,64]) (**Tableau 30**). En revanche, aucune association n'était observée, selon l'agressivité du cancer, avec le travail de nuit rotatif.

Tableau 29 : Associations entre travail de nuit (Oui vs Non), Types d'horaires de nuit et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur

	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N=623		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 182	
	Cas (N=623) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=182) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Travail de nuit	207 / 319	0.91 (0.73-1.15)	75 / 319	1.23 (0.88-1.72)
Types d'horaires de nuit				
Matinal uniquement [£]	23 / 41	0.81 (0.47-1.40)	5 / 41	0.60 (0.23-1.58)
Tardif uniquement [¤]	33 / 46	1.03 (0.64-1.67)	9 / 46	1.04 (0.49-2.20)
Nuit-entière uniquement [¥]	63 / 77	1.13 (0.78-1.63)	16 / 77	1.11 (0.61-2.01)
Matinal / Tardif / Nuit	88 / 155	0.80 (0.59-1.08)	45 / 155	1.52 (1.02-2.28)
Type de nuit matinal				
Non	140 / 204	0.76 (0.54-1.07)	48 / 204	1.17 (0.73-1.89)
Oui	67 / 119	0.99 (0.76-1.28)	28 / 119	1.26 (0.85-1.86)
Type de nuit tardif				
Non	120 / 192	0.94 (0.69-1.28)	47 / 192	1.18 (0.75-1.88)
Oui	87 / 131	0.88 (0.67-1.15)	29 / 131	1.26 (0.85-1.86)
Type nuit-entière				
Non	87 / 133	0.87 (0.66-1.15)	38 / 133	1.05 (0.69-1.59)
Oui	120 / 190	0.95 (0.69-1.29)	38 / 190	1.48 (0.96-2.27)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation ²
Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) / [£] Heure de début ≤ 5H / [¤] Heure de fin ≥ 21H & ≤ 2H / [¥] Heure de début ≤ 0H et Heure de fin ≥ 5H

Tableau 30 : Associations entre travail de nuit (Oui vs Non) et type de nuit et le cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur séparément pour le travail de nuit fixe et rotatif

	Travail de nuit fixe				Travail de nuit rotatif			
	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 566		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 165		Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 478		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 127	
	Cas (N=566) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=165) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=478) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=127) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 566	1.0 (Reference)	107 / 556	1.0 (Reference)	416 / 556	1.0 (Reference)	107 / 556	1.0 (Reference)
Travail de nuit	150 / 213	0.97 (0.75-1.25)	58 / 213	1.41 (0.98-2.04)	62 / 111	0.78 (0.55-1.11)	20 / 111	0.92 (0.54-1.58)
Types d'horaires de nuit								
Matinal uniquement ^f	22 / 38	0.86 (0.49-1.51)	5 / 38	0.65 (0.25-1.71)	1 / 3	0.28 (0.03-2.95)	0 / 3	-
Tardif uniquement ^h	30 / 36	1.19 (0.71-2.00)	8 / 36	1.16 (0.52-2.60)	3 / 11	0.41 (0.11-1.50)	1 / 11	0.44 (0.05-3.49)
Nuit-entière uniquement ^y	62 / 74	1.11 (0.76-1.62)	18 / 74	1.27 (0.72-3.47)	4 / 5	0.98 (0.25-3.83)	0 / 5	-
Matinal / Tardif / Nuit	36 / 65	0.75 (0.48-1.17)	27 / 65	2.20 (1.32-3.64)	54 / 92	0.83 (0.57-1.21)	19 / 92	1.06 (0.61-1.84)
Type de nuit matinal								
Non	109 / 137	0.76 (0.50-1.15)	39 / 137	1.25 (0.72-2.219)	36 / 68	0.75 (0.44-1.27)	11 / 68	1.02 (0.47-2.20)
Oui	41 / 76	1.09 (0.81-1.46)	19 / 76	1.51 (0.99-2.30)	26 / 43	0.80 (0.51-1.25)	9 / 43	0.85 (0.43-1.70)
Type de nuit tardif								
Non	102 / 147	1.02 (0.68-1.53)	38 / 147	1.62 (0.93-2.80)	23 / 45	0.83 (0.54-1.28)	11 / 45	0.69 (0.33-1.46)
Oui	48 / 66	0.95 (0.70-1.27)	20 / 66	1.33 (0.87-2.03)	39 / 66	0.71 (0.41-1.21)	9 / 66	1.26 (0.62-2.57)
Type nuit-entière								
Non	71 / 91	0.87 (0.63-1.20)	30 / 91	1.19 (0.75-1.91)	18 / 41	0.84 (0.55-1.27)	8 / 41	0.89 (0.46-1.72)
Oui	79 / 122	1.10 (0.78-1.56)	28 / 122	1.72 (1.07-2.75)	44 / 70	0.66 (0.37-1.20)	12 / 70	0.97 (0.44-2.18)

¹Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation ²Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) / ^fHeure de début ≤ 5H / ^hHeure de fin ≥ 21H & ≤ 2H / ^yHeure de début ≤ 0H et Heure de fin ≥ 5H

3.3.2. Indicateurs de durée du travail de nuit

Nous avons observé qu'une longue durée d'exposition au travail de nuit (≥ 20 ans) était associée au cancer de la prostate agressif (OR=1,58 ; [IC à 95 % : 1,04-2,40]) avec une relation de type dose-effet (p de tendance=0,01). Une association avec une durée du poste de nuit > 10 heures était également observée pour les cancers agressifs (OR=2,02 ; [IC à 95 % : 1,06-3,85]) (**Tableau 31**).

Cette augmentation significative de risque était plus conséquente pour le travail de nuit fixe (OR=1,76 ; [IC à 95 % : 1,13-2,75]) mais non significative pour le travail de nuit rotatif (OR=1,26 ; [IC à 95 % : 0,55-2,89]) (**Tableau 32**). Une exposition longue de 30 ans ou plus était significativement associée au cancer agressif de la prostate, particulièrement chez les travailleurs de nuit fixe (OR=2,18 ; [IC à 95 % : 1,28-3,72]).

De même, une durée du poste de nuit > 10 heures était fortement associée au cancer de la prostate agressif chez les travailleurs de nuit fixe (OR=2,63 ; [IC à 95 % : 1,23-5,63]) tandis que l'augmentation n'était pas significative pour le travail de nuit rotatif (OR=1,76 ; [IC à 95 % : 0,52-5,97]). Le délai depuis l'arrêt du travail de nuit fixe était également associé significativement au de cancer de la prostate agressif (OR=1,82 ; [IC à 95 % : 1,08-3,09]).

Tableau 31 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur

	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N=623		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 182	
	Cas (N=623) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=182) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années)				
< 20 ans	110 / 176	0.91 (0.69-1.21)	33 / 176	0.96 (0.62-1.49)
< 10 ans	68 / 113	0.90 (0.64-1.26)	17 / 113	0.77 (0.44-1.35)
10-19 ans	42 / 63	0.93 (0.61-1.43)	16 / 63	1.30 (0.71-2.37)
≥ 20 ans	97 / 143	0.92 (0.68-1.25)	42 / 143	1.58 (1.04-2.40)
20-29 ans	39 / 58	0.96 (0.62-1.49)	10 / 58	0.97 (0.47-1.98)
≥ 30 ans	58 / 85	0.90 (0.62-1.30)	32 / 85	1.99 (1.24-3.19)
<i>p-de-tendance</i>		0.93		0.01
Durée du poste de nuit (en heures)				
≤ 10 heures	82 / 177	0.65 (0.48-0.88)	31 / 177	0.92 (0.59-1.45)
> 10 heures	37 / 38	1.41 (0.87-2.29)	16 / 38	2.02 (1.06-3.85)
<i>p-trend</i>		0.58		0.17
Délai depuis l'arrêt du travail de nuit				
< 10 ans	64 / 88	0.93 (0.64-1.34)	22 / 88	1.55 (0.90-2.66)
10-19 ans	55 / 84	0.98 (0.67-1.42)	15 / 84	0.88 (0.48-1.60)
20-29 ans	36 / 45	1.13 (0.70-1.80)	10 / 45	1.31 (0.48-2.72)
≥ 30 ans	52 / 102	0.76 (0.53-1.10)	28 / 104	1.26 (0.78-2.04)
<i>p-de-tendance</i>		0.64		0.21

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation / ² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Tableau 32 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate, selon l'agressivité de la tumeur, séparément pour le travail de nuit fixe et rotatif

	Travail de nuit fixe				Travail de nuit rotatif			
	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 566		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 165		Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 478		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 127	
	Cas (N=566) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=165) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=478) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=127) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 566	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années)								
< 20 ans	79 / 107	1.05 (0.76-1.47)	23 / 107	1.09 (0.66-1.81)	36 / 76	0.69 (0.45-1.07)	12 / 76	0.78 (0.40-1.51)
< 10 ans	44 / 65	0.98 (0.64-1.49)	10 / 65	0.78 (0.39-1.59)	29 / 53	0.78 (0.48-1.28)	8 / 53	0.74 (0.34-1.63)
10-19 ans	35 / 42	1.16 (0.72-1.87)	13 / 42	1.56 (0.80-3.04)	7 / 23	0.47 (0.20-1.13)	4 / 23	0.87 (0.29-2.62)
≥ 20 ans	71 / 106	0.89 (0.63-1.25)	35 / 106	1.76 (1.13-2.75)	26 / 35	0.96 (0.55-1.67)	8 / 35	1.26 (0.55-2.89)
20-29 ans	27 / 48	0.80 (0.48-1.32)	11 / 48	1.25 (0.62-2.51)	17 / 14	1.43 (0.67-3.05)	2 / 14	0.84 (0.18-3.88)
≥ 30 ans	44 / 58	0.96 (0.62-1.48)	24 / 58	2.18 (1.28-3.72)	9 / 21	0.61 (0.27-1.38)	6 / 21	1.52 (0.58-3.96)
<i>p-de-tendance</i>		0.97		0.003		0.37		0.11
Durée du poste de nuit (en heures)								
≤ 10 heures	23 / 67	0.48 (0.29-0.80)	11 / 67	0.88 (0.44-1.74)	54 / 101	0.75 (0.52-1.09)	16 / 101	0.83 (0.46-1.48)
> 10 heures	25 / 22	1.65 (0.90-3.01)	12 / 22	2.63 (1.23-5.63)	8 / 10	1.07 (0.40-2.82)	4 / 10	1.76 (0.52-5.97)
<i>p-trend</i>		0.75		0.04		0.21		0.95
Délai depuis l'arrêt du travail de nuit								
< 10 ans	60 / 78	0.97 (0.66-1.42)	24 / 78	1.82 (1.08-3.09)	20 / 25	1.06 (0.56-2.00)	4 / 25	1.19 (0.38-3.69)
10-19 ans	45 / 66	1.00 (0.66-1.51)	14 / 66	1.06 (0.56-1.98)	15 / 31	0.71 (0.37-1.36)	6 / 31	0.96 (0.39-2.40)
20-29 ans	22 / 29	1.03 (0.57-1.86)	8 / 29	1.48 (0.65-3.38)	17 / 19	1.31 (0.66-2.60)	3 / 19	0.97 (0.27-3.41)
≥ 30 ans	27 / 55	0.75 (0.46-1.24)	15 / 55	1.27 (0.68-2.36)	27 / 55	0.69 (0.42-1.13)	14 / 55	1.11 (0.59-2.12)
<i>p-de-tendance</i>		0.75		0.04		0.49		0.82

¹Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation / ²Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.3.3. Indicateurs de fréquence du travail de nuit

Le **Tableau 33** présente les résultats d'association entre les indicateurs de fréquence du travail de nuit et le risque de cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur. On observait une association entre un nombre < 3 nuits en moyenne par semaine et le cancer de la prostate agressif (OR=1,53 ; [IC à 95 % : 1,06-2,21]). Une légère augmentation du risque de cancer agressif, bien que non significative, était observée avec au moins 6 nuits consécutives de travail de nuit (OR=1,41 ; [IC à 95 % : 0,88-2,27]).

Les associations précédemment observées étaient plus prononcées pour le travail de nuit fixe (**Tableau 34**). En effet, un nombre < 3 nuits en moyenne par semaine était significativement associé au cancer de la prostate agressif (OR=2,26 ; [IC à 95 % : 1,48-3,46]). Avoir travaillé de nuit fixe au moins 6 nuits consécutives était également significativement associé au cancer de la prostate agressif (OR=1,87 ; [IC à 95 % : 1,13-3,11]). En revanche, pour le travail de nuit rotatif aucune association n'a été observée entre les indicateurs de fréquence selon l'agressivité du cancer.

Tableau 33 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur

	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N=623		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 182	
	Cas (N=623) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=182) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Nombre total de nuits				
< 1314 nuits	92 / 159	0.88 (0.65-1.19)	38 / 159	1.00 (0.66-1.51)
≥ 1314 nuits	108 / 160	1.01 (0.75-1.35)	44 / 160	1.18 (0.79-1.76)
<i>p-de-tendance</i>		0.85		0.59
Nombre moyen de nuits par semaine				
< 3 nuits / semaine	127 / 199	0.90 (0.69-1.18)	58 / 199	1.53 (1.06-2.21)
≥ 3 nuits / semaine	80 / 120	0.94 (0.68-1.30)	17 / 120	0.73 (0.42-1.28)
<i>p-de-tendance</i>		0.30		0.67
Nombre de nuits consécutives				
< 6 nuits	102 / 173	0.84 (0.63-1.12)	41 / 173	1.29 (0.85-1.94)
≥ 6 nuits	92 / 108	1.18 (0.86-1.63)	29 / 108	1.41 (0.88-2.27)
<i>p-de-tendance</i>		0.24		0.51

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Tableau 34 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur, séparément pour le travail de nuit fixe et rotatif

	Travail de nuit fixe				Travail de nuit rotatif			
	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 566		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 165		Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 478		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 127	
	Cas (N=566) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=165) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=478) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=127) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 566	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Nombre total de nuits								
< 1314 nuits	63 / 88	1.04 (0.72-1.49)	27 / 88	1.27 (0.78-2.05)	40 / 82	0.70 (0.46-1.06)	12 / 82	0.75 (0.39-1.44)
≥ 1314 nuits	85 / 125	1.01 (0.74-1.40)	33 / 125	1.14 (0.73-1.77)	22 / 29	1.00 (0.55-1.82)	8 / 29	1.41 (0.61-3.24)
<i>p-de-tendance</i>		0.97		0.79		0.96		0.56
Nombre moyen de nuits par semaine								
< 3 nuits / semaine	73 / 100	1.00 (0.71-1.41)	42 / 100	2.26 (1.48-3.46)	61 / 108	0.78 (0.55-1.12)	19 / 108	0.90 (0.52-1.55)
≥ 3 nuits / semaine	77 / 113	0.94 (0.67-1.31)	16 / 113	0.70 (0.39-1.24)	1 / 3	0.59 (0.06-5.82)	1 / 3	1.87 (0.18-19.31)
<i>p-de-tendance</i>		0.40		0.63		0.32		0.95
Nombre de nuits consécutives								
< 6 nuits	67 / 98	0.95 (0.67-1.35)	27 / 98	1.46 (0.90-1.37)	39 / 83	0.67 (0.44-1.01)	19 / 83	1.23 (0.70-2.16)
≥ 6 nuits	66 / 76	1.20 (0.83-1.73)	26 / 76	1.87 (1.13-3.11)	23 / 27	1.18 (0.65-2.14)	1 / 27	0.16 (0.02-1.23)
<i>p-de-tendance</i>		0.28		0.35		0.75		0.85

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation / ² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.3.4. Indicateurs d'intensité du travail de nuit

Nous nous intéressons ici au risque de cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur associé aux combinaisons entre indicateurs de durée et de fréquence.

Durée du travail de nuit combinée avec les indicateurs de fréquence

Combinée avec un nombre total de nuits ≥ 1314 nuits, une durée totale du travail de nuit ≥ 20 ans était associée au cancer de la prostate agressif (OR=1,69 ; [IC à 95 % : 1,04-2,76]) (**Tableau 35**). Une association était également observée lorsque la durée totale du travail de nuit était d'au moins 20 ans et combinée avec un nombre moyen de nuits par semaine < 3 (OR=2,20 ; [IC à 95 % : 1,37-3,55]) ou avec au moins 6 nuits consécutives (OR=2,11; [IC à 95 % : 1,19-3,74]).

Ces associations avec le cancer de la prostate agressif étaient plus spécifiquement observées pour le travail de nuit fixe (**Tableau 36**). En effet, une durée ≥ 20 ans combinée à un nombre total de nuits ≥ 1314 nuits, moins de 3 nuits par semaine ou au moins 6 nuits consécutives étaient associés au cancer agressif (OR=2,76 ; [IC à 95 % : 1,19-6,40], OR=2,95 ; [IC à 95 % : 1,73-5,02]), OR=2,43 ; [IC à 95 % : 1,32-4,47], respectivement).

Tableau 35 : Associations entre durée totale du travail de nuit combinée aux indicateurs de fréquence et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur

	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N=623		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 182	
	Cas (N=623) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=182) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre total de nuits				
< 20 ans x < 1314 nuits	49 / 66	1.02 (0.68-1.53)	17 / 66	1.26 (0.70-2.27)
< 20 ans x ≥ 1314 nuits	30 / 41	1.10 (0.66-1.81)	6 / 41	0.77 (0.32-1.90)
≥ 20 ans x < 1314 nuits	11 / 17	0.88 (0.40-1.96)	7 / 17	2.26 (0.90-5.67)
≥ 20 ans x ≥ 1314 nuits	60 / 89	0.88 (0.61-1.27)	28 / 89	1.69 (1.04-2.76)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre moyen de nuits par semaine				
< 20 ans x < 3 nuits/semaine	66 / 115	0.83 (0.59-1.17)	26 / 115	1.13 (0.70-1.84)
< 20 ans x ≥ 3 nuits/semaine	44 / 61	1.03 (0.68-1.57)	7 / 61	0.59 (0.26-1.34)
≥ 20 ans x < 3 nuits/semaine	61 / 84	0.97 (0.67-1.41)	32 / 84	2.20 (1.37-3.55)
≥ 20 ans x ≥ 3 nuits/semaine	36 / 59	0.82 (0.52-1.29)	10 / 59	0.85 (0.41-1.75)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre de nuits consécutives				
< 20 ans x < 6 nuits	64 / 106	0.87 (0.61-1.23)	23 / 106	1.16 (0.69-1.93)
< 20 ans x ≥ 6 nuits	38 / 53	1.03 (0.66-1.62)	9 / 53	0.83 (0.39-1.76)
≥ 20 ans x < 6 nuits	38 / 67	0.75 (0.49-1.17)	18 / 67	1.46 (0.82-2.60)
≥ 20 ans x ≥ 6 nuits	54 / 55	1.29 (0.85-1.97)	20 / 55	2.11 (1.19-3.74)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation / ² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Tableau 36 : Associations entre durée du travail de nuit combinée aux indicateurs de fréquence et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif

	Travail de nuit fixe				Travail de nuit rotatif			
	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 566		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 165		Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 478		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 127	
	Cas (N=566) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=165) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=478) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=127) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 566	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre total de nuits								
< 20 ans x < 1314 nuits	50 / 70	0.99 (0.66-1.47)	17 / 70	1.19 (0.66-2.13)	36 / 71	0.74 (0.50-1.14)	10 / 71	0.70 (0.35-1.43)
< 20 ans x ≥ 1314 nuits	29 / 37	1.17 (0.70-1.96)	6 / 37	0.86 (0.35-2.21)	0 / 5	-	2 / 5	1.85 (0.34-10.10)
≥ 20 ans x < 1314 nuits	14 / 18	1.00 (0.48-2.09)	9 / 18	2.76 (1.19-6.40)	4 / 11	0.43 (0.13-1.42)	2 / 11	1.09 (0.23-5.22)
≥ 20 ans x ≥ 1314 nuits	57 / 88	0.86 (0.59-1.24)	26 / 88	1.59 (0.96-2.61)	22 / 24	1.19 (0.64-2.23)	6 / 24	1.33 (0.52-3.42)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre moyen de nuits par semaine								
< 20 ans x < 3 nuits/semaine	34 / 49	0.99 (0.62-1.59)	16 / 49	1.66 (0.90-3.06)	36 / 74	0.70 (0.46-1.09)	11 / 74	0.74 (0.37-1.46)
< 20 ans x ≥ 3 nuits/semaine	45 / 58	1.10 (0.72-1.68)	7 / 58	0.60 (0.26-1.37)	0 / 2	-	1 / 2	2.45 (0.21-28.87)
≥ 20 ans x < 3 nuits/semaine	39 / 51	1.01 (0.64-1.59)	26 / 51	2.95 (1.73-5.02)	25 / 34	0.93 (0.53-1.63)	8 / 34	1.28 (0.56-2.93)
≥ 20 ans x ≥ 3 nuits/semaine	32 / 55	0.76 (0.47-1.22)	9 / 55	0.81 (0.38-1.71)	1 / 1	1.60 (0.10-26.01)	0 / 1	-
Durée totale du travail de nuit (en années) x Nombre de nuits consécutives								
< 20 ans x < 6 nuits	43 / 56	1.08 (0.70-1.66)	14 / 56	1.30 (0.68-2.47)	23 / 57	0.60 (0.36-1.01)	11 / 57	1.00 (0.50-2.00)
< 20 ans x ≥ 6 nuits	27 / 33	1.23 (0.72-2.10)	8 / 33	1.30 (0.57-2.93)	13 / 19	0.96 (0.45-2.03)	1 / 19	0.22 (0.03-1.71)
≥ 20 ans x < 6 nuits	24 / 42	0.76 (0.45-1.30)	13 / 42	1.61 (0.82-3.16)	16 / 26	0.78 (0.40-1.54)	8 / 26	1.77 (0.75-4.17)
≥ 20 ans x ≥ 6 nuits	39 / 43	1.16 (0.72-1.87)	18 / 43	2.43 (1.32-4.47)	10 / 8	1.69 (0.64-4.46)	0 / 8	-

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation / ² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

 *Durée totale du travail de nuit combinée avec les autres indicateurs de durée*

Une durée de travail de nuit ≥ 20 ans combinée avec une durée du poste de nuit de plus de 10 heures était associée au cancer agressif (OR=3,02 ; [IC à 95 % : 1,36-6,72]) (**Tableau 37**).

Une durée ≥ 20 ans combinée au délai depuis l'arrêt était également associée au cancer agressif pour un délai depuis l'arrêt < 10 ans (OR=2,02 ; [IC à 95 % : 1,11-3,64]) et ≥ 30 ans (OR=4,23 ; [IC à 95 % : 1,64-10,73]).

Ces associations concernaient plus spécifiquement le travail de nuit fixe (durée ≥ 20 ans x > 10 heures : OR=4,64 ; [IC à 95 % : 1,78-12,13], durée ≥ 20 ans x délai < 10 ans : OR=2,44 ; [IC à 95 % : 1,37-4,35]) (**Tableau 38**).

Tableau 37 : Associations entre durée totale du travail de nuit combinée aux autres indicateurs de durée et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur

	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N=623		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 182	
	Cas (N=623) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=182) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Durée du poste de nuit (en heures)				
< 20 ans x ≤ 10 heures	39 / 102	0.56 (0.37-0.84)	14 / 102	0.71 (0.39-1.30)
< 20 ans x > 10 heures	19 / 19	1.42 (0.73-2.76)	5 / 19	0.71 (0.39-1.30)
≥ 20 ans x ≤ 10 heures	43 / 75	0.75 (0.49-1.14)	17 / 75	1.25 (0.69-2.25)
≥ 20 ans x > 10 heures	18 / 19	1.40 (0.71-2.76)	11 / 19	3.02 (1.36-6.72)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Durée depuis l'arrêt du travail de nuit (en années)				
< 20 ans x < 10 ans	18 / 28	0.84 (0.45-1.57)	3 / 28	0.68 (0.20-2.31)
< 20 ans x 10-19 ans	21 / 26	1.21 (0.66-2.22)	4 / 26	0.85 (0.28-2.56)
< 20 ans x 20-29 ans	26 / 31	1.16 (0.67-2.02)	7 / 31	1.30 (0.55-3.09)
< 20 ans x ≥ 30 ans	45 / 91	0.75 (0.50-1.10)	19 / 91	0.94 (0.54-1.63)
≥ 20 ans x < 10 ans	46 / 60	0.95 (0.62-1.47)	19 / 60	2.02 (1.11-3.64)
≥ 20 ans x 10-19 ans	34 / 58	0.85 (0.53-1.36)	11 / 58	0.89 (0.44-1.79)
≥ 20 ans x 20-29 ans	10 / 14	1.01 (0.43-2.37)	3 / 14	1.27 (0.35-4.57)
≥ 20 ans x ≥ 30 ans	7 / 11	0.83 (0.30-2.25)	9 / 11	4.23 (1.67-10.73)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Tableau 38 : Associations entre durée totale du travail de nuit combinée avec les autres indicateurs de durée et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif

	Travail de nuit fixe				Travail de nuit rotatif			
	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 566		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 165		Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 478		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 127	
	Cas (N=566) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=165) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=478) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=127) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 566	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Durée du poste de nuit (en heures)								
< 20 ans x ≤ 10 heures	9 / 27	0.53 (0.24-1.17)	5 / 27	1.04 (0.39-2.81)	30 / 71	0.62 (0.39-0.99)	9 / 71	0.64 (0.31-1.35)
< 20 ans x > 10 heures	13 / 12	1.57 (0.70-3.52)	3 / 12	1.11 (0.30-4.10)	6 / 5	1.59 (0.46-5.41)	3 / 5	2.49 (0.55-11.26)
≥ 20 ans x ≤ 10 heures	14 / 40	0.45 (0.23-0.86)	6 / 40	0.77 (0.31-1.90)	24 / 30	1.01 (0.56-1.81)	7 / 30	1.31 (0.54-3.16)
≥ 20 ans x > 10 heures	12 / 10	1.76 (0.73-4.23)	9 / 10	4.64 (1.78-12.13)	2 / 5	0.54 (0.10-2.99)	1 / 5	0.99 (0.11-8.81)
Durée totale du travail de nuit (en années) x Délai depuis l'arrêt du travail de nuit (en années)								
< 20 ans x < 10 ans	17 / 22	1.02 (0.52-1.98)	3 / 22	0.79 (0.23-2.73)	3 / 9	0.48 (0.13-1.82)	0 / 9	-
< 20 ans x 10-19 ans	18 / 17	1.51 (0.75-3.01)	3 / 17	0.92 (0.26-3.31)	5 / 11	0.76 (0.27-2.25)	1 / 11	0.49 (0.06-3.87)
< 20 ans x 20-29 ans	17 / 19	1.24 (0.62-2.45)	5 / 19	1.36 (0.49-3.78)	11 / 14	1.11 (0.48-2.52)	2 / 14	0.88 (0.19-4.02)
< 20 ans x ≥ 30 ans	27 / 49	0.83 (0.50-1.37)	12 / 49	1.14 (0.58-2.24)	17 / 42	0.58 (0.31-1.06)	9 / 42	0.92 (0.42-1.98)
≥ 20 ans x < 10 ans	40 / 53	0.91 (0.58-1.44)	21 / 53	2.44 (1.37-4.35)	12 / 14	0.96 (0.42-2.22)	3 / 14	1.44 (0.38-5.46)
≥ 20 ans x 10-19 ans	26 / 43	0.89 (0.52-1.51)	11 / 43	1.19 (0.58-2.44)	10 / 18	0.76 (0.34-1.73)	5 / 18	1.37 (0.48-3.85)
≥ 20 ans x 20-29 ans	5 / 8	0.78 (0.24-2.53)	2 / 8	1.38 (0.28-6.74)	3 / 4	1.97 (0.42-9.21)	0 / 3	-
≥ 20 ans x ≥ 30 ans	0 / 2	-	1 / 2	2.35 (0.21-26.91)	-	-	-	-

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation / ² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Durée du poste de nuit combinée avec les indicateurs de fréquence

Le **Tableau 39** présente les résultats d'association entre les différentes combinaisons de la variable 'durée du poste de nuit' avec les indicateurs de fréquence du travail de nuit et le risque de cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur. Une durée du poste de nuit > 10 heures combinée au nombre total de nuits ≥ 1314 ou à au moins 6 nuits consécutives était associée au cancer de la prostate agressif (OR=2,90 ; [IC à 95 % : 1,36-6,07], (OR=2,57 ; [IC à 95 % : 1,14-5,79], respectivement).

Ces associations concernaient plus spécifiquement le travail de nuit fixe (**Tableau 40**). Ainsi, une durée du poste de nuit > 10 heures combinée au nombre total de nuits ≥ 1314 nuits ou à au moins 6 nuits consécutives étaient également associée au cancer de la prostate agressif (OR=3.79; [IC à 95% : 1.58-9.12], OR=4.30 ; [IC à 95% : 1.77-10.44], respectivement). Une durée du poste de nuit > 10 heures combinée à un nombre moyen < 3 nuits par semaine était également associée au cancer de la prostate agressif. (OR=4,28 ; [IC à 95% : 1,40-13,04]). Toutefois, ces résultats étaient basés sur de petits effectifs.

Tableau 39 : Associations entre durée du poste de nuit combinée avec les indicateurs de fréquence et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur

	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N=623		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 182	
	Cas (N=623) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=182) / Témoins (N=875)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre total de nuits				
≤ 10 heures x < 1314 nuits	36 / 94	0.56 (0.37-0.85)	17 / 94	0.94 (0.53-1.67)
≤ 10 heures x ≥ 1314 nuits	46 / 83	0.72 (0.48-1.08)	14 / 83	0.90 (0.48-1.67)
> 10 heures x < 1314 nuits	14 / 14	1.38 (0.64-2.98)	3 / 14	0.80 (0.22-2.97)
>10 heures x ≥ 1314 nuits	23 / 24	1.45 (0.79-2.66)	13 / 24	2.90 (1.39-6.07)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre moyen de nuits par semaine				
≤ 10 heures x < 3 nuits/semaine	62 / 121	0.69 (0.48-0.97)	26 / 121	1.13 (0.69-1.83)
≤ 10 heures x ≥ 3 nuits/semaine	20 / 56	0.53 (0.31-0.91)	5 / 56	0.47 (0.18-1.22)
> 10 heures x < 3 nuits/semaine	16 / 21	1.10 (0.56-2.17)	10 / 21	2.10 (0.93-4.75)
>10 heures x ≥ 3 nuits/semaine	21 / 17	1.84 (0.94-3.60)	6 / 17	1.89 (0.71-5.03)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre de nuits consécutives				
≤ 10 heures x < 6 nuits	45 / 105	0.61 (0.41-0.90)	20 / 105	1.04 (0.61-1.78)
≤ 10 heures x ≥ 6 nuits	37 / 62	0.79 (0.50-1.23)	10 / 62	0.80 (0.39-1.65)
> 10 heures x < 6 nuits	10 / 15	1.00 (0.43-2.31)	5 / 15	1.42 (0.49-4.14)
>10 heures x ≥ 6 nuits	24 / 21	1.67 (0.90-3.09)	10 / 21	2.57 (1.14-5.79)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Tableau 40 : Associations entre durée du poste de nuit combinée aux indicateurs de fréquence et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif

	Travail de nuit fixe				Travail de nuit rotatif			
	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 566		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 165		Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 478		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 127	
	Cas (N=566) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=165) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=478) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=127) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 566	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre total de nuits								
≤ 10 heures x < 1314 nuits	6 / 17	0.50 (0.19-1.32)	6 / 17	2.01 (0.76-5.30)	34 / 77	0.63 (0.41-0.99)	11 / 77	0.74 (0.38-1.47)
≤ 10 heures x ≥ 1314 nuits	17 / 50	0.48 (0.26-0.84)	5 / 50	0.52 (0.20-1.35)	20 / 24	1.09 (0.58-2.07)	5 / 24	1.09 (0.40-2.99)
> 10 heures x < 1314 nuits	7 / 8	1.21 (0.42-3.45)	2 / 8	0.95 (0.19-4.81)	6 / 5	1.57 (0.46-5.37)	1 / 5	0.77 (0.08-7.12)
>10 heures x ≥ 1314 nuits	18 / 14	1.97 (0.94-4.09)	10 / 14	3.79 (1.58-9.12)	2 / 5	0.55 (0.10-3.02)	3 / 5	2.86 (0.65-12.50)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre moyen de nuits par semaine								
≤ 10 heures x < 3 nuits/semaine	10 / 23	0.53 (0.24-1.16)	7 / 23	1.75 (0.72-4.25)	53 / 99	0.74 (0.51-1.08)	16 / 99	0.84 (0.47-1.51)
≤ 10 heures x ≥ 3 nuits/semaine	13 / 44	0.44 (0.23-0.85)	4 / 44	0.46 (0.16-1.34)	1 / 2	0.92 (0.08-10.42)	0 / 2	-
> 10 heures x < 3 nuits/semaine	5 / 7	0.97 (0.30-3.15)	7 / 7	4.28 (1.40-13.04)	8 / 9	1.19 (0.44-3.21)	3 / 9	1.40 (0.36-5.47)
>10 heures x ≥ 3 nuits/semaine	20 / 15	2.04 (1.01-4.12)	5 / 15	1.75 (0.61-5.06)	0 / 1	-	1 / 1	5.97 (0.34-105.98)
Durée du poste de nuit (en heures) x Nombre de nuits consécutives								
≤ 10 heures x < 6 nuits	8 / 26	0.45 (0.20-1.04)	5 / 26	1.03 (0.38-2.80)	35 / 76	0.66 (0.42-1.02)	15 / 76	1.08 (0.59-1.99)
≤ 10 heures x ≥ 6 nuits	13 / 33	0.53 (0.27-1.04)	5 / 33	0.82 (0.31-2.18)	19 / 24	1.10 (0.57-2.09)	1 / 24	0.19 (0.02-1.42)
> 10 heures x < 6 nuits	3 / 7	0.71 (0.18-2.83)	1 / 7	0.51 (0.06-4.43)	4 / 7	0.76 (0.21-2.78)	4 / 7	2.50 (0.69-9.03)
>10 heures x ≥ 6 nuits	19 / 13	2.12 (1.02-4.44)	10 / 13	4.30 (1.77-10.44)	4 / 3	1.74 (0.37-8.06)	0 / 3	-

¹Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

²Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.3.5. Indicateurs spécifiques au travail de nuit rotatif

Concernant le travail de nuit rotatif (**Tableau 41**), aucune association n'a été observée entre les indicateurs spécifiques au travail de nuit rotatif et l'agressivité du cancer de la prostate.

Tableau 41 : Associations entre indicateurs spécifiques au travail de nuit rotatif et cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur

	Travail de nuit rotatif			
	Score de Gleason ≤ 7 (3+4) N= 478		Score de Gleason ≥ 7 (4+3) N= 127	
	Cas (N=478) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=127) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	416 / 556	1.0 (Référence)	107 / 556	1.0 (Référence)
Nature de la rotation des équipes sur un poste				
Continue	24 / 27	1.11 (0.61-2.00)	3 / 27	0.54 (0.16-1.84)
Semi-continue	22 / 45	0.67 (0.39-1.16)	13 / 45	1.47 (0.75-2.88)
Discontinue	3 / 12	0.38 (0.10-1.39)	2 / 12	0.88 (0.19-4.07)
Discontinue / Semi-continue / Continue	13 / 27	0.78 (0.39-1.56)	2 / 27	0.40 (0.09-1.73)
Sens de rotation des horaires de poste				
Horaire	42 / 71	0.82 (0.54-1.25)	12 / 71	0.86 (0.45-1.69)
Anti-horaire	5 / 13	0.73 (0.28-1.91)	3 / 13	1.10 (0.30-4.04)
Horaire & Anti-horaire	13 / 27	0.70 (0.34-1.40)	5 / 27	0.97 (0.36-2.62)
Fréquence de rotation des horaires de poste (en nombre de jours)				
Courte (≤ 3 jours)	9 / 19	0.70 (0.29-1.65)	4 / 16	1.16 (0.37-3.62)
Moyenne (4-5 jours)	27 / 57	0.71 (0.43-1.15)	13 / 57	1.26 (0.65-2.43)
Longue (≥ 6 jours)	18 / 20	1.18 (0.60-2.34)	1 / 20	0.20 (0.03-1.52)
Courte / Moyenne / Longue	8 / 18	0.62 (0.26-1.47)	2 / 18	0.64 (0.14-2.85)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.4. Association entre travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur le chronotype des sujets

Cette section est consacrée à l'analyse stratifiée sur le chronotype, de l'association entre les différents indicateurs caractérisant l'exposition au travail de nuit et le cancer de la prostate. En raison des faibles effectifs observés dans l'analyse stratifiée sur le chronotype séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif, nous présentons ici les résultats pour l'ensemble des travailleurs de nuit (travail de nuit fixe et travail de nuit rotatif confondus). De même, les analyses avec les différents indicateurs combinés n'ont pas pu être réalisées du fait des faibles effectifs.

3.4.1. Travail de nuit (Oui vs Non) et Type d'horaires de nuit

Le travail de nuit était associé au cancer de la prostate chez les hommes de chronotype 'soir' (OR=1,83 ; [IC à 95 % : 1,05-3,19]), avec une interaction significative ($p=0,01$) (**Tableau 42**). De façon intéressante, les hommes de chronotype 'soir' ayant travaillé de nuit avec des horaires matinaux étaient plus à risque de cancer de la prostate bien que cette association soit à la limite de la significativité (OR=1,83 ; [IC à 95 % : 0,99-3,40]).

Aucune association n'était observée pour les chronotypes du 'matin' ou 'ni du matin ni du soir'.

Tableau 42 : Associations entre travail de nuit (Oui vs Non) et Types d'horaires de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur le chronotype

	Matin N=598		Ni du matin ni du soir N=839		Soir N=255	
	Cas (N=301) / Témoins (N=297)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=403) / Témoins (N=436)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=113) / Témoins (N=142)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	202 / 181	1.0 (Référence)	270 / 282	1.0 (Référence)	60 / 93	1.0 (Référence)
Travail de nuit	99 / 116	0.77 (0.54-1.10)	133 / 154	0.96 (0.51-1.78)	53 / 49	1.83 (1.05-3.19)
Travail de nuit fixe	76 / 68	1.02 (0.68-1.54)	94 / 109	0.93 (0.67-1.30)	39 / 36	1.71 (0.93-3.14)
Travail de nuit rotatif	23 / 48	0.43 (0.25-0.75)	43 / 48	1.02 (0.64-1.62)	17 / 15	1.95 (0.84-4.53)
Types d'horaires de nuit						
Matinal uniquement [£]	13 / 14	0.87 (0.38-2.00)	13 / 25	0.64 (0.32-1.30)	2 / 2	2.20 (0.28-17.37)
Tardif uniquement [¤]	13 / 15	0.65 (0.41-1.03)	19 / 23	0.97 (0.65-1.45)	10 / 8	1.95 (1.00-3.79)
Nuit-entière uniquement [¥]	29 / 28	0.85 (0.39-1.88)	40 / 36	0.89 (0.47-1.71)	11 / 13	2.01 (0.70-5.81)
Matinal / Tardif / Nuit- entière	44 / 59	0.93 (0.52-1.67)	61 / 70	1.17 (0.71-1.92)	30 / 26	1.39 (0.55-3.52)
Type de nuit matinal						
Non	33 / 41	0.70 (0.41-1.18)	47 / 61	0.88 (0.57-1.35)	16 / 17	1.69 (0.74-3.84)
Oui	66 / 76	0.80 (0.53-1.20)	86 / 94	0.99 (0.70-1.40)	38 / 34	1.83 (0.99-3.40)
Type de nuit tardif						
Non	39 / 52	0.70 (0.43-1.13)	52 / 59	0.97 (0.64-1.48)	27 / 20	2.33 (1.14-4.76)
Oui	60 / 65	0.81 (0.53-1.25)	81 / 96	0.93 (0.65-1.33)	27 / 31	1.42 (0.73-2.79)
Type nuit-entière						
Non	54 / 74	0.64 (0.42-0.97)	74 / 88	0.91 (0.63-1.30)	32 / 28	1.94 (1.00-3.73)
Oui	45 / 43	1.00 (0.61-1.62)	59 / 67	1.00 (0.67-1.50)	22 / 23	1.61 (0.78-3.30)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) / [£] Heure de début ≤ 5H / [¤] Heure de fin ≥ 21H & ≤ 2H / [¥] Heure de début ≤ 0H et Heure de fin ≥ 5H

3.4.2. Indicateurs de durée du travail de nuit

Chez les hommes de chronotype 'soir', une durée supérieure à 20 ans était associée au cancer de la prostate (OR=2,14 ; [IC à 95 % : 1,06-4,30]), avec une relation de type dose-effet p-tendance=0,01) (**Tableau 43**). Un délai depuis l'arrêt du travail de nuit < 10 ans était également associé au cancer de la prostate chez les hommes de chronotype 'soir' (OR=2,35 ; [IC à 95 % : 1,02-5,42]).

Tableau 43 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur le chronotype

	Matin N=598		Ni du matin ni du soir N=839		Soir N=255	
	Cas (N=301) / Témoins (N=297)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=403) / Témoins (N=436)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=113) / Témoins (N=142)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	202 / 181	1.0 (Référence)	270 / 282	1.0 (Référence)	60 / 93	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années)						
< 20 ans	47 / 68	0.64 (0.42-1.00)	72 / 80	0.99 (0.68-1.44)	25 / 28	1.57 (0.79-3.12)
< 10 ans	22 / 42	0.47 (0.26-0.82)	49 / 51	1.11 (0.71-1.72)	16 / 20	1.45 (0.65-3.22)
10-19 ans	25 / 26	0.97 (0.53-1.78)	23 / 29	0.80 (0.44-1.45)	9 / 8	1.80 (0.62-5.19)
≥ 20 ans	52 / 48	0.96 (0.60-1.54)	61 / 74	0.92 (0.62-1.36)	28 / 21	2.14 (1.06-4.30)
20-29 ans	19 / 16	1.11 (0.54-2.29)	22 / 34	0.74 (0.42-1.32)	9 / 8	1.64 (0.56-4.82)
≥ 30 ans	33 / 32	0.90 (0.51-1.58)	39 / 40	1.07 (0.66-1.74)	19 / 13	2.46 (1.07-5.61)
<i>p-de-tendance</i>	0.74		0.78		0.01	
Durée du poste de nuit (en heures)						
≤ 10 heures	34 / 68	0.44 (0.27-0.71)	57 / 83	0.79 (0.53-1.16)	23 / 26	1.57 (0.77-3.22)
> 10 heures	24 / 14	1.70 (0.83-3.47)	22 / 18	1.37 (0.71-2.67)	8 / 6	2.08 (0.65-6.62)
<i>p-trend</i>	0.51		0.94		0.07	
Durée depuis l'arrêt du travail de nuit (en années)						
< 10 ans	37 / 27	1.13 (0.73-2.35)	33 / 48	0.72 (0.44-1.19)	19 / 13	2.35 (1.02-5.42)
10-19 ans	30 / 36	0.75 (0.43-1.31)	28 / 37	0.89 (0.52-1.53)	12 / 11	1.92 (0.76-4.84)
20-29 ans	12 / 17	0.64 (0.29-1.40)	26 / 21	1.45 (0.78-2.68)	8 / 7	1.52 (0.49-4.68)
≥ 30 ans	20 / 36	0.51 (0.28-0.94)	46 / 48	1.03 (0.65-1.62)	14 / 18	1.48 (0.63-3.45)
<i>p-de-tendance</i>	0.36		0.59		0.01	

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.4.3. Indicateurs de fréquence du travail de nuit

Effectuer en moyenne moins de 3 nuits par semaine était associé au cancer de la prostate chez les hommes de chronotype 'soir' (OR=2,20 ; [IC à 95 % : 1,17-4,15]) (**Tableau 44**).

Tableau 44 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur le chronotype

	Matin N=598		Ni du matin ni du soir N=839		Soir N=255	
	Cas (N=301) / Témoins (N=297)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=403) / Témoins (N=436)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=113) / Témoins (N=142)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	202 / 181	1.0 (Référence)	270 / 282	1.0 (Référence)	60 / 93	1.0 (Référence)
Nombre total de nuits						
< 1314 nuits	41 / 61	0.60 (0.38-0.95)	64 / 72	0.98 (0.66-1.44)	26 / 26	1.79 (0.90-3.55)
≥ 1314 nuits	58 / 55	0.98 (0.63-1.54)	69 / 82	0.94 (0.65-1.37)	27 / 23	1.87 (0.93-3.75)
<i>p-de-tendance</i>		0.89		0.57		0.26
Nombre moyen de nuits par semaine						
< 3 nuits / semaine	61 / 74	0.74 (0.49-1.12)	88 / 97	1.02 (0.72-1.44)	37 / 28	2.20 (1.17-4.15)
≥ 3 nuits / semaine	38 / 42	0.83 (0.50-1.38)	45 / 57	0.85 (0.55-1.33)	16 / 21	1.29 (0.59-2.82)
<i>p-de-tendance</i>		0.30		0.35		0.52
Nombre de nuits consécutives						
< 6 nuits	46 / 56	0.74 (0.47-1.17)	71 / 93	0.83 (0.58-1.21)	27 / 24	1.91 (0.96-3.78)
≥ 6 nuits	49 / 46	1.01 (0.63-1.62)	51 / 41	1.33 (0.84-2.09)	23 / 21	2.00 (0.95-4.24)
<i>p-de-tendance</i>		0.67		0.24		0.95

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.5. Association entre travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur la durée de sommeil

Comme pour les analyses stratifiées sur le chronotype, les résultats de l'analyse stratifiée sur la durée de sommeil sont présentés pour le travail de nuit sans distinction de la nature fixe ou rotative. De même, les analyses des indicateurs combinés n'ont pas pu être réalisées compte tenu des faibles effectifs.

3.5.1. Travail de nuit (Oui vs Non) et Types d'horaires de nuit

Globalement, le travail de nuit, qu'il soit fixe ou rotatif, n'était pas associé au cancer de la prostate selon la durée moyenne de sommeil par nuit (**Tableau 45**). Néanmoins, une augmentation du risque de cancer de la prostate, bien que non significative, était observée avec le type d'horaire 'matinal' chez les 'gros dormeurs (> 8 heures / nuit)' (OR=2,01 ; [IC à 95 % : 0,81-4,99]). Aucune association n'était observée pour les dormeurs de la catégorie '< 7 heures / nuit' et ceux de la catégorie '7 heures / nuit'.

Tableau 45 : Associations entre Travail de nuit (Oui vs Non) et Types d'horaires de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur la durée moyenne de sommeil par nuit

	Durée de sommeil < 7 h		Durée de sommeil = 7 h		Durée de sommeil ≥ 8 h	
	N=360		N=589		N=742	
	Cas (N=174) / Témoins (N=186)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=288) / Témoins (N=301)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=354) / Témoins (N=388)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	102 / 97	1.0 (Référence)	186 / 184	1.0 (Référence)	243 / 275	1.0 (Référence)
Travail de nuit	72 / 89	0.85 (0.54-1.34)	102 / 117	0.88 (0.61-1.25)	111 / 113	1.13 (0.82-1.27)
Travail de nuit fixe	58 / 55	1.06 (0.64-1.76)	70 / 73	0.94 (0.62-1.41)	81 / 85	1.10 (0.76-1.57)
Travail de nuit rotatif	16 / 34	0.52 (0.26-1.06)	32 / 45	0.75 (0.44-1.27)	35 / 32	1.20 (0.71-2.03)
Type de nuit						
Matinal uniquement [£]	7 / 14	0.45 (0.17-1.23)	8 / 19	0.48 (0.20-1.18)	13 / 8	2.01 (0.81-4.99)
Tardif uniquement [¤]	10 / 13	0.88 (0.35-2.27)	15 / 17	0.82 (0.39-1.75)	17 / 16	1.31 (0.64-2.67)
Nuit-entière uniquement [¥]	22 / 13	1.71 (0.77-3.78)	34 / 25	1.36 (0.76-2.43)	24 / 39	0.69 (0.40-1.20)
Matinal / Tardif / Nui- entière	33 / 49	0.74 (0.42-1.30)	45 / 56	0.79 (0.49-1.26)	57 / 50	1.29 (0.84-1.98)
Type de nuit matinal						
Non	44 / 48	1.04 (0.61-1.77)	71 / 73	0.94 (0.63-1.41)	75 / 83	1.06 (0.73-1.53)
Oui	28 / 42	0.63 (0.34-1.15)	31 / 46	0.72 (0.42-1.22)	37 / 31	1.32 (0.79-2.22)
Type de nuit tardif						
Non	44 / 55	0.82 (0.48-1.38)	64 / 66	0.97 (0.63-1.49)	60 / 71	0.97 (0.65-1.44)
Oui	28 / 35	0.88 (0.48-1.64)	38 / 53	0.73 (0.45-1.18)	52 / 43	1.40 (0.89-2.19)
Type nuit-entière						
Non	33 / 41	0.88 (0.50-1.57)	39 / 55	0.69 (0.42-1.12)	54 / 37	1.77 (1.12-2.82)
Oui	39 / 49	0.81 (0.47-1.39)	63 / 64	1.01 (0.66-1.54)	58 / 77	0.83 (0.56-1.24)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation ² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) / [£] Heure de début ≤ 5H / [¤] Heure de fin ≥ 21H & ≤ 2H / [¥] Heure de début ≤ 0H et Heure de fin ≥ 5H

3.5.2. Indicateurs de durée du travail de nuit

Une durée du poste de nuit > 10 heures était non significativement associée au cancer de la prostate chez les ‘gros dormeurs’ (OR=2,15; [IC à 95 % : 0,88-5,23]) (**Tableau 46**). Aucune association n’était observée pour les dormeurs de la catégorie ‘< 7 heures / nuit’ et ceux de la catégorie ‘= 7 heures / nuit’.

Tableau 46 : Associations entre indicateurs de durée du travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur la durée moyenne de sommeil par nuit

	Durée de sommeil < 7 N=360		Durée de sommeil = 7 N=589		Durée de sommeil ≥ 8 N=742	
	Cas (N=174) / Témoins (N=186)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=288) / Témoins (N=301)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=354) / Témoins (N=388)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	102 / 97	1.0 (Référence)	186 / 184	1.0 (Référence)	243 / 275	1.0 (Référence)
Durée totale du travail de nuit (en années)						
< 20 ans	30 / 46	0.68 (0.38-1.22)	53 / 62	0.86 (0.55-1.33)	61 / 68	1.07 (0.72-1.58)
< 10 ans	15 / 32	0.51 (0.25-1.05)	34 / 41	0.82 (0.49-1.38)	38 / 40	1.16 (0.71-1.89)
10-19 ans	15 / 14	1.04 (0.45-2.39)	19 / 21	0.93 (0.47-1.84)	23 / 28	0.94 (0.52-1.70)
≥ 20 ans	42 / 43	1.04 (0.60-1.80)	49 / 55	0.90 (0.56-1.43)	50 / 45	1.24 (0.79-1.94)
20-29 ans	12 / 14	0.88 (0.37-2.21)	18 / 28	0.66 (0.34-1.27)	20 / 16	1.41 (0.71-2.82)
≥ 30 ans	30 / 29	1.12 (0.60-2.09)	31 / 27	1.16 (0.64-2.09)	30 / 29	1.14 (0.65-1.98)
<i>p-de-tendance</i>		0.47		0.83		0.38
Durée du poste de nuit (en heures)						
≤ 10 heures	5 / 54	0.47 (0.26-0.85)	37 / 69	0.55 (0.34-0.88)	52 / 54	1.10 (0.71-1.70)
> 10 heures	19 / 16	1.38 (0.64-2.94)	20 / 14	1.45 (0.69-3.05)	15 / 8	2.15 (0.88-5.23)
<i>p-trend</i>		0.71		0.51		0.10
Délai depuis l’arrêt du travail de nuit						
< 10 ans	27 / 25	0.95 (0.49-1.87)	30 / 34	0.87 (0.49-1.55)	32 / 29	1.24 (0.72-2.16)
10-19 ans	19 / 23	1.00 (0.49-2.07)	24 / 29	0.87 (0.47-1.61)	27 / 32	0.97 (0.56-1.69)
20-29 ans	10 / 12	0.97 (0.39-2.44)	17 / 16	1.09 (0.52-2.75)	19 / 17	1.29 (0.65-2.57)
≥ 30 ans	16 / 29	0.61 (0.30-1.25)	31 / 38	0.80 (0.46-1.37)	33 / 35	1.12 (0.67-1.88)
<i>p-de-tendance</i>		0.64		0.59		0.41

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d’éducation ² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.5.3. Indicateurs de fréquence du travail de nuit

Nous avons observé une association, à la limite de la significativité, entre le fait d'avoir travaillé au moins 6 nuits consécutives et le cancer de la prostate chez les 'gros dormeurs' (OR=1,60 ; [IC à 95 % : 0,97-2,63]) (**Tableau 47**). Aucune association n'était observée pour les dormeurs < 7 heures / nuit) et les dormeurs = 7 heures / nuit.

Tableau 47 : Associations entre indicateurs de fréquence du travail de nuit et cancer de la prostate stratifiée sur la durée moyenne de sommeil par nuit

	Durée de sommeil < 7 N=360		Durée de sommeil = 7 N=589		Durée de sommeil ≥ 8 N=742	
	Cas (N=174) / Témoins (N=186)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=288) / Témoins (N=301)	OR ¹ (IC 95%) ²	Cas (N=354) / Témoins (N=388)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	102 / 97	1.0 (Référence)	186 / 184	1.0 (Référence)	243 / 275	1.0 (Référence)
Nombre total de nuits						
< 1314 nuits	26 / 36	0.79 (0.43-1.46)	49 / 60	0.80 (0.51-1.26)	56 / 63	1.04 (0.69-1.57)
≥ 1314 nuits	46 / 53	0.89 (0.53-1.51)	53 / 57	0.96 (0.61-1.52)	55 / 50	1.25 (0.81-1.93)
<i>p-de-tendance</i>		0.65		0.81		0.21
Nombre moyen de nuits par semaine						
< 3 nuits / semaine	41 / 48	0.92 (0.54-1.58)	73 / 74	0.97 (0.65-1.46)	72 / 77	1.09 (0.75-1.59)
≥ 3 nuits / semaine	31 / 41	0.77 (0.42-1.38)	29 / 43	0.71 (0.41-1.21)	39 / 36	1.22 (0.74-2.01)
<i>p-de-tendance</i>		0.20		0.25		0.47
Nombre de nuits consécutives						
< 6 nuits	31 / 41	0.84 (0.47-1.52)	55 / 69	0.83 (0.53-1.28)	58 / 63	1.03 (0.69-1.55)
≥ 6 nuits	37 / 40	0.92 (0.52-1.63)	41 / 35	1.19 (0.70-2.00)	45 / 33	1.60 (0.97-2.63)
<i>p-de-tendance</i>		0.43		0.40		0.61

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

3.6. Analyses de sensibilité

Nous avons effectué des analyses complémentaires en restreignant le groupe des témoins aux hommes qui avaient déclarés avoir réalisé un dépistage du cancer de la prostate et pour lesquels un résultat normal était déclaré. Ces analyses ont été faites afin de nous affranchir de la présence éventuelle de témoins potentiellement atteints d'un cancer de la prostate asymptomatique pouvant conduire à une sous-estimation de l'effet.

3.6.1. Description des témoins ayant un résultat normal pour le dépistage du cancer de la prostate

Parmi l'ensemble des 875 témoins inclus dans nos analyses, 842 avaient déclaré avoir réalisé un dépistage du cancer de la prostate. Parmi eux, la majorité avait déclaré un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate par PSA ou par toucher rectal (78 %) (**Tableau 48**).

Tableau 48 : Description des résultats déclarés au dépistage du cancer par dosage du PSA ou par toucher rectal chez les témoins

	N = 875	%
Dépistage au PSA ou par TR*		
Pas de dépistage au PSA et résultat du TR inconnu	135	16.0
PSA normal ou TR normal	658	78.1
PSA anormal ou inconnu et TR anormal ou inconnu	49	5.8

*TR= Toucher Rectal

3.6.2. Association entre travail de nuit et cancer de la prostate

En restreignant le groupe « témoins » à ceux qui avaient déclaré un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate, les résultats d'association entre les indicateurs caractéristiques de l'exposition au travail de nuit et risque de cancer de la prostate étaient inchangés (**Tableau 49**).

Comme on l'avait précédemment observé en comparant les cas à l'ensemble des témoins, une nuit longue de plus de 10 heures en moyenne était significativement associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate (OR=1,72; [IC à 95 % : 1,04-2,85). Le risque de cancer de la prostate était également augmenté pour un nombre de nuits consécutives \geq 6 (OR=1,31; [IC à 95 % : 0,95-1,82). Ces associations significatives étaient particulièrement observées chez les travailleurs de nuit fixe (**Tableau 50**).

Tableau 49 : Associations entre indicateurs de travail de nuit et cancer de la prostate en considérant les témoins qui ont déclaré un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate

	Cas (N=818) / Témoins (N=658)	OR ¹ (IC 95 %) ²
Pas de travail de nuit	532 / 425	1.0 (Référence)
Travail de nuit	286 / 233	0.96 (0.77-1.20)
Types d'horaires de nuit		
Matinal uniquement [£]	28 / 29	0.77 (0.44-1.33)
Tardif uniquement [¤]	42 / 34	1.00 (0.62-1.62)
Nuit-entière uniquement [¥]	80 / 58	1.09 (0.75-1.58)
Matinal / Tardif / Nuit-entière	136 / 112	0.93 (0.70-1.25)
Type de nuit matinal		
Non	190 / 152	1.00 (0.78-1.30)
Oui	97 / 84	0.85 (0.61-1.19)
Type de nuit tardif		
Non	168 / 139	0.94 (0.72-1.24)
Oui	119 / 97	0.96 (0.71-1.31)
Type nuit-entière		
Non	126 / 94	1.08 (0.79-1.46)
Oui	161 / 142	0.87 (0.66-1.14)
Durée totale du travail de nuit (en années)		
< 20 ans	145 / 129	0.89 (0.67-1.17)
< 10 ans	87 / 88	0.79 (0.57-1.11)
10-19 ans	58 / 41	1.08 (0.70-1.67)
≥ 20 ans	141 / 104	1.05 (0.78-1.42)
20-29 ans	50 / 39	1.01 (0.64-1.58)
≥ 30 ans	91 / 65	1.08 (0.76-1.55)
Durée du poste de nuit (en heures)		
< 8 heures	18 / 30	0.46 (0.25-0.86)
8-10 heures	97 / 99	0.75 (0.55-1.04)
> 10 heures	54 / 25	1.72 (1.04-2.85)
Nombre total de nuits		
< 1314 nuits	132 / 120	0.86 (0.65-1.15)
≥ 1314 nuits	154 / 113	1.07 (0.80-1.42)
Nombre moyen de nuits par semaine		
< 3 nuits/semaine	187 / 151	0.97 (0.75-1.27)
≥ 3 nuits/semaine	99 / 82	0.93 (0.67-1.30)
Nombre de nuits consécutives		
< 6 nuits	144 / 127	0.86 (0.65-1.15)
≥ 6 nuits	124 / 75	1.31 (0.95-1.82)
Délai depuis l'arrêt du travail de nuit (en années)		
< 10 ans	89 / 58	1.05 (0.72-1.53)
10-19 ans	70 / 65	0.90 (0.62-1.31)
20-29 ans	46 / 31	1.15 (0.71-1.86)
≥ 30 ans	81 / 79	0.87 (0.61-1.22)

¹Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

²Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Tableau 50 : Associations entre indicateurs de travail de nuit et cancer de la prostate séparément pour le travail de nuit fixe et pour le travail de nuit rotatif en considérant les témoins qui ont déclaré un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate

	Travail de nuit fixe		Travail de nuit rotatif	
	Cas (N=742) / Témoins (N=769)	OR ¹ (IC 95 %) ²	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95 %) ²
Pas de travail de nuit	532 / 425	1.0 (Référence)	532 / 425	1.0 (Référence)
Travail de nuit	210 / 155	1.04 (0.81-1.34)	84 / 82	0.80 (0.56-1.12)
Types d'horaires de nuit				
Matinal uniquement [£]	27 / 27	0.81 (0.46-1.43)	1 / 2	0.25 (0.02-2.89)
Tardif uniquement [£]	38 / 26	1.17 (0.69-1.98)	4 / 9	0.39 (0.12-1.29)
Nuit-entière uniquement [¥]	81 / 55	1.11 (0.76-1.62)	4 / 4	0.72 (0.17-3.00)
Matinal / Tardif / Nuit- entière	64 / 47	1.01 (0.67-1.52)	75 / 67	0.87 (0.60-1.26)
Type de nuit matinal				
Non	149 / 100	1.15 (0.86-1.54)	48 / 53	0.75 (0.49-1.15)
Oui	61 / 55	0.83 (0.56-1.25)	36 / 29	0.8 (0.51-1.48)
Type de nuit tardif				
Non	141 / 108	0.99 (0.74-1.33)	34 / 31	0.84 (0.50-1.42)
Oui	69 / 47	1.15 (0.77-1.72)	50 / 51	0.77 (0.50-1.18)
Type nuit-entière				
Non	102 / 64	1.26 (0.89-1.79)	26 / 30	0.72 (0.41-1.25)
Oui	108 / 91	0.88 (0.64-1.22)	58 / 52	0.84 (0.56-1.27)
Durée totale du travail de nuit (en années)				
< 20 ans	102 / 77	1.02 (0.73-1.42)	50 / 57	0.70 (0.46-1.06)
< 10 ans	54 / 49	0.87 (0.57-1.33)	39 / 42	0.71 (0.45-1.14)
10-19 ans	48 / 28	1.27 (0.77-2.08)	11 / 15	0.65 (0.29-1.46)
≥ 20 ans	108 / 78	1.06 (0.76-1.47)	34 / 25	1.02 (0.58-1.78)
20-29 ans	39 / 33	0.91 (0.55-1.49)	19 / 10	1.31 (0.58-2.5)
≥ 30 ans	69 / 45	1.17 (0.78-1.78)	15 / 15	0.81 (0.39-1.72)
Durée du poste de nuit (en heures)				
< 8 heures	11 / 24	0.34 (0.16-0.72)	3 / 8	0.32 (0.08-1.23)
8-10 heures	23 / 25	0.72 (0.39-1.32)	69 / 66	0.80 (0.55-1.17)
> 10 heures	38 / 13	2.34 (1.22-4.52)	12 / 8	1.18 (0.47-2.99)
Nombre total de nuits				
< 1314 nuits	90 / 68	0.99 (0.70-1.41)	54 / 61	0.69 (0.46-1.03)
≥ 1314 nuits	120 / 87	1.08 (0.78-1.48)	30 / 21	1.11 (0.61-2.00)
Nombre moyen de nuits par semaine				
< 3 nuits/semaine	115 / 77	1.16 (0.84-1.61)	82 / 79	0.80 (0.56-1.14)
≥ 3 nuits/semaine	95 / 78	0.92 (0.65-1.29)	2 / 3	0.60 (0.10-3.71)
<i>p-de-tendance</i>		0.56		0.44
Nombre de nuits consécutives				
< 6 nuits	95 / 72	0.96 (0.68-1.36)	58 / 61	0.75 (0.51-1.12)
≥ 6 nuits	93 / 51	1.47 (1.00-2.14)	26 / 20	0.98 (0.53-1.82)
Délai depuis l'arrêt du travail de nuit (en années)				
< 10 ans	86 / 50	1.18 (0.80-1.74)	25 / 19	0.93 (0.49-1.78)
10-19 ans	59 / 52	0.93 (0.62-1.39)	21 / 21	0.85 (0.45-1.61)
20-29 ans	30 / 16	1.19 (0.65-2.17)	20 / 13	1.23 (0.59-2.53)
≥ 30 ans	42 / 42	0.87 (0.55-1.38)	42 / 44	0.76 (0.48-1.21)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

4. DISCUSSION

4.1. Synthèse des principaux résultats

Les résultats de notre étude ne suggéraient globalement pas d'association entre le travail de nuit, qu'il soit fixe ou rotatif, et le cancer de la prostate. Toutefois, nous avons observé dans certains sous-groupes et pour certains indicateurs, des associations significatives en faveur d'un risque accru de cancer de la prostate chez les sujets appartenant à ces sous-groupes. En effet, une durée du poste de nuit de plus de 10 heures, y compris en combinaison avec différents indicateurs de fréquence, en particulier pour le travail de nuit fixe, était associé au cancer de la prostate. Un risque accru de cancer de la prostate était également observé pour une exposition d'au moins 20 ans au travail de nuit combinée avec une durée du poste de nuit de plus de 10 heures ou avec au moins 6 nuits consécutives, notamment pour le travail de nuit fixe.

L'analyse selon l'agressivité de la tumeur indiquait notamment pour le travail de nuit fixe, qu'une exposition au travail de nuit récente de moins de 10 ans, une durée d'exposition d'au moins 20 ans, une durée du poste de nuit supérieure à 10 heures ou encore l'exposition à au moins 6 nuits consécutives étaient associées à un risque significativement accru de cancer de la prostate agressif. Des associations étaient également observées pour certaines combinaisons de durée et de fréquence d'exposition.

La stratification sur le chronotype des sujets suggérait que le travail de nuit (fixe ou rotatif) était associé à une augmentation significative du risque de cancer de la prostate chez les sujets de chronotype 'soir'. Cette augmentation était particulièrement observée pour des postes de nuit tardifs (heure de fin du poste comprise entre 21 heures et 2 heures du matin), une exposition au travail de nuit durant au moins 20 ans ou récente de moins de 10 ans. Une augmentation significative du risque de cancer de la prostate était également observée chez les 'gros dormeurs' (durée moyenne de sommeil par nuit ≥ 8 heures) pour certains indicateurs, notamment le travail de type 'nuit-entière'.

Aucun indicateur caractéristique de l'exposition au travail de nuit rotatif n'était associé au risque de cancer de la prostate et nous n'avons observé aucune association avec l'agressivité de la tumeur ni dans l'analyse stratifiée sur le chronotype ni dans celle stratifiée sur la durée moyenne de sommeil par nuit.

4.2. Comparaison de nos résultats avec la littérature

Douze études épidémiologiques ont étudié l'association entre le travail de nuit 'Oui / Non' et le risque de survenue du cancer de la prostate et rapportent des résultats assez divergents (Kubo et al. 2006, Conlon et al. 2007, Schwartzbaum et al. 2007, Kubo et al. 2011, Parent et al. 2012, Gapstur et al. 2014, Hammer et al. 2015, Papantoniou et al. 2015, Dickerman et al. 2016, Akerstedt et al. 2017, Behrens et al. 2017, Tse et al. 2017). En effet, 4 études ont observé des associations positives significatives entre le travail de nuit et le cancer de la prostate (Kubo et al. 2006, Parent et al. 2012, Behrens et al. 2017, Tse et al. 2017), 3 études ont observé des associations positives à la limite de la significativité (Conlon et al. 2007, Kubo et al. 2011, Papantoniou et al. 2015), et 5 études n'ont pas retrouvé d'association (Schwartzbaum et al. 2007, Gapstur et al. 2014, Hammer et al. 2015, Dickerman et al. 2016, Akerstedt et al. 2017).

Parmi les 8 études qui ont analysé séparément les effets du travail de nuit fixe et du travail de nuit rotatif, certaines ont mis en évidence une augmentation significative du risque avec le travail de nuit rotatif (Kubo et al. 2006, Parent et al. 2012, Behrens et al. 2017) et d'autres études ne trouvaient aucune association avec le travail de nuit fixe (Dickerman et al. 2016, Gapstur et al. 2014) ou rotatif (Dickerman et al. 2016, Gapstur et al. 2014, Hammer et al. 2015) tel que nous l'avons observé dans nos analyses. Deux autres études suggéraient une augmentation du risque de cancer de la prostate non significative pour le travail de nuit fixe (Papantoniou et al. 2015, Kubo et al. 2006) et à la limite de la significativité pour le travail de nuit rotatif (Papantoniou et al. 2015, Conlon et al. 2007).

Trois méta-analyses réalisées en 2015 (Rao et al. 2015), 2017 (Mancio et al. 2018) et 2018 (Gan et al. 2018) ont tenté de déterminer un risque global de cancer de la prostate en lien avec l'exposition au travail de nuit. La première (Rao et al. 2015) ainsi que la plus récente (Gan et al. 2018) suggéraient une augmentation significative de l'ordre de 20 à 24 % du risque de cancer de la prostate chez les travailleurs de nuit. En évaluant le risque

séparément pour le travail de nuit fixe et le travail de nuit rotatif, Mancio *et al.* n'ont pas montré d'association avec le cancer de la prostate alors que Gan *et al.* ont observé un accroissement du risque de cancer de la prostate de 10 % pour le travail de nuit rotatif avec un risque relatif (RR) à la limite de la significativité et une augmentation non significative de 34 % pour le travail de nuit fixe.

Parmi les 5 études évaluant la durée d'exposition au travail de nuit, 4 ont observé une augmentation du risque de cancer de la prostate en lien avec une durée longue de travail de nuit allant de 10 à 34 ans selon les études (Conlon *et al.* 2007, Parent *et al.* 2012, Papantoniou *et al.* 2015, Behrens *et al.* 2017) et une ne retrouvait pas d'association avec la durée (Akerstedt *et al.* 2017). Dans notre étude, nous avons observé une association avec une durée d'exposition au travail de nuit d'au moins 20 ans uniquement lorsque celle-ci était combinée avec au moins 6 nuits consécutives ou avec une durée du poste de nuit de plus de 10 heures. De façon similaire, dans une étude sur le cancer du sein où différentes combinaisons ont été effectuées entre les indicateurs caractéristiques de l'exposition au travail de nuit, les auteurs ont montré qu'une combinaison des valeurs maximales de durée d'exposition et de nombre de nuits consécutives étaient associés à une augmentation du risque de cancer du sein (Lie *et al.* 2011, Cordina-Duverger *et al.* 2018).

L'étude cas-témoins espagnole était la seule à également caractériser la fréquence du travail de nuit et a observé une légère augmentation non significative du risque de cancer de la prostate chez les hommes qui avaient travaillé au moins 2857 nuits au cours de leur vie (OR = 1,30 ; [IC à 95 % : 0,97-1,74]) (Papantoniou *et al.* 2015). Nos résultats ne montraient pas d'association avec le nombre total de nuits travaillées, excepté lorsqu'il était combiné avec une durée du poste de nuit supérieure à 10 heures.

Le délai depuis l'arrêt du travail de nuit n'était pas associé au cancer de la prostate dans notre étude tandis que dans l'étude cas-témoins canadienne, les hommes qui n'étaient plus exposés au travail de nuit depuis un passé récent ou lointain présentaient un risque augmenté de cancer de la prostate (Parent *et al.* 2012).

Nous avons observé qu'une longue durée d'exposition au travail de nuit augmentait significativement le risque de cancer de la prostate agressif comme le montrait également l'étude espagnole (OR = 1,63 ; IC 95 % : 1,08-2,45) (Papantoniou *et al.* 2015). Cette étude

observait également un risque significativement accru de cancer de la prostate agressif pour des fréquences d'exposition maximales (OR = 1,78 ; [IC à 95 % : 1,17-2,69] pour un nombre total de nuit \geq 2857 nuits). Nous avons mis en évidence des résultats similaires pour des combinaisons de fréquences maximales (\geq 1314 nuits) avec des durées maximales (\geq 20 ans) d'exposition.

Dans une étude sur le cancer du sein, les auteurs ont mis évidence une augmentation significative du risque de cancer chez les femmes qui travaillaient de nuit avec des horaires de type nuit-entière (heure de début \leq 23 heures et heure de fin \geq 5 heures) (Menegaux et al. 2013). Nous avons observé un résultat similaire pour le risque de cancer agressif de la prostate, en particulier pour le travail de nuit fixe avec des horaires de type nuit-entière. Nos résultats montraient également que les hommes qui effectuaient au moins 6 nuits consécutives ou dont la durée du poste de nuit était de plus de 10 heures étaient significativement plus à risque de cancer de la prostate, comme cela avait également été observé pour le cancer du sein (Lie et al. 2011, Cordina-Duverger et al. 2018).

Les associations que nous avons observées concernaient plus spécifiquement les cancers de la prostate agressifs, suggérant ainsi que la perturbation du rythme circadien causé par le travail de nuit pourrait jouer un rôle dans la promotion du cancer, comme cela a été mis en évidence dans les études expérimentales sur les animaux (Mao et al. 2012).

Notre étude est la première à caractériser le travail de nuit rotatif à partir de variables spécifiques telles que le sens de rotation et la fréquence de rotation des horaires de poste, en référence aux recommandations du CIRC (Stevens et al. 2011). Cependant, nous n'avons pas observé d'association entre ces indicateurs de travail de nuit rotatif et le cancer de la prostate.

Nous avons montré une augmentation significative du risque de cancer de la prostate avec le travail de nuit chez les hommes de chronotype 'soir'. Une telle association a également été observée dans les 2 études qui avaient l'information sur le chronotype (Papantoniou et al. 2015, Dickerman et al. 2016). Ce résultat que nous avons obtenu était à la fois surprenant et contradictoire avec l'hypothèse d'une meilleure adaptation ou tolérance au travail de nuit chez les sujets de chronotype 'soir' (Saksvik et al. 2011, Erren et al. 2013). En effet, les sujets de chronotype 'soir' comparés à ceux du 'matin', auraient généralement une plus grande

facilité à s'endormir après avoir effectué un poste de nuit et dormiraient plus longtemps (Saksvik et al. 2011). Par exemple, une étude rapportait que les femmes travaillant de nuit et ayant un chronotype matinal seraient plus sensibles à une perturbation du rythme circadien que les femmes de chronotype 'soir' qui travaillaient la nuit (Fritschi et al. 2011). Ce constat a été confirmé dans d'autres études (Erren 2010, Saksvik et al. 2011, Hansen et al. 2012) dont l'une rapportait une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes de chronotype matinal qui travaillaient la nuit (Hansen et al. 2012). Cette augmentation du risque de cancer en lien avec le travail de nuit chez les personnes de chronotype 'matin' avait aussi été rapportée pour le cancer de la prostate (Papantoniou et al. 2015, Behrens et al. 2017). Le chronotype peut donc influencer la sensibilité individuelle à la perturbation du rythme circadien due au travail de nuit et représente une composante importante à prendre en compte dans les études futures. Il est d'ailleurs recommandé que le chronotype soit, dans la mesure du possible, déterminé en fonction de l'âge car les préférences diurnes évolueraient avec l'âge (Erren 2013, Erren et al. 2013). Plus récemment, un nouveau concept appelé le « Perfect Day » a émergé avec l'hypothèse que le travail durant la nuit biologique² d'un individu pourrait augmenter le risque de cancer (Gross et al. 2017, Gross et al. 2017). Le concept du « Perfect Day » part du principe que le chronotype en lui-même ne serait pas un marqueur suffisamment pertinent de perturbation chronobiologique dans la mesure où ce dernier indique uniquement la tendance d'un individu à préférer être du matin ou du soir en référence à l'heure locale (Erren et al. 2013). Or, le « Perfect Day » correspond, pour un individu, à la période idéale de sommeil indépendamment des contraintes sociales et professionnelles ; on peut donc par déduction déterminer la période idéale d'activité pour ce dernier. Néanmoins, nous n'avons pas cette information dans notre questionnaire.

De façon intéressante, nous avons observé que le travail de nuit était associé au cancer de la prostate plus spécifiquement chez les 'gros dormeurs (durée moyenne de sommeil ≥ 8 heures / nuit)'. Aucune étude n'avait encore pris en compte l'effet de la durée de sommeil dans la relation entre l'exposition au travail de nuit et le risque de cancer de la prostate. La plupart des études ont rapporté l'effet direct de la durée de sommeil sur le risque de cancer de la prostate. Certaines ont montré une association inverse entre la durée de sommeil et le risque de cancer de la prostate (Kakizaki et al. 2008, Gapstur et al. 2014, Markt et al. 2015)

² La nuit biologique fait référence à la nuit d'après l'horloge biologique interne

tandis que d'autres n'observaient pas d'association (Markt et al. 2015, Dickerman et al. 2016).

Bien que les études existantes fournissent des éléments de preuve sur le potentiel lien entre l'exposition au travail de nuit et le risque de cancer de la prostate, les différences observées d'une étude à l'autre notamment dans la définition du travail de nuit et dans l'évaluation de l'exposition altèrent quelque peu la comparabilité des résultats. Dans certaines études par exemple, seules des expositions d'au moins 6 mois (Parent et al. 2012) ou 1 an étaient considérées (Papantoniou et al. 2015, Akerstedt et al. 2017, Behrens et al. 2017, Tse et al. 2017). La caractérisation de l'exposition était faite par rapport à des fenêtres précises d'exposition basées sur les horaires de début et de fin d'un poste de nuit dans certaines études (Parent et al. 2012, Gapstur et al. 2014, Hammer et al. 2015, Papantoniou et al. 2015, Behrens et al. 2017) contrairement à d'autres qui n'en tenaient pas compte (Kubo et al. 2006, Conlon et al. 2007, Dickerman et al. 2016, Akerstedt et al. 2017). Ce dernier groupe d'études qui ne caractérisaient pas l'exposition sur la base d'une fenêtre de temps précise ou d'une durée minimale du poste de nuit serait sujet à d'importants biais de classification (Garde et al. 2016). Ces différences dans l'évaluation de l'exposition auraient également une influence sur la proportion de sujets classés comme étant exposés ou non, affectant ainsi les estimations du risque (Garde et al. 2016). Par ailleurs, tandis que la plupart des études avaient recours à un recueil individuel des données, d'autres se référaient uniquement à des bases de données (Schwartzbaum et al. 2007, Hammer et al. 2015) augmentant ainsi le risque d'erreurs de classement par rapport à l'exposition.

4.3. Forces et limites de l'étude

Nos conclusions sont fondées sur une large étude cas-témoins réalisée en population générale et spécifiquement conçue pour évaluer le rôle de la perturbation du rythme circadien en lien avec le travail de nuit dans le cancer de la prostate. L'étude a été mise en œuvre dans le département de l'Hérault, en raison de l'existence d'un registre général du cancer créé depuis 1983, facilitant ainsi l'identification exhaustive de tous les cas incidents de cancer de la prostate. En 2011, le Registre du cancer de l'Hérault a observé 770 nouveaux cas de cancer de la prostate, dont 575 étaient âgés de moins de 75 ans. Considérant le nombre de cas observés en 2011, environ 1150 nouveaux cas étaient attendus au cours de la

période d'étude (2012-2013). Dans l'ensemble, 1098 cas éligibles ont été identifiés, ce qui suggère que le recrutement des cas dans l'étude EPICAP était exhaustif, limitant ainsi un biais de sélection potentiel. Parmi les 1098 cas éligibles, seuls 819 ont été interrogés, soit un taux de participation de 75 % ayant pu ainsi créer un biais de sélection. Néanmoins, en comparant nos cas interrogés aux données du registre, la distribution par âge ainsi que la distribution du score de Gleason de nos cas étaient comparables à celles des cas du registre limitant ainsi une possible sélection de nos cas.

Les témoins ont été sélectionnés dans la population générale du département de l'Hérault sur la base de quotas d'âge (groupe de 5 ans) afin de refléter la répartition par âge des cas. De plus, des quotas par catégorie socio-professionnelle (CSP) ont été établis pour obtenir un groupe témoins comparable à la population générale du département de l'Hérault en ce qui concerne la répartition par âge et par CSP. La répartition par CSP du groupe témoin était comparable à celle de la population générale masculine du département de l'Hérault, minimisant ainsi un biais de sélection potentiel. De plus, la prévalence du travail de nuit, telle que définie dans l'étude de la DARES³, était de 22 %⁴ chez les témoins de l'étude EPICAP, similaire à celle de la population générale masculine française en 2012 (21,5 % ; (DARES 2014)). Toutefois, elle n'était pas comparable à celles des autres études en raison notamment du manque de standardisation dans la définition et dans l'évaluation de l'exposition et en raison également des risques d'erreurs de classification présents dans certaines études plus que d'autres.

Un biais de mémoire ne peut être totalement exclu, bien qu'il ait été minimisé par l'utilisation de questionnaires standardisés et des conditions d'entrevue similaires pour les cas et les témoins. L'information sur l'historique professionnel étant auto-déclarée, cela pourrait être à l'origine d'un biais de classification. Toutefois, une étude récente a comparé la qualité de données recueillies sur l'exposition au travail de nuit (à partir d'un questionnaire auto-déclaratif validé) avec celle de données recueillies sur l'exposition au travail en journée (à partir d'un questionnaire auto-déclaratif validé) (Harma et al. 2017). L'ensemble des données recueillies pour chaque type d'exposition ont été confrontées avec les données provenant des dossiers des salariés en calculant leur sensibilité et spécificité

³ Période de travail se situant même partiellement dans la tranche de minuit à 5 heures du matin

⁴ Parmi les 875 témoins de notre étude, 190 avaient effectué des horaires de type 'nuit-entière' (heure de début \leq 0H et heure de fin \geq 5 heures du matin)

respective. Les résultats de l'étude suggéraient que les données recueillies sur l'exposition au travail de nuit à partir du questionnaire auto-déclaratif étaient de très bonne qualité (sensibilité = 96 % et spécificité = 90 %), ce qui confère une grande confiance au recueil de nos données.

Nos résultats n'étaient pas modifiés lorsque nous avons restreint la catégorie de référence uniquement aux sujets qui n'avaient jamais travaillé de nuit (exclusion de ceux qui ne remplissaient pas les critères de définition du travail de nuit). De même, en ne considérant dans le groupe 'témoins' que les sujets qui avaient un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate, les associations étaient inchangées, ce qui minimise la présence de faux négatifs et limite par conséquent le risque que nos associations aient été sous-estimées.

Toutes nos modèles ont été systématiquement ajustés sur les facteurs de confusion potentiels, y compris les facteurs de risque établis pour le cancer de la prostate (âge, origine ethnique et antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les parents au premier degré) sans modifier nos résultats.

Pour des effectifs de 819 cas et 879 témoins, une prévalence d'exposition de 20 % dans le groupe des témoins et une puissance de 80 %, nous pouvions détecter des ORs minimum de 1,3. Toutefois, nos résultats manquaient certainement de puissance dans certaines analyses par sous-groupes d'exposition (analyses stratifiées sur le chronotype, sur la durée de sommeil) ou de maladie (cancer de la prostate agressif ou non).

Aussi, la définition du travail de nuit au sens du Code du Travail en France, inclut dans la catégorie des travailleurs de nuit certains travailleurs dont les horaires, bien que atypiques, ne les exposent pas à une perturbation circadienne (en lien avec le travail de nuit effectué entre minuit et 5 heures du matin) (Stevens et al. 2011). Ceci pourrait en partie expliquer l'absence d'association ou les associations non significatives observées entre certains indicateurs de travail de nuit et le cancer de la prostate.

Nous ne disposons pas dans notre questionnaire d'information concernant l'exposition à la lumière durant le travail de nuit ou lors de temps libres (soirée, etc), ni d'informations sur l'exposition à la lumière dans l'environnement de sommeil. Nous n'avons donc pas été en mesure de prendre en compte l'effet de l'exposition à la lumière la nuit. Il aurait également été intéressant d'étudier l'association entre le travail de nuit et le risque de cancer de la

prostate en tenant compte des habitudes alimentaires, notamment l'heure de prise des repas, mais nous ne disposons de ces données.

Enfin, il est important de noter que notre étude est la première à caractériser le travail de nuit, fixe et rotatif, de façon aussi détaillée, en intégrant des variables combinées dont certaines ont déjà été étudiés dans quelques études sur le cancer du sein mais pas encore dans les études sur le cancer de la prostate (type de nuit, nombre moyen de nuits par semaine, nombre de nuits consécutives, durée moyenne du poste de nuit).

PARTIE 4 : GENES CIRCADIENS, INTERACTIONS AVEC LE TRAVAIL DE NUIT ET CANCER DE LA PROSTATE

1. INTRODUCTION

De nombreuses fonctions physiologiques et activités biologiques présentent une rythmicité proche de 24 heures. Ces rythmes sont dits circadiens et sont contrôlés par une horloge centrale et des horloges périphériques. Ces horloges sont régulées par les gènes de l'horloge ou gènes circadiens et leurs produits protéiques. Des études expérimentales ont soutenu l'hypothèse selon laquelle les gènes circadiens pourraient influencer sur la susceptibilité au cancer à travers leur implication dans plusieurs mécanismes de cancérogenèse (Fu et al. 2002, Gery et al. 2006, Hua et al. 2006, Lee 2006, Gery et al. 2007, Saha et al. 2007, Hoffman et al. 2008, Xiang et al. 2008). Plusieurs études épidémiologiques indiquaient également que certains polymorphismes des gènes circadiens sont associés à la survenue de plusieurs pathologies, dont les cancers (Cuninkova et al. 2008, Karantanos et al. 2014, Valenzuela et al. 2016). Quelques études ont examiné le lien entre les gènes circadiens et le cancer de la prostate et ont rapporté des associations significatives pour certains polymorphismes de ces gènes (Chu et al. 2008, Zhu et al. 2009, Markt et al. 2015, Benna et al. 2017, Gu et al. 2017, Chu et al. 2018, Mocellin et al. 2018). Aucune d'entre elle n'a pris en compte le rôle du travail de nuit dans le risque de cancer de la prostate en lien avec les polymorphismes des gènes circadiens. Dans l'étude EPICAP, nous nous sommes intéressés aux associations entre les gènes circadiens et le risque de cancer de la prostate ainsi que leurs interactions avec le travail de nuit ou en horaires décalés.

2. MATERIEL ET METHODES

Cette section présente la méthodologie de recueil des données génétiques depuis les prélèvements biologiques effectués jusqu'au génotypage de l'ADN et à la constitution de l'échantillon analysé.

2.1. Recueil et traitement des données de prélèvements sanguins et / ou salivaires

Un prélèvement sanguin a été proposé aux cas et aux témoins sous réserve du consentement informé et signé des sujets. En cas de refus du prélèvement sanguin, il leur était proposé un recueil de salive par kit Oragene. Au total, 1626 sujets (794 cas et 832 témoins) ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin ou salivaire. Ces prélèvements ont permis de constituer une banque d'ADN nécessaire à l'obtention des données de génotypage pour l'étude des polymorphismes des gènes circadiens.

Parmi les 1626 échantillons disponibles, une quantité suffisante d'ADN a pu être extraite pour 1565 sujets (766 cas et 799 témoins).

Le génotypage a été effectué par le Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH) à l'aide de la puce Infinium® Oncoarray-500K BeadChip commercialisée par la société Illumina. Cette puce, précédemment décrite en détail (Amos et al. 2017), contient environ 250 000 Polymorphismes Nucléotidiques Uniques (SNPs) assurant une couverture génomique et a été complétée par environ 250 000 SNPs sélectionnés pour leur intérêt dans les cancers les plus courants, y compris le cancer de la prostate.

Nous avons sélectionné les polymorphismes de l'ensemble des 31 gènes circadiens d'intérêt (*CLOCK*, *ARNTL*, *NPAS2*, *CRY1*, *CRY2*, *PER1*, *PER2*, *PER3*, *RORA*, *RORB*, *RORC*, *BHLHE40*, *BHLHE41*, *SKP1*, *FBXW11*, *CUL1*, *TIMELESS*, *FBXL3*, *NR1D1*, *CSNK1D*, *CSNK1E*, *RBX1*, *BTRC*).

2.2. Contrôle de la qualité des données de génotypage

Le contrôle de la qualité de l'ensemble des données de génotypage a été fait sur la base des directives du consortium PRACTICAL (<http://practical.icr.ac.uk/blog/>). La qualité du génotypage a été vérifiée aussi bien pour les individus que pour les SNPs.

2.2.1. Contrôle qualité au niveau des individus génotypés

Identification des apparentés et des doublons

Cette identification s'effectue à partir du calcul de l'*Identity By State* (IBS). L'IBS permet de mettre en évidence si deux individus sont reliés du point de vue de la descendance. L'IBS se base sur le nombre d'allèles que peuvent partager en commun deux individus, pour un SNP donné. Deux individus peuvent donc : (i) ne pas partager d'allèles, (ii) partager un allèle ou (iii) partager les deux allèles en commun. Cette méthode est beaucoup plus efficace sur un groupe de SNPs indépendants. Environ 30 000 SNPs indépendants (avec une corrélation génotypique ≤ 0.01) ont été sélectionnés pour réaliser ce calcul. Le critère utilisé pour repérer les apparentés et les doublons étaient le suivant : Si $0,185 < \text{IBS}$, alors les individus étaient considérés comme apparentés et si $0,98 < \text{IBS}$, il s'agissait de doublons. Sur la base de ces critères, 7 sujets avec des données en double ont été exclus, la base ne comportait pas de sujets apparentés.

Taux de génotypage

Un taux de génotypes manquants supérieur à 5 % est généralement dû à une mauvaise qualité de l'ADN et/ou à un problème dans la procédure de génotypage et peut être à l'origine de biais dans les résultats. Ainsi, 4 individus ayant un taux de génotypage inférieur à 95 % ont été exclus.

Concordance entre le sexe déclaré et le sexe du point de vue génétique

Il peut arriver que le sexe renseigné ne corresponde pas au sexe de l'individu d'un point de vue génétique. En général, le taux moyen d'homozygotie le long du chromosome X est supérieur à 0,8 pour un homme et inférieur à 0,2 pour une femme. Les individus avec une discordance au niveau du sexe renseigné et celui déterminé par les données génétiques

doivent être exclus. Dans le cadre de notre étude, aucune discordance sexuelle n'a été relevée.

Sélection des sujets d'ascendance européenne

La fréquence de l'allèle rare (*Minor Allele Frequency* [MAF]) pour un SNP peut fortement varier selon l'origine ethnique des sujets. La sélection des individus selon leur origine ethnique est donc une étape cruciale car la descendance ethnique peut influencer les résultats et conduire à la découverte d'associations spécifiques uniquement dans un sous-groupe de la population.

Une analyse en composantes principales (ACP) a été réalisée sur un ensemble de SNPs (2318 SNPs identifiés comme étant fortement liés à l'ethnicité dans le cadre du consortium PRACTICAL) en utilisant les deux premières composantes. Les données provenant du projet *Haplotype Map* (HapMap) ont été exploitées en tant que référence. Le projet HapMap est une cartographie génétique des individus en fonction de leur origine ethnique permettant dans notre cas de filtrer en fonction de l'ethnicité des individus. Les données de la phase 1 du projet HapMap composé de sujets Yoruba (Afrique), CHB_JPT (Asiatique) et CEU (Caucasien) ont été utilisées.

Les 2 composantes de l'ACP ont ensuite été utilisées pour calculer une probabilité d'ascendance européenne, africaine et asiatique. L'ascendance a été calculée à l'aide du programme Fastpop 31 qui a permis d'obtenir des scores d'ACP à partir des 2318 marqueurs informatifs et d'un sous-ensemble d'environ 47 000 personnes du consortium GAME-ON. Les personnes d'ascendance européenne ont été définies comme des personnes ayant une proportion estimée d'ascendance européenne $> 0,8$. Sur la base de ce critère, 39 sujets identifiés comme n'étant pas d'origine caucasienne d'un point de vue génétique ont été exclus.

Au total, 50 sujets ont été exclus, dont 39 identifiés comme n'étant pas d'origine caucasienne, 7 avec des données en double et 4 avec un taux de génotypage $< 95\%$.

L'échantillon final d'analyse était composé de 732 cas et 783 témoins. Les différentes étapes de sélection des sujets inclus dans l'analyse génétique sont résumées par le digramme de flux ci-dessous (**Figure 15**).

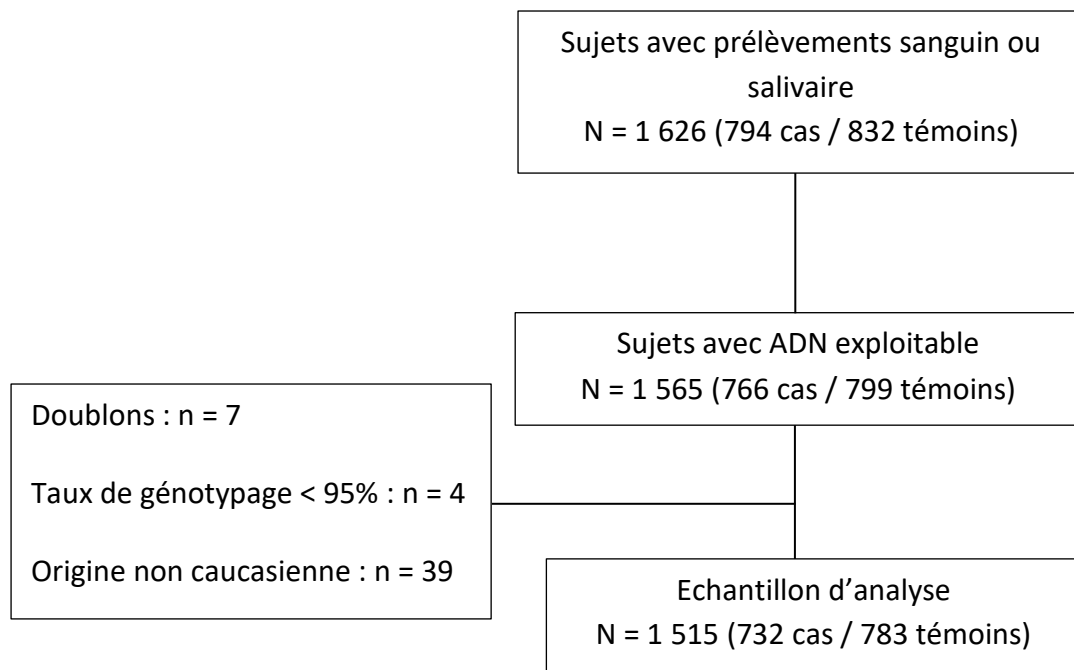


Figure 15 : Diagramme de flux de la sélection des 1515 sujets génotypés de l'étude EPICAP

2.2.2. Contrôle qualité au niveau des SNPs génotypés

Les SNPs génotypés ont également fait l'objet d'une procédure de contrôle-qualité excluant les SNP dupliqués, les SNPs monomorphes (MAF=0), ceux dont le taux de génotypage est inférieur à 95 % et les SNPs qui s'écartaient de l'équilibre Hardy-Weinberg à $p < 10^{-12}$ pour les cas et $p < 10^{-7}$ pour les témoins. Par ailleurs, pour être en conformité avec les critères de contrôle qualité du consortium PRACTICAL, une liste de SNPs, spécifiques à la population caucasienne, et qui n'avaient pas passé le contrôle-qualité effectué au niveau des données consortium (données européennes) ont été exclus. Le génotypage a été réalisé au centre national de recherche en génomique humaine (CNRGH). Nous présentons ci-dessous chacun des critères de contrôle-qualité avant de résumer sur un diagramme de flux (**Figure 16**) les différentes étapes de la sélection des SNPs.

Taux de génotypage

Un taux de génotypes manquants supérieur à 5 %, pour un SNP donné, indiquait une erreur de génotypage ou de conception de la sonde située sur la puce à ADN.

Vérification de l'équilibre d'Hardy-Weinberg

Le théorème d'Hardy-Weinberg stipule que dans une population idéale, les fréquences alléliques et génotypiques demeurent constantes de génération en génération en l'absence d'autres influences évolutives. Il existe donc un équilibre entre ces deux fréquences, et tout SNP qui dériverait de cet équilibre serait probablement dû à une erreur de génotypage ou à une stratification de la population. Les SNPs déviant de l'équilibre d'Hardy-Weinberg de façon significative chez les témoins ($p < 10^{-7}$) et chez les cas ($p < 10^{-12}$) étaient exclus.

Suppression des SNPs monomorphes (MAF=0)

Nous avons supprimé les SNPs monomorphes, c'est-à-dire ayant une fréquence de l'allèle mineur (MAF) nulle.

Suppression des SNPs dupliqués

Lorsque des SNPs étaient redondants sur l'information chromosomique, la position, les allèles mineurs et majeurs étaient identifiés, une copie du SNP redondant était conservée et les autres copies supprimées.

Sélection des SNPs ayant une MAF > 1%

Après toutes les exclusions effectuées, 447 896 SNPs étaient disponibles pour l'analyse parmi lesquels nous avons sélectionné les polymorphismes des 31 gènes impliqués dans le contrôle et la régulation des rythmes circadiens en référence à la base de données de l'Encyclopédie des gènes et des génomes de Kyoto (KEGG) : *ARTNL, BHLHE40, BHLHE41, BTRC, CLOCK, CREB1, CRY1, CRY2, CSNK1D, CSNK1D, CSNK1E, CUL1, FBXL3, FBXW11, NPAS2, NR1D1, PER1, PER2, PER3, PRKAA1, PRKAA2, PRKAA2, PRKAB1, PRKAB2, PRKAG1, PRKAG2, PRKAG2, PRKAG3, RBX1, RORA, RORB, RORC, RORC, SKP1 et TIMELESS*. Au total 955 polymorphismes des gènes impliqués dans le contrôle et la régulation des rythmes circadiens ont été sélectionnés, en définissant un intervalle de +/- 50 kilobases⁵ (kb) autour des coordonnées des gènes.

Nos analyses ont porté sur les 872 variants dont la MAF était supérieure à 1 % (**Tableau 51**).

⁵ La kilobase est une unité de mesure en biologie moléculaire représentant une longueur de 1 000 paires de bases d'ADN bicaténaire ou de 1 000 bases d'ARN.

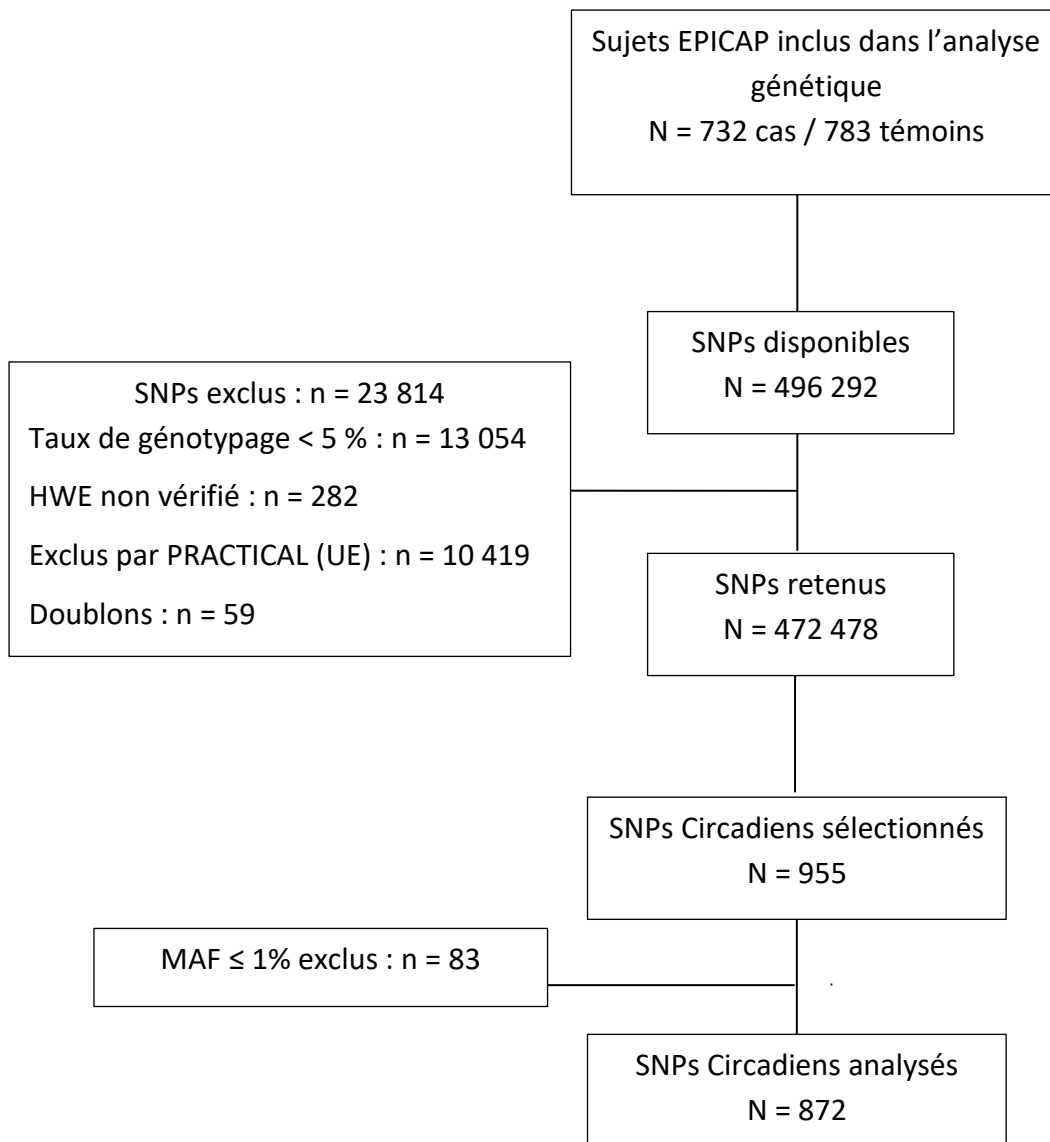


Figure 16 : Diagramme de la sélection des 872 polymorphismes des gènes de l'horloge inclus dans les analyses génétiques

Tableau 51 : Description des 31 gènes circadiens sélectionnés

Gène	Chromosome	Nombre de SNPs
Pathway des 9 principaux gènes circadiens		256
<i>ARNTL</i>	11	36
<i>CLOCK</i>	4	20
<i>CRY1</i>	12	17
<i>CRY2</i>	11	13
<i>CSNK1E</i>	22	55
<i>NPAS2</i>	2	53
<i>PER1</i>	17	20
<i>PER2</i>	2	16
<i>PER3</i>	1	26
Pathway des 22 gènes circadiens complémentaires		616
<i>BHLHE40</i>	3	74
<i>BHLHE41</i>	12	18
<i>BTRC</i>	10	22
<i>CREB1</i>	2	17
<i>CSNK1D</i>	17	8
<i>CUL1</i>	7	18
<i>FBXL3</i>	13	11
<i>FBXW11</i>	5	26
<i>NR1D1</i>	17	12
<i>PRKAA1</i>	5	16
<i>PRKAA2</i>	1	30
<i>PRKAB1</i>	12	10
<i>PRKAB2</i>	1	27
<i>PRKAG1</i>	12	40
<i>PRKAG2</i>	7	146
<i>PRKAG3</i>	2	19
<i>RBX1</i>	22	9
<i>RORA</i>	15	25
<i>RORB</i>	9	40
<i>RORC</i>	1	19
<i>SKP1</i>	5	15
<i>TIMELESS</i>	12	14
Pathway des 31 gènes circadiens		872

2.3. Puissance statistique de l'étude

2.3.1. Analyse de l'effet direct des gènes circadiens sur le risque de cancer de la prostate

Nous avons déterminé la puissance statistique dont nous disposons pour mettre en évidence une association entre le risque de cancer de la prostate et chaque polymorphisme des gènes circadiens en tenant compte de la taille de l'échantillon d'étude (732 cas et 783 témoins) (**Tableau 52**). La puissance du test dépend de l'amplitude de l'OR, de la fréquence allélique du SNP (MAF), de la taille de l'échantillon et du risque d'erreur α (5 %). Nous avons observé que dans notre échantillon, la puissance statistique était raisonnable pour des ORs $\geq 1,30$ avec des SNPs de fréquence allélique $\geq 0,21$.

Tableau 52 : Puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence des ORs de 1,1 à 2,5 avec $\alpha = 0.05$ pour l'effet propre des SNPs dans la population EPICAP génotypée

		OR (SNPs)														
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5
MAF	0.01	6.00%	8.00%	12.00%	17.00%	23.00%	30.00%	37.00%	45.00%	52.00%	60.00%	67.00%	73.00%	78.00%	83.00%	87.00%
	0.11	13.00%	36.00%	65.00%	86.00%	96.00%	99.00%	99.86%	99.98%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%
	0.21	19.00%	54.00%	85.00%	97.00%	99.70%	99.98%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%
	0.31	22.00%	64.00%	92.00%	99.00%	99.95%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%
	0.41	25.00%	69.00%	94.00%	99.50%	99.97%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%	99.99%

2.3.2. Analyses de l'interaction entre gènes circadiens et travail de nuit

Nous avons déterminé la puissance statistique dont nous disposons pour mettre en évidence une interaction entre polymorphisme des gènes circadiens et le travail en horaires de nuit en tenant compte de la taille de l'échantillon d'étude (732 cas et 783 témoins) (**Tableau 53**).

La puissance du test dépend de l'amplitude de l'OR, de la fréquence allélique du SNP (MAF), de la taille de l'échantillon, du risque d'erreur α (5 %) et de la prévalence du travail de nuit dans la population générale (20 %). Dans notre échantillon, nous avons une puissance satisfaisante pour détecter des ORs $\geq 1,7$ avec des SNPs de fréquence allélique $> 0,11$.

Tableau 53 : Puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence des ORs de 1,1 à 3 avec $\alpha = 0.05$ pour l'interaction entre SNPs circadiens et travail de nuit dans le risque de survenue de cancer de la prostate au sein de la Population EPICAP génotypée

		OR (SNPs)									
		1.1	1.3	1.5	1.7	1.9	2.1	2.3	2.5	2.7	2.9
MAF	0.01	5.00%	6.00%	8.00%	10.00%	12.00%	15.00%	19.00%	22.00%	25.00%	29.00%
	0.11	6.00%	15.00%	32.00%	51.00%	69.00%	82.00%	90.00%	95.00%	98.00%	99.00%
	0.21	7.00%	23.00%	49.00%	72.00%	88.00%	95.00%	98.00%	99.55%	99.87%	99.87%
	0.31	8.00%	28.00%	58.00%	82.00%	94.00%	98.00%	99.56%	99.90%	99.98%	99.99%
	0.41	8.00%	30.00%	62.00%	85.00%	96.00%	99.00%	99.75%	99.95%	99.99%	99.99%

2.4. Analyses statistiques

2.4.1. Analyses descriptives

Nous avons décrit les caractéristiques sociodémographiques et liées au mode de vie des cas et des témoins inclus dans les analyses génétiques (732 cas et 783 témoins).

2.4.2. Analyses d'association entre gènes circadiens et cancer de la prostate

Les associations entre les gènes circadiens et le risque de cancer de la prostate ont été étudiées suivant différentes approches. Dans une première étape, nous avons testé séparément chacun des 872 polymorphismes d'intérêt en utilisant le modèle logistique non conditionnel classique avec une correction pour tests multiples basée sur la méthode FDR (False Discovery Rate) (Benjamini et al. 1995).

Dans une deuxième étape, une approche basée sur les gènes a été utilisée : il s'agit de la méthode ARTP (Adaptative Rank Truncated Product method) (Yu et al. 2009).

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel d'analyse statistique SAS (version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA), du logiciel R (version 3.4.3.) et du logiciel PLINK (Purcell et al. 2007) qui est un logiciel à code source libre offrant un ensemble d'outils d'analyse d'association sur le génome entier.

Bien que la population génotypée soit d'un point de vue génétique une population d'ascendance européenne, les résultats pourraient être influencés par un potentiel effet ethnique résiduel, notamment si parmi les variants étudiés, certains sont caractéristiques de l'origine ethnique. Ainsi, pour tenir compte d'une potentielle stratification ethnique au sein de notre population d'étude, nous avons fait une ACP en utilisant les données de 33 426 SNPs non corrélés (y compris les 2318 SNPs informatifs sur l'ascendance) avec une MAF \geq 0,05 et une corrélation maximale de 0,1 entre les SNPs. L'ACP a été réalisée à partir d'un logiciel spécialement conçu à cet effet (<http://ccge.medschl.cam.ac.uk/software/pccalc>). Toutes les analyses ont été ajustées sur l'âge et les sept premières composantes principales (CP). La p-valeur associée à chaque SNP et à chaque gène a été corrigée par rapport au nombre de SNPs et de gènes respectivement en utilisant la méthode FDR (False Discovery Rate) (Benjamini et al. 1995), afin de tenir compte des tests multiples.

- Analyse par SNP

Les ORs mesurant l'association entre chaque SNP et le risque de cancer de la prostate, ainsi que leurs intervalles de confiance, ont été estimés à l'aide d'une régression logistique inconditionnelle en supposant un modèle génétique log-additif.

- Analyse par gène et par famille de gènes (pathway)

L'analyse par gène a été effectuée avec la méthode « Adaptive Rank Truncation Point » (ARTP) (Yu et al. 2009) qui combine les signaux d'association des SNPs dans un gène donné (ou des gènes d'un pathway i.e d'une fonction biologique particulière) pour fournir une valeur p au niveau du gène (ou au niveau du pathway). Dans cette méthode, une statistique est calculée à partir du produit des K plus petites p-valeurs des SNPs au sein de ce gène. Différentes valeurs de K sont choisies et la plus petite p-valeur de cette statistique est choisie comme statistique de test pour le gène et sa signification est évaluée à l'aide de sa distribution empirique. Nous avons utilisé une procédure Bootstrap pour estimer ces valeurs p au niveau du gène et du pathway en utilisant le package PIGE sous R (<https://cran.r-project.org/web/packages/PIGE/PIGE.pdf>).

Les associations au niveau de la famille de gènes (pathway) sont estimées pour le pathway des 31 gènes circadiens dans son ensemble et pour les 9 principaux gènes circadiens: *CLOCK*, *NPAS2*, *ARNTL*, *CSNK1E*, *CRY1*, *CRY2*, *PER1*, *PER2* et *PER3* (Fu et al. 2003, Kondratov et al. 2007, Monsees et al. 2012).

- Analyses selon sur l'agressivité de la tumeur

Toutes les analyses (par SNP, par gène et par pathway) ont été stratifiées sur l'agressivité de la tumeur mesurée par le score de Gleason au diagnostic en 2 classes (Gleason ≤ 7 incluant 3+4 et Gleason ≥ 7 incluant 4+3).

2.4.3. Analyse de l'interaction entre gènes circadiens et le travail en horaires de nuit dans le risque de cancer de la prostate

L'interaction entre le travail de nuit et le risque de cancer de la prostate a été étudiée à trois niveaux : par SNP, par gène et par pathway. Dans l'analyse par pathway, nous avons considéré le pathway des 31 gènes circadiens, séparé ensuite en deux pathways que sont le pathway des 9 principaux gènes circadiens et celui des 22 gènes circadiens complémentaires. Une version modifiée de la méthode ARTP disponible dans le package PIGE a été utilisée. Cette méthode utilise les p-valeurs d'interaction « SNP x Environnement » comme données d'entrée au lieu de la p-valeur de chaque SNP et une procédure de ré-échantillonnage permettant de conserver les effets propres des gènes et des variables épidémiologiques (Broc et al. 2018).

Pour chaque niveau d'analyse (analyses par SNP, par gène et par pathway), nous avons déterminé les p-valeurs d'interaction avant de procéder à l'analyse des effets génétiques stratifiée sur le travail de nuit. L'interaction avec le travail de nuit a été étudiée pour l'ensemble des variables caractérisant l'exposition au travail de nuit, excepté les variables combinées en raison des faibles effectifs observés dans les groupes définies par celles-ci.

Ainsi, nous avons étudié l'interaction entre le travail de nuit et les gènes circadiens dans le risque de survenue du cancer de la prostate en considérant les variables :

- ✚ Avoir travaillé de nuit (Oui / Non)
- ✚ Avoir fait des nuits de type 'matinal', c'est-à-dire débutant avant 6 heures du matin
- ✚ Avoir fait des nuits de type 'tardif', c'est-à-dire finissant entre 21 heures et 2 heures du matin
- ✚ Avoir fait des nuits de type 'nuit-entière', c'est-à-dire incluant le créneau minuit – 5 heures du matin
- ✚ Travail de nuit fixe / Travail de nuit rotatif
- ✚ Durée totale du travail de nuit
- ✚ Nombre total de nuits effectuées
- ✚ Nombre moyen de nuits effectuées par semaine
- ✚ Nombre de nuits consécutives
- ✚ Durée du poste de nuit

Nous avons fait le choix de présenter uniquement les résultats d'interaction significatifs dans l'analyse par gène, avec pour chaque gène les 10 SNPs les plus significatifs. Les autres résultats figurent dans la partie **Annexe 5 (Tableaux annexes 1 à 6)**.

3. RESULTATS

Après avoir étudié le lien entre les indicateurs caractéristiques de l'exposition au travail de nuit et le risque de cancer de la prostate, nous nous intéressons à présent au rôle des polymorphismes des gènes circadiens dans la survenue du cancer de la prostate.

3.1. Description de l'échantillon génotypé

Les principales caractéristiques des 1515 hommes de l'EPICAP disposant de données génétiques et définis comme européens sont présentées dans le **Tableau 54**. Les cas et les témoins avaient des distributions comparables pour l'âge, le niveau d'instruction, l'IMC, l'activité physique, le statut tabagique, la consommation d'alcool, le chronotype et la durée moyenne du sommeil par nuit au cours de la vie.

Comme attendu, les cas de cancer de la prostate avaient une proportion plus élevée d'antécédents familiaux de cancer de la prostate chez les apparentés du premier degré, comparativement aux témoins (21,9 % vs 9,3 % ; $P < 10^{-4}$).

Tableau 54 : Description de l'échantillon des 1515 sujets génotypés

	Cas N=732 (%)	Témoins N = 783 (%)	P*	OR ¹ (IC 95%) ²
Score de Gleason				
≤ 7 (3+4)	566 (78.5)	–		
≥ 7 (4+3)	155 (21.5)	–		
Age				
< 55	42 (5.7)	50 (6.4)	0.15	
[55-60[64 (12.8)	83 (10.6)		
[60-65[193 (26.4)	183 (23.4)		
[65-70[244 (33.3)	260 (33.2)		
>= 70	159 (21.7)	207 (26.4)		
Antécédants familiaux de cancer de la prostate				
			< 0.0001	
Non	569 (78.1)	710 (90.7)		1 (Référence)
Oui	160 (21.9)	73 (9.3)		2.73 (2.03-3.68)
Educational Level				
			0.65	
≤ Primaire	155 (21.2)	167 (21.4)		1 (Référence)
Secondaire	339 (46.3)	373 (47.7)		0.96 (0.74-1.26)
Université	238 (32.5)	242 (30.9)		1.08 (0.81-1.43)
Indice de masse corporelle				
			0.33	
<25	206 (28.3)	222 (29.1)		1 (Référence)
[25-30[366 (50.3)	357 (46.7)		1.10 (0.87-1.40)
>=30	156 (21.4)	185 (24.2)		0.91 (0.68-1.21)
Activité physique				
			0.12	
Non	167 (22.8)	153 (19.5)		1 (Référence)
Oui	565 (77.2)	630 (80.5)		0.82 (0.64-1.05)
Consommation de tabac				
			0.19	
Non	214 (29.2)	223 (28.5)		1 (Référence)
Ancien fumeur	409 (55.9)	420 (53.6)		1.02 (0.81-1.29)
Fumeur actuel	109 (14.9)	140 (17.9)		0.78 (0.57-1.07)
Consommation d'alcool				
			0.34	
Non	53 (7.2)	67 (8.6)		1 (Référence)
Oui [‡]	679 (92.8)	716 (91.4)		1.20 (0.82-1.75)
Chronotype				
			0.33	
Matin	269 (36.7)	264 (33.7)		1 (Référence)
Ni du matin ni du soir	361 (49.3)	391 (49.9)		0.91 (0.73-1.13)
Soir	102 (13.9)	128 (16.3)		0.79 (0.58-1.08)
Durée moyenne de sommeil/nuit vie entière (en heures)				
			0.99	
< 7	157 (21.5)	166 (21.2)		1 (Référence)
7	248 (33.9)	269 (34.4)		0.99 (0.75-1.31)
≥ 8	326 (44.6)	348 (44.4)		1.01 (0.77-1.32)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)[‡] Au moins une fois par mois durant une année

3.2. Etude de l'association entre gènes circadiens et risque de cancer de la prostate

Le **Tableau 55** montre les p-valeurs d'association entre les gènes circadiens et le risque de cancer de la prostate par gène et par pathway.

Le pathway circadien dans son ensemble était associé de façon significative au risque cancer de la prostate ($p=0,03$) et cette association était encore plus prononcée pour le pathway des 9 principaux gènes circadiens ($p=6E-4$). Ces résultats étaient principalement attribuables à deux gènes du pathway principal : *NPAS2* (FDR-P=0,06) et *PER1* (FDR-P=0,06). L'analyse stratifiée sur l'agressivité du cancer suggérait des associations significatives pour les gènes *NPAS2* ($p=0,042$) et *PER1* ($p=0,015$) mais plus après correction sur les tests multiples. Seul le gène *RORA* était associé au risque de cancer de la prostate agressif lorsqu'on considérait un seuil $\alpha = 10\%$ (FDR-P=0,09).

Dans l'analyse par SNP, aucun polymorphisme des 31 gènes circadiens n'était significativement associé au risque de cancer la prostate après correction sur les tests multiples. Avant la correction sur les tests multiples, les p-valeurs les plus faibles étaient rapportées pour certains SNPs des gènes *NPAS2* et *PER1*. Le **Tableau 56** montre les variants des gènes *NPAS2* et *PER1* les plus associés au risque de cancer de la prostate. Nous n'avons pas observé d'association après correction sur les tests multiples, y compris pour l'analyse stratifiée sur le grade de la tumeur.

Tableau 55 : P-valeurs d'association entre gènes circadiens et risque de cancer de la prostate selon l'agressivité de la tumeur

Gène	CHR [‡]	Nombre de SNPs	Tous (732 Cas/ 783 Témoins)		Tumeurs non agressives : Score de Gleason ≤ 7 [3+4]		Tumeurs agressives: Score de Gleason ≥ 7 [4+3]	
			P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²
					N=566 Cas/ 783 Témoins		N=155 Cas/ 783 Témoins	
<i>ARNTL</i>	11	36	0.94	0.997	0.848	0.995	0.56	0.695
<i>CLOCK</i>	4	20	0.72	0.893	0.621	0.934	0.643	0.767
<i>CRY1</i>	12	17	0.108	0.559	0.018	0.184	0.027	0.257
<i>CRY2</i>	11	13	0.503	0.834	0.486	0.934	0.87	0.899
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.021	0.217	0.05	0.266	0.033	0.257
<i>NPAS2</i>	2	53	0.003	0.059	0.002	0.062	0.042	0.262
<i>PER1</i>	17	20	0.004	0.059	0.012	0.184	0.015	0.229
<i>PER2</i>	2	16	0.682	0.893	0.75	0.969	0.55	0.695
<i>PER3</i>	1	26	0.985	0.997	0.965	0.995	0.771	0.838
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			0.0006		0.002		0.01	
<i>BHLHE40</i>	3	74	0.208	0.723	0.137	0.531	0.121	0.537
<i>BHLHE41</i>	12	18	0.956	0.997	0.739	0.969	0.427	0.644
<i>BTRC</i>	10	22	0.21	0.723	0.318	0.878	0.239	0.623
<i>CREB1</i>	2	17	0.367	0.834	0.169	0.582	0.104	0.536
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.468	0.834	0.436	0.934	0.274	0.623
<i>CUL1</i>	7	18	0.445	0.834	0.663	0.934	0.421	0.644
<i>FBXL3</i>	13	11	0.538	0.834	0.555	0.934	0.413	0.644
<i>FBXW11</i>	5	26	0.528	0.834	0.609	0.934	0.176	0.621
<i>NR1D1</i>	17	12	0.301	0.834	0.203	0.628	0.234	0.623
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.244	0.757	0.134	0.531	0.18	0.621
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.525	0.834	0.600	0.934	0.34	0.644
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.699	0.893	0.901	0.995	0.529	0.695
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.997	0.997	0.995	0.995	0.696	0.800
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.491	0.834	0.927	0.995	0.437	0.644
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.167	0.723	0.66	0.934	0.365	0.644
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.848	0.997	0.556	0.934	0.261	0.623
<i>RBX1</i>	22	9	0.449	0.834	0.34	0.878	0.518	0.695
<i>RORA</i>	15	25	0.059	0.363	0.051	0.266	0.003	0.093
<i>RORB</i>	9	40	0.988	0.997	0.971	0.995	0.784	0.838
<i>RORC</i>	1	19	0.649	0.893	0.594	0.934	0.301	0.623
<i>SKP1</i>	5	15	0.055	0.363	0.03	0.236	0.999	0.999
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.698	0.893	0.833	0.995	0.29	0.623
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.73		0.56		0.14	
Pathway des 31 gènes			0.03		0.02		0.05	

¹ Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

² FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

[‡] CHR= chromosome

Tableau 56: Variants des gènes *NPAS2* et *PER1* significativement associés au risque de cancer de la prostate ($p < 0,05$) en tenant également compte de l'agressivité de la tumeur

Gène	SNP	Chromosome	Position (GRCh37)	Fonction	Allèle à risque	Allèle commun	MAF	Tous (732 Cas / 783 Témoins)			Tumeurs non agressives N=566 Cas / 783 Témoins			Tumeurs agressives N=155 Cas / 783 Témoins		
								OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³
<i>NPAS2</i>	rs10165970	2	101456989	Intron	A	G	0.21	1.22	0.03	0.64	1.25	0.02	0.62	1.16	0.32	0.95
	rs2043534	2	101480885	Intron	G	A	0.29	0.83	0.02	0.64	0.78	0.01	0.62	0.99	0.94	0.98
	rs12472321	2	101487468	Intron	G	A	0.29	0.83	0.02	0.64	0.78	0.01	0.62	0.96	0.79	0.97
	rs3470597	2	101541872	Intron	A	G	0.2	1.23	0.03	0.64	1.24	0.03	0.62	1.16	0.35	0.95
	rs3754675	2	101549843	Intron	G	A	0.07	0.69	0.01	0.64	0.64	0.01	0.62	0.85	0.51	0.95
	rs11674199	2	101557566	Intron	A	G	0.42	1.2	0.01	0.64	1.21	0.02	0.62	1.23	0.1	0.91
	rs4851390	2	101571705	Intron	G	A	0.17	0.81	0.03	0.64	0.86	0.13	0.79	0.64	0.01	0.88
	rs1562313	2	101587455	Exon, synomous.	A	G	0.18	0.74	0.002	0.64	0.76	0.01	0.62	0.72	0.06	0.91
	rs2278727	2	101598677	Intron of <i>RPL31</i>	A	G	0.23	0.81	0.02	0.64	0.79	0.02	0.62	0.91	0.5	0.95
	rs2278722	2	101620136	Intron of <i>RPL31</i>	G	A	0.13	0.77	0.01	0.64	0.78	0.03	0.62	0.75	0.13	0.91
<i>PER1</i>	rs3809881	17	7999957	Exon of <i>ALOXE3</i>	A	G	0.41	0.81	0.01	0.64	0.81	0.01	0.62	0.82	0.12	0.91
	rs3027213	17	8016013	Intron of <i>ALOXE3</i>	C	A	0.44	1.16	0.04	0.65	1.14	0.11	0.79	1.22	0.12	0.91
	rs2304911	17	8050979	5'-UTR	G	A	0.04	0.54	0.001	0.64	0.57	0.01	0.62	0.5	0.05	0.91
	rs2278637	17	8062102	Intergenic	C	A	0.37	1.22	0.01	0.64	1.25	0.01	0.62	1.12	0.37	0.95

¹Odds Ratios de l'association entre les SNP et le risque de cancer de la prostate ajusté sur l'âge et des composantes principales (PC)

²P valeurs observées, ajustées sur les composantes principales

³FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre du nombre total de SNPs (872 SNPs)

3.3. Association entre gènes circadiens et cancer de la prostate : interaction avec le travail de nuit

Nous présentons ici les résultats d'interaction entre les gènes circadiens et le travail de nuit dans le risque de cancer de la prostate uniquement pour les indicateurs de travail de nuit qui modifiaient significativement l'effet de certains gènes circadiens. Pour ces gènes dont les p-valeurs demeuraient significatives après la correction sur les tests multiples, nous présentons les 10 polymorphismes les plus significatifs portant l'association.

3.3.1. Nombre total de nuits

Aucun pathway de gènes circadiens n'était en interaction significative avec le nombre total de nuits effectuées au cours de la carrière professionnelle dans le risque de cancer de la prostate (**Tableau 57**). Seul le pathway des 22 gènes circadiens complémentaires était associé au cancer de la prostate dans l'analyse stratifiée ($p=0,04$). Cette association était notamment portée par le gène *RBX1* (FDR-P=0,001).

Toutefois, l'effet de ce gène sur le risque de cancer de la prostate n'était pas modifié dans l'analyse par SNP (FDR-P=0,86 pour 'nombre total de nuits < 1314' et FDR-P=0,94 pour 'nombre total de nuits \geq 1314') (**Tableau 58**).

Tableau 57 : P-valeurs d'interaction et de stratification entre gènes circadiens et nombre total de nuits dans le risque de survenue de cancer de la prostate

Gène	Chromosome	Nombre de SNPs	Interaction avec nombre total de nuits		Nombre total de nuits < 1314 (113 Cas / 143 Témoins)		Nombre total de nuits ≥ 1314 (135 Cas / 141 Témoins)	
			P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²
<i>ARNTL</i>	11	36	0.75	1.00	0.97	1.00	0.87	1.00
<i>CLOCK</i>	4	20	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
<i>CRY1</i>	12	17	0.97	1.00	0.54	1.00	0.47	1.00
<i>CRY2</i>	11	13	0.83	1.00	0.56	1.00	0.38	1.00
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.90	1.00	0.64	1.00	0.02	0.30
<i>NPAS2</i>	2	53	0.99	1.00	0.26	1.00	0.83	1.00
<i>PER1</i>	17	20	0.83	1.00	0.44	1.00	0.16	0.81
<i>PER2</i>	2	16	0.72	1.00	0.59	1.00	0.03	0.30
<i>PER3</i>	1	26	0.07	1.00	0.73	1.00	0.13	0.81
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			0.63		0.96		0.10	
<i>BHLHE40</i>	3	74	1.00	1.00	1.00	1.00	0.99	1.00
<i>BHLHE41</i>	12	18	0.99	1.00	0.98	1.00	0.80	1.00
<i>BTRC</i>	10	22	0.24	1.00	0.67	1.00	0.14	0.81
<i>CREB1</i>	2	17	0.96	1.00	0.90	1.00	1.00	1.00
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.25	1.00	0.78	1.00	0.91	1.00
<i>CUL1</i>	7	18	0.66	1.00	0.08	1.00	0.71	1.00
<i>FBXL3</i>	13	11	0.52	1.00	0.79	1.00	0.36	1.00
<i>FBXW11</i>	5	26	1.00	1.00	0.55	1.00	0.37	1.00
<i>NR1D1</i>	17	12	0.58	1.00	0.73	1.00	0.32	1.00
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.28	1.00	0.35	1.00	0.96	1.00
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.47	1.00	0.96	1.00	0.78	1.00
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.96	1.00	0.22	1.00	0.98	1.00
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.67	1.00	0.18	1.00	0.94	1.00
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.76	1.00	0.17	1.00	0.99	1.00
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.89	1.00	1.00	1.00	0.98	1.00
<i>PRKAG3</i>	2	19	1.00	1.00	0.95	1.00	1.00	1.00
<i>RBX1</i>	22	9	0.03	0.92	0.001	0.02	0.73	1.00
<i>RORA</i>	15	25	0.49	1.00	0.86	1.00	0.03	0.30
<i>RORB</i>	9	40	0.47	1.00	0.75	1.00	0.98	1.00
<i>RORC</i>	1	19	0.21	1.00	0.84	1.00	1.00	1.00
<i>SKP1</i>	5	15	0.94	1.00	0.94	1.00	0.86	1.00
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.27	1.00	0.67	1.00	0.34	1.00
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.64		0.04		0.61	
Pathway des 31 gènes circadiens			0.74		0.05		0.38	

¹Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

²FDR, false discovery rate-corrected P; P-valeurs corrigée du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

Tableau 58 : Variants du gène *RBX1* significativement associés au risque de cancer de la prostate ($p < 0,05$) chez les sujets ayant cumulé durant leur carrière professionnelle moins de 1314 nuits

Gène	SNP	Chromosome	Position (GRCh37)	Fonction	Allèle rare	Allèle commun	MAF	Interaction avec nombre total de nuits			Pas de travail de nuit			Nombre total de nuits < 1314 nuits (113 Cas= / 143 Témoins)			Nombre total de nuits \geq 1314 nuits (135 Cas / 141 Témoins)		
								OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³
<i>RBX1</i>	rs113921773	22	41344280		C	A	0.46	1.05	0.59	1.00	0.96	0.69	0.99	1.82	0.002	0.86	0.85	0.37	0.94
<i>RBX1</i>	rs5758168	22	41399434		G	A	0.42	1.09	0.42	1.00	0.99	0.93	0.99	1.75	0.004	0.86	0.93	0.70	0.94
<i>RBX1</i>	rs62237051	22	41408991		A	G	0.18	0.92	0.52	1.00	1.09	0.48	0.97	1.61	0.04	0.86	0.77	0.28	0.94

¹Odds Ratios de l'association entre les SNP et le risque de cancer de la prostate ajusté sur l'âge et des composantes principales (PC)

²P valeurs observées, ajustées sur les composantes principales

³FDR, false discovery rate-corrected P; P-valeurs corrigées du nombre total de SNPs (872 SNPs)

3.3.2. Nombre moyen de nuits par semaine

Le **Tableau 59** présente les résultats d'association entre les gènes circadiens et le risque de cancer de la prostate selon le nombre de nuits effectuées en moyenne par semaine. Le pathway des 31 gènes circadiens était significativement associé au risque de cancer de la prostate dans le groupe des travailleurs de nuit qui ont effectué au moins trois nuits en moyenne par semaine ($p=6E-3$). Cette association s'observait particulièrement pour l'ensemble des 9 principaux gènes circadiens ($p=2E-4$). Au niveau des gènes, nous avons observé que l'association était essentiellement portée par les gènes *CRY1* (FDR-P=0,01) et *NPAS2* (FDR-P=0,05).

En revanche dans l'analyse par SNP stratifiée sur le nombre moyen de nuits par semaine, aucun variant de ces gènes n'était associé au risque de cancer de la prostate (**Tableau 60**).

Tableau 59 : P-valeurs d'interaction et de stratification entre gènes circadiens et nombre moyen de nuits effectués par semaine dans le risque de survenue de cancer de la prostate

Gène	CHR [‡]	Nombre de SNPs	Interaction avec nombre moyen de nuits par semaine		Nombre moyen de nuits par semaine < 3 (161 Cas / 177 Témoins)		Nombre moyen de nuits par semaine ≥ 3 (87 Cas / 107 Témoins)	
			p ¹	FDR-P ²	p ¹	FDR-P ²	p ¹	FDR-P ²
<i>ARNTL</i>	11	36	0.11	0.82	0.96	1.00	0.24	1.00
<i>CLOCK</i>	4	20	1.00	1.00	1.00	1.00	0.90	1.00
<i>CRY1</i>	12	17	0.01	0.45	0.97	1.00	0.0004	0.01
<i>CRY2</i>	11	13	0.52	0.95	0.77	1.00	0.75	1.00
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.97	1.00	0.60	1.00	0.95	1.00
<i>NPAS2</i>	2	53	0.92	1.00	0.53	1.00	0.003	0.05
<i>PER1</i>	17	20	0.95	1.00	0.44	1.00	0.29	1.00
<i>PER2</i>	2	16	0.51	0.95	0.92	1.00	0.15	0.91
<i>PER3</i>	1	26	0.82	1.00	0.71	1.00	0.70	1.00
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			0.20		1.00		0.0002	
<i>BHLHE40</i>	3	74	1.00	1.00	1.00	1.00	0.78	1.00
<i>BHLHE41</i>	12	18	0.94	1.00	0.96	1.00	0.70	1.00
<i>BTRC</i>	10	22	0.41	0.95	0.20	1.00	0.29	1.00
<i>CREB1</i>	2	17	0.65	1.00	0.73	1.00	1.00	1.00
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.50	0.95	0.39	1.00	0.99	1.00
<i>CUL1</i>	7	18	0.06	0.82	0.70	1.00	0.14	0.91
<i>FBXL3</i>	13	11	0.54	0.95	0.98	1.00	0.38	1.00
<i>FBXW11</i>	5	26	0.93	1.00	0.81	1.00	0.53	1.00
<i>NR1D1</i>	17	12	0.86	1.00	0.93	1.00	0.47	1.00
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.43	0.95	0.64	1.00	0.42	1.00
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.10	0.82	0.77	1.00	0.51	1.00
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.41	0.95	0.24	1.00	0.85	1.00
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.27	0.95	0.76	1.00	0.86	1.00
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.21	0.94	0.64	1.00	0.18	0.94
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.45	0.95	0.81	1.00	0.98	1.00
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.96	1.00	0.88	1.00	0.71	1.00
<i>RBX1</i>	22	9	0.13	0.82	0.08	1.00	0.89	1.00
<i>RORA</i>	15	25	0.47	0.95	0.76	1.00	0.04	0.38
<i>RORB</i>	9	40	0.18	0.91	0.05	1.00	0.61	1.00
<i>RORC</i>	1	19	0.81	1.00	0.99	1.00	0.70	1.00
<i>SKP1</i>	5	15	0.96	1.00	1.00	1.00	0.49	1.00
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.55	0.95	0.42	1.00	1.00	1.00
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.81		0.78		0.705	
Pathway des 31 gènes circadiens			0.51		0.89		0.006	

¹ Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

² FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

[‡] CHR= chromosome

Tableau 60 : Variants des gènes *CRY1* et *NPAS2* significativement associés au risque de cancer de la prostate ($p < 0,05$) chez les sujets ayant fait en moyenne plus de 3 nuits par semaine durant leur carrière professionnelle

Gène	SNP	CHR [¥]	Position (GRCh37)	Fonction	Allèle rare	Allèle commun	MAF	Interaction avec nombre moyen de nuits / semaine			Pas de travail de nuit			Nombre moyen de nuits par semaine < 3 (113 Cas / 143 Témoins)			Nombre moyen de nuits par semaine ≥ 3 (135 Cas / 141 Témoins)		
								OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³
<i>CRY1</i>	rs7975954	12	107345750		A	G	0.05	1.43	0.12	0.93	0.93	0.75	0.99	0.60	0.17	0.99	3.42	0.02	0.80
<i>CRY1</i>	rs1053051	12	107367225	EXON	G	A	0.49	1.10	0.38	0.93	1.04	0.70	0.99	1.17	0.33	0.99	1.60	0.04	0.82
<i>CRY1</i>	rs1056560	12	107385610	EXON	C	A	0.42	0.85	0.13	0.93	0.88	0.16	0.89	1.09	0.58	0.99	0.56	0.01	0.58
<i>CRY1</i>	rs8192440	12	107395106	EXON	A	G	0.37	0.76	0.01	0.93	0.93	0.42	0.96	1.12	0.51	0.99	0.43	0.0004	0.33
<i>CRY1</i>	rs10778528	12	107473962		C	A	0.41	0.84	0.10	0.93	0.88	0.18	0.91	1.06	0.74	1.00	0.54	0.01	0.58
<i>CRY1</i>	rs3809235	12	107487069	EXON	G	A	0.42	0.86	0.16	0.93	0.86	0.11	0.89	1.11	0.53	0.99	0.55	0.01	0.58
<i>CRY1</i>	rs10778534	12	107500506		G	A	0.37	1.19	0.11	0.93	1.11	0.26	0.92	0.97	0.84	1.00	1.89	0.01	0.58
<i>CRY1</i>	rs4964521	12	107518636		A	G	0.39	1.19	0.11	0.93	1.08	0.42	0.96	0.96	0.82	1.00	1.77	0.01	0.64
<i>NPAS2</i>	rs3849381	2	101451819		G	A	0.28	1.18	0.16	0.93	0.90	0.28	0.93	0.74	0.09	0.99	1.69	0.04	0.82
<i>NPAS2</i>	rs1561002	2	101465271		G	A	0.24	0.88	0.30	0.93	0.96	0.70	0.99	1.15	0.41	0.99	0.59	0.03	0.82
<i>NPAS2</i>	rs1811399	2	101479014		C	A	0.23	0.91	0.47	0.93	0.86	0.18	0.91	1.09	0.64	0.99	0.56	0.03	0.82
<i>NPAS2</i>	rs983287	2	101480401		G	A	0.21	0.87	0.26	0.93	0.94	0.61	0.99	1.06	0.77	1.00	0.58	0.05	0.82
<i>NPAS2</i>	rs2043534	2	101480885		G	A	0.29	0.90	0.38	0.93	0.82	0.07	0.84	1.09	0.61	0.99	0.48	0.004	0.58
<i>NPAS2</i>	rs12472321	2	101487468		G	A	0.29	0.90	0.38	0.93	0.82	0.07	0.84	1.09	0.61	0.99	0.48	0.004	0.58
<i>NPAS2</i>	rs3754675	2	101549843		G	A	0.07	0.70	0.10	0.93	0.74	0.10	0.88	1.02	0.94	1.00	0.17	0.001	0.51
<i>NPAS2</i>	rs11674199	2	101557566		A	G	0.42	1.18	0.12	0.93	1.13	0.19	0.92	1.27	0.12	0.99	1.58	0.04	0.82
<i>NPAS2</i>	rs2278727	2	101598677		A	G	0.23	0.91	0.42	0.93	0.83	0.10	0.88	0.92	0.66	0.99	0.60	0.04	0.82
<i>NPAS2</i>	rs10179599	2	101649427		A	G	0.21	1.13	0.34	0.93	1.12	0.30	0.95	0.91	0.62	0.99	1.75	0.04	0.82

¹Odds Ratios de l'association entre les SNP et le risque de cancer de la prostate ajusté sur l'âge et des composantes principales (PC)

²P valeurs observées, ajustées sur les composantes principales

³FDR, false discovery rate-corrected P; P-valeurs corrigées du nombre total de SNPs (872 SNPs)

[¥]CHR= chromosome

3.3.3. Nuit de type 'matinal'

Le pathway des 22 gènes circadiens complémentaires était en interaction significative avec la variable nuit de type 'matinal' dans le risque de cancer de la prostate ($P=0,04$). Cette interaction était portée par le gène *PRKAG2* (FDR- $P=0,03$) (**Tableau 61**). Tandis que dans l'analyse stratifiée, l'effet du gène *PRKAG1* sur le risque de cancer de la prostate était différent selon que les sujets avaient été exposés ou non à des nuits de type 'matinal' (FDR- $P=0,96$ pour 'type matinal = Oui' et FDR- $P=0,04$ pour 'type matinal = Non').

Dans l'analyse par SNP, aucun variant du gène *PRKAG2* n'était en interaction significative avec la variable nuit de type 'matinal' dans le risque de cancer de la prostate. De même, l'effet des variants du gène *PRKAG1* sur le risque de cancer de la prostate n'était pas modifié par le fait d'avoir été exposé ou non à des nuits de type 'matinal' (**Tableau 62**).

Tableau 61: P-valeurs d'interaction et de stratification entre gènes circadiens et l'exposition à des postes matinaux (début avant 6 heures du matin) dans le risque de survenue de cancer de la prostate

Gène	CHR [‡]	Nombre de SNPs	Interaction avec type de nuit 'Matinal'		Type Matinal = OUI (88 Cas / 108 Témoins)		Type Matinal = NON (160 Cas / 180 Témoins)	
			P ¹	FDR P ²	P ¹	FDR P ²	P ¹	FDR P ²
<i>ARNTL</i>	11	36	0.06	0.47	0.90	1.00	0.82	1.00
<i>CLOCK</i>	4	20	1.00	1.00	0.86	1.00	1.00	1.00
<i>CRY1</i>	12	17	0.88	1.00	0.90	1.00	0.87	1.00
<i>CRY2</i>	11	13	0.23	0.89	0.88	1.00	0.97	1.00
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.99	1.00	0.60	1.00	0.90	1.00
<i>NPAS2</i>	2	53	0.48	0.89	0.97	1.00	0.01	0.20
<i>PER1</i>	17	20	0.98	1.00	0.26	1.00	0.22	0.86
<i>PER2</i>	2	16	0.72	1.00	0.52	1.00	0.77	1.00
<i>PER3</i>	1	26	0.99	1.00	1.00	1.00	0.93	1.00
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			0.55		0.97		0.18	
<i>BHLHE40</i>	3	74	1.00	1.00	0.51	1.00	1.00	1.00
<i>BHLHE41</i>	12	18	0.97	1.00	0.61	1.00	1.00	1.00
<i>BTRC</i>	10	22	0.45	0.89	0.39	1.00	0.85	1.00
<i>CREB1</i>	2	17	0.81	1.00	0.59	1.00	0.07	0.70
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.42	0.89	0.24	1.00	0.17	0.85
<i>CUL1</i>	7	18	0.39	0.89	0.79	1.00	0.83	1.00
<i>FBXL3</i>	13	11	0.53	0.90	0.84	1.00	0.94	1.00
<i>FBXW11</i>	5	26	0.99	1.00	0.09	0.74	0.96	1.00
<i>NR1D1</i>	17	12	0.76	1.00	0.81	1.00	0.51	1.00
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.13	0.79	0.08	0.74	0.66	1.00
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.25	0.89	0.64	1.00	0.76	1.00
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.49	0.89	0.65	1.00	0.59	1.00
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.24	0.89	0.89	1.00	1.00	1.00
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.82	1.00	0.96	1.00	0.001	0.04
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.001	0.03	0.10	0.74	0.17	0.85
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.26	0.89	0.94	1.00	0.94	1.00
<i>RBX1</i>	22	9	0.06	0.47	0.25	1.00	0.19	0.85
<i>RORA</i>	15	25	0.45	0.89	0.39	1.00	0.17	0.85
<i>RORB</i>	9	40	0.49	0.89	0.69	1.00	0.87	1.00
<i>RORC</i>	1	19	0.29	0.89	0.89	1.00	1.00	1.00
<i>SKP1</i>	5	15	1.00	1.00	0.78	1.00	0.98	1.00
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.03	0.40	0.02	0.74	0.75	1.00
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.04		0.52		0.06	
Pathway des 31 gènes circadiens			0.06		0.66		0.06	

¹Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

²FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

[‡]CHR= chromosome

Tableau 62 : Variants des gènes *PRKAG1* et *PRKAG2* significativement associés au risque de cancer de la prostate ($p < 0,05$) dans l'interaction et l'analyse stratifiée sur la variable 'type matinal'

Gène	SNP	Chromosome	Position (GRCh37)	Fonction	Allèle rare	Allèle commun	MAF	Interaction avec type de nuit 'Matinal'			Pas de travail de nuit			Type matinal=Oui (88 Cas / 108 Témoins)			Type matinal=Non (160 Cas / 180 Témoins)		
								OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³
<i>PRKAG1</i>	rs833822	12	49349005		G	C	0.48	1.17	0.09	0.99	1.02	0.85	0.99	0.92	0.70	0.96	0.67	0.01	0.89
<i>PRKAG1</i>	rs9783452	12	49349377		A	G	0.43	0.85	0.09	0.99	0.96	0.68	0.99	1.20	0.39	0.88	0.63	0.01	0.89
<i>PRKAG1</i>	rs833827	12	49351654		C	A	0.48	1.17	0.08	0.99	1.01	0.92	0.99	0.90	0.63	0.96	0.67	0.01	0.89
<i>PRKAG1</i>	rs10875902	12	49355292		A	G	0.43	0.86	0.10	0.99	0.97	0.78	0.99	1.25	0.30	0.88	0.64	0.01	0.89
<i>PRKAG1</i>	rs3741627	12	49359587	EXON	C	A	0.43	0.86	0.10	0.99	0.97	0.78	0.99	1.25	0.30	0.88	0.64	0.01	0.89
<i>PRKAG1</i>	rs1051886	12	49359989	EXON	A	G	0.43	0.86	0.10	0.99	0.97	0.78	0.99	1.25	0.30	0.88	0.64	0.01	0.89
<i>PRKAG1</i>	rs833841	12	49365838		A	G	0.47	1.16	0.11	0.99	1.01	0.95	1.00	1.05	0.82	0.99	1.42	0.04	0.89
<i>PRKAG1</i>	rs833839	12	49366890		A	T	0.47	1.15	0.14	0.99	1.01	0.95	1.00	1.03	0.89	1.00	1.40	0.04	0.89
<i>PRKAG2</i>	rs2536086	7	151386397		A	G	0.50	0.83	0.04	0.99	0.85	0.06	0.84	1.33	0.19	0.88	0.78	0.11	0.89
<i>PRKAG2</i>	rs1860744	7	151390279		G	C	0.43	0.83	0.03	0.99	1.18	0.08	0.86	1.57	0.05	0.88	0.74	0.06	0.89
<i>PRKAG2</i>	rs10278273	7	151440162		G	A	0.12	1.55	0.001	0.97	0.66	0.00	0.61	1.66	0.12	0.88	1.48	0.10	0.89
<i>PRKAG2</i>	rs4418266	7	151474607		G	A	0.34	1.22	0.03	0.99	0.94	0.51	0.97	1.09	0.70	0.96	1.36	0.05	0.89
<i>PRKAG2</i>	rs7455706	7	151510723		G	A	0.03	1.76	0.03	0.99	0.62	0.11	0.89	1.52	0.59	0.95	1.84	0.17	0.90

¹Odds Ratios de l'association entre les SNP et le risque de cancer de la prostate ajusté sur l'âge et des composantes principales (PC)

²P valeurs observées, ajustées sur les composantes principales

³FDR, false discovery rate-corrected P; P-valeurs corrigées du nombre total de SNPs (872 SNPs)

4. DISCUSSION

4.1. Synthèse des principaux résultats d'association entre gènes circadiens et risque de cancer de la prostate

Dans notre étude, des associations significatives avec le risque de cancer de la prostate étaient observées au niveau du pathway des 31 gènes circadiens dans son ensemble et plus particulièrement pour celui des 9 principaux gènes circadiens. Ces associations étaient essentiellement portées les gènes circadiens *NPAS2* et *PER1*.

Dans l'analyse stratifiée sur l'agressivité de la tumeur, le pathway des 31 gènes circadiens et celui des 9 principaux gènes circadiens étaient significativement associés au cancer de la prostate quel que soit le caractère agressif ou non du cancer. En revanche, une association avec le gène *RORA* a été spécifiquement observée dans les cancers agressifs.

4.2. Comparaison des résultats avec la littérature

Dans la littérature, les preuves d'une association entre les gènes circadiens et le cancer de la prostate sont encore discordantes. L'association entre les variants des gènes circadiens et le risque de cancer de la prostate a été analysée uniquement dans sept études, dont six menées au sein de populations européennes (Zhu et al. 2009, Markt et al. 2015, Benna et al. 2017, Gu et al. 2017, Chu et al. 2018, Mocellin et al. 2018) et une menée dans une population chinoise (Chu et al. 2008). Parmi ces études, quatre ont testé cette association uniquement au niveau du SNP (Chu et al. 2008, Zhu et al. 2009, Benna et al. 2017, Chu et al. 2018), tandis que les autres ont également évalué l'association aux niveaux des gènes et du pathway (Markt et al. 2015, Gu et al. 2017, Mocellin et al. 2018). L'étude chinoise mentionnée précédemment était une petite étude cas-témoins (187 cas, 242 témoins) qui a testé l'association entre cinq variants des gènes circadiens (*CRY2*-rs1401417, *CSNK1E*-rs1005473, *NPAS2*-rs2305160, *PER1*-rs2585405 et *PER3*-54-bp, variant à longueur répétée) et le cancer de la prostate. Cette étude a retrouvé une association avec le variant rs1401417 du gène *CRY2* ($p=0,03$) mais que nous n'avons pas reproduite dans notre étude ($p=0,44$). Toutes les autres études menées dans des populations d'ascendance européenne exceptée une (Mocellin et al. 2018) ont étudié l'association uniquement pour les principaux gènes circadiens. Deux d'entre elles, menées aux États-Unis, n'ont rapporté que les associations observées au niveau des SNPs (Zhu et al. 2009, Chu et al. 2018). Zhu *et al.* (2009), ont inclus

1308 cas et 1266 témoins et ont noté qu'au moins 1 SNP sur les 41 testés dans les 9 principaux gènes circadiens était associé au cancer de la prostate, mais sans correction sur les tests multiples (p-valeur minimale = 0,02).

Chu *et al.* (2018) ont évalué l'association entre 240 SNPs des 9 principaux gènes circadiens et le cancer de la prostate chez 1092 cas et 1089 témoins. Ils ont observé une association significative avec un variant du gène *NPAS2* (rs746924) dans un sous-groupe de patients prenant le finastéride ($P=10E-5$) tandis qu'il n'y avait pas de lien entre les variants du gène circadien et le risque de cancer de la prostate chez les hommes non traités par finastéride. Une autre étude américaine sur le risque de cancer de la prostate fatal (169 cas et 1 773 témoins) a utilisé la méthode du Kernel machine test pour déterminer l'association entre les gènes circadiens et le risque de cancer de la prostate à partir de 86 SNPs des principaux gènes circadiens (Markt *et al.* 2015). Cette étude n'a pas observé d'association avec le pathway des 9 principaux gènes circadiens, mais a mis en évidence une association avec le gène *CRY1*.

Deux études plus récentes ont effectué une analyse par pathway à partir de la méthode ARTP et des statistiques sommaires sur les GWAS du consortium ELLIPSE, mais avec une définition différente du pathway circadien (Gu *et al.* 2017, Mocellin *et al.* 2018). Mocellin *et al.* (2018) ont inclus les données de 6 études du consortium ELLIPSE (14 160 cas et 12 724 témoins) et analysé 181 SNPs de 15 gènes circadiens, tandis que Gu *et al.* (2017) ont inclus les données de 5 études du consortium ELLIPSE (10 218 cas, 11 286 témoins) et les données du consortium PLCO (4600 cas, 2941 témoins) et ont analysé 520 SNPs (génotypés ou imputés) des 9 principaux gènes circadiens. Les deux études ont observé des associations significatives avec le cancer de la prostate au niveau du pathway circadien ainsi que pour le gène *NPAS2*. Dans l'étude Mocellin *et al.* (2018), la p-valeur la plus faible a été rapportée pour le gène *ARNTL* et des associations significatives ont également été observées pour les gènes *RORA*, *RORB*, *NR1D1*, *PER3* et *CLOCK*. Lorsque l'analyse était aux tumeurs agressives, le gène *RORA* avait la plus faible p-valeur. Des associations significatives étaient également observées pour les gènes *PER1* et *TIMELESS* dans l'étude de Mocellin *et al.* (2018), tandis que Gu *et al.* (2017) ne rapportaient pas d'association significative pour ces gènes.

Les divergences observées entre les résultats des études peuvent s'expliquer en partie par les différences dans la conception de ces études qui portaient sur différents sous-groupes de

patients (cancer de la prostate fatal ou sujets prenant du finastéride), ainsi que par les différences dans la couverture des variations génétiques des gènes circadiens (41 à 520 SNPs des 9 principaux gènes). De plus, l'analyse à l'échelle du SNP uniquement pourrait ne pas être suffisante pour analyser l'association entre les gènes circadiens et le cancer de la prostate étant donné que les rythmes circadiens sont générés par de multiples interactions moléculaires entre les complexes protéiques et que le cancer de la prostate est un trait complexe polygénique. Les résultats de notre étude qui confirment le rôle des gènes circadiens dans la tumorigenèse de la prostate, en particulier pour les gènes *NPAS2*, *PER1* et *RORA*, sont conformes à ceux de Mocellin *et al.* (2018) et Gu *et al.* (2017) qui ont utilisé une couverture de la variabilité génétique des gènes circadiens comparable à la nôtre et une approche d'analyse par pathway également similaire à la nôtre.

Les gènes circadiens pourraient jouer un rôle dans la carcinogenèse par leur implication dans le contrôle du cycle cellulaire. En effet, plusieurs études expérimentales ont montré que la régulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose était contrôlée par l'expression de gènes régulés eux-mêmes par les gènes circadiens. Ceci est une preuve du rôle des gènes circadiens en tant que gènes suppresseurs de tumeurs (Fu *et al.* 2003). Le gène *NPAS2* est le plus important des principaux gènes circadiens. Il code pour un membre de la classe de base des facteurs de transcription de la boucle hélicoïdale PAS. Lorsqu'il est dimérisé avec le gène *ARNTL* (*BMAL1*), le gène *NPAS2* induit l'expression des gènes *PER* et *CRY* en liant leurs promoteurs qui à leur tour vont agir sur les hétérodimères pour réprimer leur propre transcription. Le complexe ARNTL-NPAS2 régule également la transcription de plusieurs gènes possédant diverses fonctions biologiques et dont l'expression est contrôlée par les gènes circadiens (Rana *et al.* 2010). Des études fonctionnelles suggèrent que le gène *NPAS2* joue un rôle important dans la réponse aux dommages causés par l'ADN et le contrôle du cycle cellulaire (Hoffman *et al.* 2008, Xue *et al.* 2014). Des études antérieures ont également suggéré que le gène *NPAS2* pourrait interagir avec la dihydrotestostérone pour influencer la voie de signalisation dépendant des récepteurs androgéniques (Mukhopadhyay *et al.* 2006), ce qui pourrait contribuer à la carcinogenèse de la prostate (Jenster 1999).

Plusieurs études ont indiqué que l'expression des gènes *PER* est régulée à la baisse dans différentes cellules cancéreuses, notamment pour les cancers du sein (Chen *et al.* 2005), du poumon (Gery *et al.* 2006), du colon (Krugluger *et al.* 2007), de la prostate (Cao *et al.* 2009)

et le cancer colorectal (Fonnes et al. 2015). En particulier, la surexpression du gène *PER1* a été associée à une inhibition significative de la croissance et à l'apoptose des cellules cancéreuses de la prostate. Aussi, il a été observé que les niveaux de *PER1* étaient bas dans le tissu prostatique cancéreux comparé au tissu prostatique normal (Cao et al. 2009). Le gène *RORA* est impliqué dans une boucle de régulation secondaire induite par l'hétérodimère CLOCK-ARNTL, par l'activation de la transcription du gène *ARNTL* (Rana et al. 2010). Il a été démontré que l'expression du gène *RORA* est régulée à la baisse dans certains types de cancer, y compris le cancer de la prostate, ce qui suggère son rôle potentiel comme gène suppresseur de tumeur (Du et al. 2012). De façon intéressante, le potentiel rôle des gènes circadiens *NPAS2*, *PER1* et *RORA* dans la tumorigenèse a également été souligné dans des analyses antérieures qui suggéraient pour ces gènes des associations avec le cancer du sein (Zhu et al. 2007, Zhu et al. 2008, Yi et al. 2010, Li et al. 2011, Lie et al. 2011, Grundy et al. 2013, Truong et al. 2014, Mocellin et al. 2018). Cependant, les mécanismes moléculaires exacts qui sous-tendent les associations potentielles entre le cancer de la prostate et les variations génétiques des gènes *NPAS2*, *PER1* et *RORA* ne sont pas encore clairs et doivent être élucidés par des études épidémiologiques et fonctionnelles supplémentaires.

4.3. Synthèse des principaux résultats d'interaction entre gènes circadiens et travail de nuit dans le risque de cancer de la prostate

L'analyse de l'interaction entre les gènes circadiens et le travail de nuit dans le risque de survenue de cancer de la prostate a révélé des interactions significatives pour certains gènes, mais qui ne l'étaient plus après correction sur les tests multiples. Les seules p-valeurs demeurées significatives après correction sur les tests multiples étaient observées pour les gènes *RBX1* dans l'analyse stratifiée sur le nombre total de nuits, *CRY1* et *NPAS2* dans l'analyse stratifiée sur le nombre de nuits effectuées en moyenne par semaine, *PRKAG2* dans l'interaction avec la variable 'type de nuit matinal (Oui vs Non)' et *PRKAG1* dans l'analyse stratifiée sur la variable 'type de nuit matinal (Oui vs Non)'.

4.4. Comparaison des résultats avec la littérature

Notre étude est la première à examiner les interactions entre les gènes circadiens et l'exposition au travail de nuit dans le risque de cancer de la prostate. Les études qui ont examiné le rôle des gènes circadiens dans le risque de cancer selon l'exposition au travail de nuit n'ont porté que sur le cancer du sein (Monsees et al. 2012, Grundy et al. 2013, Zienolddiny et al. 2013, Rabstein et al. 2014, Truong et al. 2014). Des études ont rapporté que certains variants des gènes circadiens *ARNTL*, *BMAL1*, *BMAL2*, *CLOCK*, *CSNK1E*, *NPAS2* et *RORB* étaient associés au risque de cancer du sein en particulier chez les femmes qui avaient été exposées au travail de nuit (Monsees et al. 2012, Grundy et al. 2013, Zienolddiny et al. 2013, Rabstein et al. 2014, Truong et al. 2014). Toutes ces études se sont basées sur une approche par SNP pour étudier l'interaction entre les gènes circadiens et l'exposition au travail de nuit dans le risque de cancer du sein excepté l'étude de Truong *et al.* (2014) qui a également procédé par gène et par pathway. Les variants des gènes circadiens dont l'effet sur le risque de cancer du sein était modifié par l'exposition au travail de nuit dans ces études n'ont pas été génotypés dans notre étude.

Certaines études ont étudié les mécanismes biologiques par lesquels les gènes *CRY1* et *RBX1* sont impliqués dans la tumorigenèse, tandis qu'il n'y avait pas d'étude fonctionnelle sur les gènes *PRKAG1* et *PRKAG2*.

Le gène *CRY1* est localisé sur le chromosome 12 en position 12q23-q24.1 tandis que *CRY2* se situe sur le chromosome 11 au locus 11p11.2. Les protéines CRY contiennent une région d'homologie photolyase (PHR) conservée, qui se lie au cofacteur FAD (flavine adénine dinucléotide), constitué d'un domaine alphabétique-N-terminal et d'un domaine entièrement hélicoïdal terminal ainsi que des extensions C-terminales variables. Les CRYs forment un complexe avec les PERs et sont impliqués dans la répression transcriptionnelle des hétérodimères ARNTL (BMAL1)/CLOCK (Merbitz-Zahradnik et al. 2015).

Une étude expérimentale a indiqué que de faibles niveaux d'expression, voire l'absence d'expression du gène *CRY1* favorisaient le développement de cellules cancéreuses (Lee et al. 2010). Des études épidémiologiques avaient également observé que l'absence d'expression du gène *CRY1* était associée à une susceptibilité accrue aux cancers du sein, colorectal, endométrial, de la prostate, de la peau, de la thyroïde au carcinome hépatocellulaire (CHC), à l'adénocarcinome canalaire pancréatique, au carcinome épidermoïde, au gliome, au lymphome lymphoïde chronique (CLL), à la leucémie myéloïde chronique (CML), au mésothéliome pleural et au lymphome non hodgkinien (LNH) (Chu et al. 2008, Roe et al. 2009, Zhu et al. 2009, Dai et al. 2011, Lin et al. 2011, Mazzocchi et al. 2011, Hsu et al. 2012, Lengyel et al. 2013).

En ce qui concerne le gène *RBX1*, la protéine RBX1 assure la survie des cellules cancéreuses et son inhibition déclenche divers mécanismes de mort cellulaire, pouvant conduire à la destruction des cellules cancéreuses (Jia et al. 2011). Il a été démontré que ce dernier était surexprimé dans divers cancers humains, en particulier les cancers du poumon, du foie, du sein, du côlon, de l'ovaire, le cancer gastrique, ainsi que dans d'autres nombreuses cellules cancéreuses (Jia et al. 2009, Jia et al. 2011, Chen et al. 2015).

4.5. Forces et limites de l'étude

Les 1515 sujets inclus dans les analyses génétiques représentaient 89 % de la population de l'étude EPICAP et présentaient des caractéristiques sociodémographiques similaires à celle de l'échantillon global. De plus, nos résultats étaient basés sur une liste exhaustive de gènes et un nombre important de SNPs (872 SNPs), assurant ainsi une bonne couverture de la variabilité génétique des gènes circadiens. Ils apportent des preuves supplémentaires pour

renforcer le faisceau d'arguments en faveur du rôle potentiel des gènes circadiens dans le risque de cancer de la prostate. Les différentes mesures de contrôle de la qualité des données ont permis de minimiser les erreurs de classement lors du génotypage et nous avons pris soin de corriger nos résultats de l'effet des tests multiples afin de contrôler les faux positifs potentiels. La méthode ARTP basée sur l'approche par pathway, que nous avons utilisée pour déterminer l'effet des gènes circadiens sur le risque de cancer de la prostate est puissante pour détecter les effets combinés de plusieurs polymorphismes génétiques qui ne sont pas mesurables dans une analyse par SNP. En effet, si plusieurs variants (SNPs) d'un même gène contribuent à la susceptibilité à un phénotype donné, mais qu'individuellement chaque variant a un effet relativement faible, les preuves d'une association entre un variant et le phénotype pourraient être faiblement détectables par une analyse d'association à l'échelle du SNP. C'est pour cela que l'analyse par gène offre la possibilité de combiner des signaux d'association de plusieurs SNPs, augmentant ainsi la puissance statistique. De plus, avec la méthode ARTP, la p-valeur associée à chaque gène était corrigée de l'effet de 31 tests (pour les 31 gènes) comparativement à l'approche par SNP où chaque p-valeur était corrigée de l'effet de 872 tests (pour les 872 SNPs), ce qui représente un gain considérable en puissance puisque cette méthode permet de détecter les gènes dont les SNPs seraient individuellement faiblement associés au risque de cancer de la prostate. Aussi, la méthode ARTP s'est avérée plus puissante que d'autres approches d'analyse par gène (Evangelou et al. 2012).

En revanche, l'inconvénient de la méthode ARTP est de ne pas pouvoir calculer l'OR d'association entre le gène ou le pathway et le risque de cancer de la prostate, ce qui empêche de connaître le sens de l'association lorsqu'elle existe. Par ailleurs, notre étude ne dispose pas de données fonctionnelles reliant les variants génotypés à un effet phénotypique bien défini. Aussi, l'extrapolation de nos résultats aux hommes d'autres groupes ethniques est limitée, notre étude n'ayant porté que sur une population d'hommes d'origine caucasienne.

PARTIE 5 : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

A l'issue de ce travail de thèse, nous pouvons conclure que les résultats de notre étude renforcent les preuves en faveur de l'hypothèse d'un lien entre le travail de nuit en tant que facteur de perturbation du rythme circadien et le risque de cancer de la prostate, notamment pour un certain type d'exposition (durée d'exposition de plus de 20 ans, nombre de nuits consécutifs ≥ 6 , durée moyenne d'un poste de nuit > 10 heures) ou dans certains sous-groupes (cancers de la prostate agressifs, sujets de chronotype 'soir'). Pour mieux cerner le rôle du travail de nuit dans le risque de survenue du cancer de la prostate, d'autres études épidémiologiques sont encore nécessaires et doivent adopter une définition du travail de nuit et un mode d'évaluation de l'exposition qui soient le plus possible similaires d'une étude à l'autre, afin de faciliter la comparaison des résultats entre études.

A la suite de ce travail, il serait intéressant, d'évaluer le niveau de risque de cancer de la prostate associé au travail de nuit pour chacune des catégories professionnelles représentées dans notre étude. Aussi, puisque les données sur le décalage de phase causé par les voyages transméridiens ont été recueillies dans notre étude, une autre piste d'analyse pourrait consister à évaluer son effet dans le risque de cancer de la prostate en lien avec le travail en horaires décalés afin de voir dans quelle mesure nos résultats s'alignent à ceux des études antérieures.

Le travail en horaires décalés s'accompagne de conséquences lourdes pour les salariés aussi bien sur leur santé, leur vie familiale et sociale mais également sur le travail lui-même en termes de sécurité et de fiabilité. Selon l'enquête sur le travail de nuit réalisée en 2013, les salariés qui travaillent la nuit décrivent des conditions de travail en moyenne nettement plus difficiles que les autres (DARES 2014). Ils se déclaraient par exemple soumis à au moins trois contraintes de vigilance (44,3 % contre 27,3 % des travailleurs de jour) parmi lesquelles : ne pas quitter son travail des yeux, lire des lettres ou des chiffres de petite taille, examiner des objets de petite taille, être attentifs à des signaux sonores ou visuels difficiles à détecter.

Des études ont rapporté que la fréquence et la sévérité des pathologies développées peuvent être modulées selon la durée de pratique des horaires, les exigences professionnelles telles que la pénibilité physique ou psychique, les conditions environnementales, l'âge des salariés, leurs caractéristiques personnelles et leur situation familiale, mais aussi selon les caractéristiques spécifiques des horaires de travail pratiqués. Les auteurs incitent à considérer tous ces facteurs pour parvenir à mesurer au mieux les

effets du travail en horaires décalé sur la santé de ceux qui y sont soumis (Gadbois et al. 1984, Rutenfrantz et al. 1986, Kogi 1996, Prunier-Poulmaire et al. 1998, Pavageau 2005).

En France, le travail de nuit et le travail en équipes successives alternantes figurent dans la liste des 52 dangers⁶ et risques répertoriés par le ministère du travail (<http://www.travailler-mieux.gouv.fr/Dangers-et-Risques.html>). La législation sur le travail en horaires décalés en France prévoit des mesures de prévention pour préserver au mieux la santé des salariés soumis à ce type de travail et limiter les risques pour leur santé. A ce titre, la loi exige de la part de l'employeur la suppression ou la réduction des risques afin d'assurer la sécurité des salariés et de protéger leur santé physique et mentale. (art. L.4161-1 du Code du travail).

Pour prévenir les risques sur la santé du travail de nuit, certaines recommandations de bonnes pratiques ont été formulées par l'institut national de recherche et de sécurité (INRS) (INRS 2018). On peut citer parmi celles-ci :

- Des actions sur l'organisation du travail → associer les salariés concernés à la définition des horaires de travail et des cycles de travail ; adopter une vitesse de rotation rapide (tous les 2 à 3 jours) associée à une micro sieste nocturne ; définir des heures de début et de fin de poste compatibles avec les horaires de transport en commun ; prévoir des temps de pause pour permettre une micro-sieste nocturne ; planifier en début de poste de nuit les tâches nécessitant une forte attention.
- L'adaptation des horaires de travail → éviter les postes longs supérieurs à 8 heures ; repousser le plus possible l'heure de prise de poste du matin (après 6 heures).
- L'adaptation des locaux de travail → revoir l'environnement lumineux en veillant à une intensité lumineuse assez importante avant et/ou en début de poste et moins élevée en fin de poste.
- L'information et la formation des salariés → sensibiliser les travailleurs à une bonne hygiène de vie, concernant notamment le sommeil et l'alimentation.
- L'implication des salariés → associer les salariés aux discussions concernant les modalités pratiques des horaires (heure de prise de poste, rythme de rotation, temps

⁶ Liste à valeur opérationnelle proposée par le Ministère du travail afin d'aider les entreprises à prévenir les risques professionnels.

de pause...) afin de leur permettre de conjuguer au mieux leur vie sociale, familiale et professionnelle.

- Un suivi médical spécifique → en cas d'intolérance, le médecin du travail peut par exemple conseiller l'employeur pour l'adaptation des postes selon les chronotypes des salariés.

De façon intéressante, les résultats que nous avons observés, notamment avec la durée du poste de nuit de plus de 10 heures, supportent certaines de ces recommandations.

Certains employeurs, tels que la compagnie AIR France, propose à leurs salariés soumis au travail de nuit des temps de sieste récupératrice obligatoires pour réduire la baisse de vigilance et contrôler les états de fatigue⁷.

Nos résultats suggèrent également des pistes de réflexion et d'approfondissement quant au rôle des gènes circadiens dans le risque de développement de cancer de la prostate. Ainsi, pour mieux comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents, il est souhaitable que les futures études soient d'une part menées sur des échantillons de plus grandes tailles pour renforcer la puissance statistique des résultats et qu'elles intègrent d'autre part les autres mécanismes biologiques en lien avec l'activité des gènes circadiens afin élucider les voies par lesquelles les variations génétiques au niveau de ces gènes pourraient influencer le risque de cancer de la prostate. Aussi, les gènes circadiens interagissent au niveau moléculaire à travers des mécanismes complexes, il serait peut-être plus pertinent dans les futures études épidémiologiques de surtout les considérer dans leur ensemble plutôt que SNP par SNP ou gène par gène.

L'étude des interactions entre variables caractéristiques de l'exposition au travail de nuit et les gènes circadiens dans le risque de cancer de la prostate reste un vaste champ d'investigation pour l'avenir. Nos résultats n'ont pas pu être objectivement confrontés aux études antérieures puisqu'elles n'ont porté que sur le cancer du sein. Néanmoins, les résultats suggérés aussi bien par ces études que par la nôtre indiquent que le rôle des gènes circadiens dans le risque de cancer de la prostate peut être modifié selon l'exposition au travail de nuit. C'est pour cela, qu'il y a un réel intérêt à identifier les modèles de travail en

⁷ Cette mesure proposée par la compagnie AIR France a fait l'objet d'un témoignage lors d'une journée sur les horaires atypiques organisée le 22 novembre 2016 à Paris par l'INRS

horaires de nuit ainsi que les caractéristiques individuelles susceptibles d'avoir, séparément ou dans une action combinée, un fort impact sur le rythme circadien afin de proposer des mesures permettant de limiter leurs effets sur la santé. Les polymorphismes des gènes de l'horloge ont par exemple été associés au chronotype (Hu et al. 2016), qui peut lui aussi influencer la sensibilité d'un individu aux facteurs de perturbation du rythme circadien et à leurs effets sur la santé. Le rôle de la perturbation du rythme circadien dans la survenue de cancers, en l'occurrence celui de la prostate chez les hommes reste un vaste domaine d'investigations dont les fruits aideront à cerner avec plus de précisions les domaines d'intervention et orienter avec efficacité les actions en vue de préserver et d'améliorer la santé au travail chez les sujets exposés au travail de nuit.

Il est prévu dans la continuité de ce travail de thèse, l'identification dans la base EPICAP des emplois et secteurs d'activités les plus à risque de cancer de la prostate en lien avec le travail de nuit. Une étude sur le rôle des gènes circadiens et de leurs interactions avec le travail de nuit dans le risque de cancer de la prostate sera également réalisée à partir des données du CONSORTIUM PRACTICAL (<http://practical.icr.ac.uk/blog/>) dont fait partie l'étude EPICAP. Elle permettra de répliquer nos analyses sur un plus gros échantillon de données provenant de nombreuses équipes internationales (~ 50 000 cas et 50 000 témoins) et par conséquent d'augmenter la puissance statistique des résultats.

BIBLIOGRAPHIE

- Acquavella, J., G. Olsen, P. Cole, B. Ireland, J. Kaneene, S. Schuman and L. Holden (1998). "Cancer among farmers: a meta-analysis." Annals of epidemiology **8**(1): 64-74.
- Akerstedt, T., J. Narusyte, P. Svedberg, G. Kecklund and K. Alexanderson (2017). "Night work and prostate cancer in men: a Swedish prospective cohort study." BMJ Open **7**(6): e015751.
- Alvarez-Cubero, M., C. Entrala, F. Fernandez-Rosado, L. Martinez-Gonzalez, J. Alvarez, A. Suarez, J. Lorente and J. Cozar (2012). "Predictive value in the analysis of RNASEL genotypes in relation to prostate cancer." Prostate cancer and prostatic diseases **15**(2): 144.
- Alvarez-Cubero, M. J., L. J. Martinez-Gonzalez, M. Saiz, P. Carmona-Saez, J. C. Alvarez, M. Pascual-Geler, J. A. Lorente and J. M. Cozar (2015). "Prognostic role of genetic biomarkers in clinical progression of prostate cancer." Experimental & molecular medicine **47**(8): e176.
- Amos, C. I., J. Dennis, Z. Wang, J. Byun, F. R. Schumacher, S. A. Gayther, G. Casey, D. J. Hunter, T. A. Sellers, S. B. Gruber, A. M. Dunning, K. Michailidou, L. Fachal, K. Doheny, A. B. Spurdle, Y. Li, X. Xiao, J. Romm, E. Pugh, G. A. Coetzee, D. J. Hazelett, S. E. Bojesen, C. Caga-Anan, C. A. Haiman, A. Kamal, C. Luccarini, D. Tessier, D. Vincent, F. Bacot, D. J. Van Den Berg, S. Nelson, S. Demetriades, D. E. Goldgar, F. J. Couch, J. L. Forman, G. G. Giles, D. V. Conti, H. Bickeboller, A. Risch, M. Waldenberger, I. Briske-Hohlfeld, B. D. Hicks, H. Ling, L. McGuffog, A. Lee, K. Kuchenbaecker, P. Soucy, J. Manz, J. M. Cunningham, K. Butterbach, Z. Kote-Jarai, P. Kraft, L. FitzGerald, S. Lindstrom, M. Adams, J. D. McKay, C. M. Phelan, S. Benlloch, L. E. Kelemen, P. Brennan, M. Riggan, T. A. O'Mara, H. Shen, Y. Shi, D. J. Thompson, M. T. Goodman, S. F. Nielsen, A. Berchuck, S. Laboissiere, S. L. Schmit, T. Shelford, C. K. Edlund, J. A. Taylor, J. K. Field, S. K. Park, K. Offit, M. Thomassen, R. Schmutzler, L. Ottini, R. J. Hung, J. Marchini, A. Amin Al Olama, U. Peters, R. A. Eeles, M. F. Seldin, E. Gillanders, D. Seminara, A. C. Antoniou, P. D. Pharoah, G. Chenevix-Trench, S. J. Chanock, J. Simard and D. F. Easton (2017). "The OncoArray Consortium: A Network for Understanding the Genetic Architecture of Common Cancers." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **26**(1): 126-135.
- Andriole, G. L., E. D. Crawford, R. L. Grubb III, S. S. Buys, D. Chia, T. R. Church, M. N. Fouad, C. Isaacs, P. A. Kvale and D. J. Reding (2012). "Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up." Journal of the National Cancer Institute **104**(2): 125-132.
- Anisimov, V. N. (2006). "Light pollution, reproductive function and cancer risk." Neuro Endocrinol Lett **27**(1-2): 35-52.

- Archer, S. N., D. L. Robilliard, D. J. Skene, M. Smits, A. Williams, J. Arendt and M. von Schantz (2003). "A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference." Sleep **26**(4): 413-415.
- Archer, S. N., C. Schmidt, G. Vandewalle and D. J. Dijk (2018). "Phenotyping of PER3 variants reveals widespread effects on circadian preference, sleep regulation, and health." Sleep Med Rev **40**: 109-126.
- Arendt, J. (2010). "Shift work: coping with the biological clock." Occupational medicine **60**(1): 10-20.
- Aronson, K. J., J. Siemiatycki, R. Dewar and M. Gerin (1996). "Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada." Am J Epidemiol **143**(4): 363-373.
- Ashkenazi, I. E., A. E. Reinberg and Y. Motohashi (1997). "Interindividual differences in the flexibility of human temporal organization: pertinence to jet lag and shiftwork." Chronobiology international **14**(2): 99-113.
- Bagnardi, V., M. Rota, E. Botteri, I. Tramacere, F. Islami, V. Fedirko, L. Scotti, M. Jenab, F. Turati and E. Pasquali (2015). "Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis." British journal of cancer **112**(3): 580.
- Band, P. R., N. D. Le, R. Fang, M. Deschamps, A. J. Coldman, R. P. Gallagher and J. Moody (1996). "Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk." American Journal of Epidemiology **143**(2): 137-143.
- Band, P. R., J. J. Spinelli, V. Ng, J. Moody and R. P. Gallagher (1990). "Mortality and cancer incidence in a cohort of commercial airline pilots." Aviation, space, and environmental medicine **61**(4): 299-302.
- Behrens, T., S. Rabstein, K. Wichert, R. Erbel, L. Eisele, M. Arendt, N. Dragano, T. Brüning and K.-H. Jöckel (2017). "Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study." Scandinavian journal of work, environment & health **43**(6): 560-568.
- Behrens, T., S. Rabstein, K. Wichert, R. Erbel, L. Eisele, M. Arendt, N. Dragano, T. Bruning and K. H. Jockel (2017). "Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study." Scand J Work Environ Health.
- Benafif, S., Z. Kote-Jarai and R. A. Eeles (2018). "A Review of Prostate Cancer Genome-Wide Association Studies (GWAS)." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **27**(8): 845-857.

- Benjamini, Y. and Y. Hochberg (1995). "Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing." Journal of the royal statistical society. Series B (Methodological): 289-300.
- Benke, I., M. Leitzmann, G. Behrens and D. Schmid (2018). "Physical activity in relation to risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." Annals of Oncology **29**(5): 1154-1179.
- Benna, C., C. Helfrich-Forster, S. Rajendran, H. Monticelli, P. Pilati, D. Nitti and S. Mocellin (2017). "Genetic variation of clock genes and cancer risk: a field synopsis and meta-analysis." Oncotarget **8**(14): 23978-23995.
- Bergstrom, A., P. Pisani, V. Tenet, A. Wolk and H. O. Adami (2001). "Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe." Int J Cancer **91**(3): 421-430.
- Beuten, J., J. A. Gelfond, J. L. Franke, S. Shook, T. L. Johnson-Pais, I. M. Thompson and R. J. Leach (2010). "Single and multivariate associations of MSR1, ELAC2, and RNASEL with prostate cancer in an ethnic diverse cohort of men." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **19**(2): 588-599.
- Binder-Foucard, F., A. Belot, P. Delafosse, L. Remontet, A. Woronoff and N. Bossard (2013). Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, Partie.
- Blair, A., S. H. Zahm, N. E. Pearce, E. F. Heineman and J. F. Fraumeni Jr (1992). "Clues to cancer etiology from studies of farmers." Scandinavian journal of work, environment & health: 209-215.
- Bosset, P.-O., A. de La Taille and M. ROUPRET (2014). "Item 307 (Item 156)–Cancer de la prostate." Enseignement d'Urologie Polycopié. Collège Français des Urologues. UMVF: 86-104.
- Bostwick, D. G., H. B. Burke, D. Djakiew, S. Euling, S. m. Ho, J. Landolph, H. Morrison, B. Sonawane, T. Shiflett and D. J. Waters (2004). "Human prostate cancer risk factors." Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society **101**(S10): 2371-2490.
- Brawley, O. W. (2012). "Prostate cancer epidemiology in the United States." World journal of urology **30**(2): 195-200.
- Broc, C., M. Evangelou, P. Guenel, T. Truong and B. Liquet (2018). "Investigating Gene-and Pathway-environment Interaction analysis approaches." Journal de la Société Française de Statistique **159**(2): 56-83.

- Brown, S. A. and A. Azzi (2013). Peripheral circadian oscillators in mammals. Circadian clocks, Springer: 45-66.
- Buja, A., J. H. Lange, E. Perissinotto, G. Rausa, F. Grigoletto, C. Canova and G. Mastrangelo (2005). "Cancer incidence among male military and civil pilots and flight attendants: an analysis on published data." Toxicology and Industrial Health **21**(9): 273-282.
- Cao, Q., S. Gery, A. Dashti, D. Yin, Y. Zhou, J. Gu and H. P. Koeffler (2009). "A role for the clock gene *per1* in prostate cancer." Cancer Res **69**(19): 7619-7625.
- Carter, B. S., T. H. Beaty, G. D. Steinberg, B. Childs and P. C. Walsh (1992). "Mendelian inheritance of familial prostate cancer." Proceedings of the National Academy of Sciences **89**(8): 3367-3371.
- Cermakian, N. and D. Boivin (2009). "The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans." Obesity Reviews **10**(s2): 25-36.
- Chan, J. M. and E. L. Giovannucci (2001). "Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer." Epidemiologic reviews **23**(1): 87-92.
- Chen, S. T., K. B. Choo, M. F. Hou, K. T. Yeh, S. J. Kuo and J. G. Chang (2005). "Deregulated expression of the *PER1*, *PER2* and *PER3* genes in breast cancers." Carcinogenesis **26**(7): 1241-1246.
- Chen, X., Y. Wang, W. Zang, Y. Du, M. Li and G. Zhao (2015). "miR-194 targets *RBX1* gene to modulate proliferation and migration of gastric cancer cells." Tumour Biol **36**(4): 2393-2401.
- Chu, L., Y. Zhu, K. Yu, T. Zheng, H. Yu, Y. Zhang, I. Sesterhenn, A. Chokkalingam, K. Danforth and M. Shen (2008). "Variants in circadian genes and prostate cancer risk: a population-based study in China." Prostate cancer and prostatic diseases **11**(4): 342-348.
- Chu, L. W., C. Till, B. Yang, C. M. Tangen, P. J. Goodman, K. Yu, Y. Zhu, S. Han, A. M. Hoque, C. Ambrosone, I. Thompson, R. Leach and A. W. Hsing (2018). "Circadian genes and risk of prostate cancer in the prostate cancer prevention trial." Mol Carcinog **57**(3): 462-466.
- Chu, L. W., Y. Zhu, K. Yu, T. Zheng, H. Yu, Y. Zhang, I. Sesterhenn, A. P. Chokkalingam, K. N. Danforth, M. C. Shen, F. Z. Stanczyk, Y. T. Gao and A. W. Hsing (2008). "Variants in circadian genes and prostate cancer risk: a population-based study in China." Prostate Cancer Prostatic Dis **11**(4): 342-348.
- Claustrat, B. (2009). "Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil." Médecine du Sommeil **6**(1): 12-24.

- Cohen, M., M. Lippman and B. Chabner (1978). "Pineal gland and breast cancer." The Lancet **312**(8104): 1381-1382.
- Cole, P., D. Trichopoulos, H. Pastides, T. Starr and J. S. Mandel (2003). "Dioxin and cancer: a critical review." Regulatory Toxicology and Pharmacology **38**(3): 378-388.
- Conlon, M., N. Lightfoot and N. Kreiger (2007). "Rotating shift work and risk of prostate cancer." Epidemiology **18**(1): 182-183.
- Cooney, K. A. (2017). "Inherited Predisposition to Prostate Cancer: From Gene Discovery to Clinical Impact." Trans Am Clin Climatol Assoc **128**: 14-23.
- Cordina-Duverger, E., F. Menegaux, A. Popa, S. Rabstein, V. Harth, B. Pesch, T. Bruning, L. Fritschi, D. C. Glass, J. S. Heyworth, T. C. Erren, G. Castano-Vinyals, K. Papantoniou, A. Espinosa, M. Kogevinas, A. Grundy, J. J. Spinelli, K. J. Aronson and P. Guenel (2018). "Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history." Eur J Epidemiol.
- Cos, S., D. Mediavilla, C. Martinez-Campa, A. Gonzalez, C. Alonso-Gonzalez and E. J. Sanchez-Barcelo (2006). "Exposure to light-at-night increases the growth of DMBA-induced mammary adenocarcinomas in rats." Cancer Lett **235**(2): 266-271.
- Costa, G., E. Haus and R. Stevens (2010). "Shift work and cancer—considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology." Scandinavian journal of work, environment & health: 163-179.
- Crawley, D., F. Chamberlain, H. Garmo, S. Rudman, B. Zethelius, L. Holmberg, J. Adolfsson, P. Stattin, P. Carroll and M. Van Hemelrijck (2018). "A systematic review of the literature exploring the interplay between prostate cancer and type two diabetes mellitus." Ecancermedicalscience **12**: 802.
- Cuninkova, L. and S. A. Brown (2008). "Peripheral circadian oscillators: interesting mechanisms and powerful tools." Annals of the New York Academy of Sciences **1129**(1): 358-370.
- Cussenot, O., A. Valeri, P. Berthon, G. Fournier and P. Mangin (1998). "Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer." Urologia internationalis **60**(Suppl. 2): 30-34.
- Dai, H., L. Zhang, M. Cao, F. Song, H. Zheng, X. Zhu, Q. Wei, W. Zhang and K. Chen (2011). "The role of polymorphisms in circadian pathway genes in breast tumorigenesis." Breast Cancer Res Treat **127**(2): 531-540.

- Dai, H., L. Zhang, M. Cao, F. Song, H. Zheng, X. Zhu, Q. Wei, W. Zhang and K. Chen (2011). "The role of polymorphisms in circadian pathway genes in breast tumorigenesis." Breast cancer research and treatment **127**(2): 531-540.
- Daniels, R. D., T. L. Kubale, J. H. Yiin, M. M. Dahm, T. R. Hales, D. Baris, S. H. Zahm, J. J. Beaumont, K. M. Waters and L. E. Pinkerton (2013). "Mortality and cancer incidence in a pooled cohort of US firefighters from San Francisco, Chicago and Philadelphia (1950–2009)." Occup Environ Med: oemed-2013-101662.
- DARES (2013). Dares Analyses. Les risques professionnels en 2010 : de fortes différences d'exposition selon les secteurs., Ministère du Travail.
- DARES (2014). "Le travail de nuit en 2012 essentiellement dans le tertiaire." Dares Analyses - Publication de la Direction de l'Animation de la Recherche, des Etudes et des Statistiques. **62**: 1-8.
- De Marzo, A. M., V. L. Marchi, J. I. Epstein and W. G. Nelson (1999). "Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis." The American journal of pathology **155**(6): 1985-1992.
- De Marzo, A. M., Y. Nakai and W. G. Nelson (2007). Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Elsevier.
- De Nunzio, C., S. Albisinni, S. J. Freedland, L. Miano, L. Cindolo, E. F. Agrò, R. Autorino, M. De Sio, L. Schips and A. Tubaro (2013). Abdominal obesity as risk factor for prostate cancer diagnosis and high grade disease: a prospective multicenter Italian cohort study. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Elsevier.
- DeMarzo, A. M., W. G. Nelson, W. B. Isaacs and J. I. Epstein (2003). "Pathological and molecular aspects of prostate cancer." The Lancet **361**(9361): 955-964.
- Diamanti-Kandarakis, E., J.-P. Bourguignon, L. C. Giudice, R. Hauser, G. S. Prins, A. M. Soto, R. T. Zoeller and A. C. Gore (2009). "Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement." Endocrine reviews **30**(4): 293-342.
- Dickerman, B. A., S. C. Markt, M. Koskenvuo, C. Hublin, E. Pukkala, L. A. Mucci and J. Kaprio (2016). "Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins." Cancer Causes Control **27**(11): 1361-1370.

- Dickerman, B. A., S. C. Markt, M. Koskenvuo, E. Pukkala, L. A. Mucci and J. Kaprio (2016). "Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins." Cancer Causes Control **27**(9): 1049-1058.
- Discacciati, A., N. Orsini and A. Wolk (2012). "Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose–response meta-analysis of prospective studies." Annals of oncology **23**(7): 1665-1671.
- Du, J. and R. Xu (2012). "RORalpha, a potential tumor suppressor and therapeutic target of breast cancer." Int J Mol Sci **13**(12): 15755-15766.
- Eaton, N., G. Reeves, P. Appleby and T. Key (1999). "Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies." British journal of cancer **80**(7): 930.
- Egevad, L., T. Granfors, L. Karlberg, A. Bergh and P. Stattin (2002). "Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer." BJU international **89**(6): 538-542.
- Ercolani, L., A. Ferrari, C. De Mei, C. Parodi, M. Wade and B. Grimaldi (2015). "Circadian clock: Time for novel anticancer strategies?" Pharmacol Res **100**: 288-295.
- Erren, T. C. (2010). "Shift work, cancer and "white-box" epidemiology: Association and causation." Epidemiol Perspect Innov **7**: 11.
- Erren, T. C. (2013). "Shift work and cancer research: can chronotype predict susceptibility in night-shift and rotating-shift workers?" Occup Environ Med **70**(4): 283-284.
- Erren, T. C. and P. Morfeld (2013). "Shift work and cancer research: a thought experiment into a potential chronobiological fallacy of past and perspectives for future epidemiological studies." Neuro Endocrinol Lett **34**(4): 282-286.
- Erren, T. C., H. G. Pape, R. J. Reiter and C. Piekarski (2008). "Chronodisruption and cancer." Naturwissenschaften **95**(5): 367-382.
- Erren, T. C. and R. J. Reiter (2009). "Defining chronodisruption." J Pineal Res **46**(3): 245-247.
- Erren, T. C. and R. J. Reiter (2013). "Revisiting chronodisruption: when the physiological nexus between internal and external times splits in humans." Naturwissenschaften **100**(4): 291-298.
- Evangelou, M., A. Rendon, W. H. Ouwehand, L. Wernisch and F. Dudbridge (2012). "Comparison of methods for competitive tests of pathway analysis." PLoS One **7**(7): e41018.
- EWCS (2015). First Findings: Sixth European Working Conditions Survey: Résumé, Publications Office.

- Ferrante, A., D. Gellerman, A. Ay, K. P. Woods, A. M. Filipowicz, K. Jain, N. Bearden and K. K. Ingram (2015). "Diurnal Preference Predicts Phase Differences in Expression of Human Peripheral Circadian Clock Genes." J Circadian Rhythms **13**: 4.
- Filipski, E., F. Delaunay, V. M. King, M.-W. Wu, B. Claustrat, A. Gréchez-Cassiau, C. Guettier, M. H. Hastings and L. Francis (2004). "Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice." Cancer research **64**(21): 7879-7885.
- Filipski, E., P. F. Innominato, M. Wu, X.-M. Li, S. Iacobelli, L.-J. Xian and F. Lévi (2005). "Effects of light and food schedules on liver and tumor molecular clocks in mice." Journal of the National Cancer Institute **97**(7): 507-517.
- Filipski, E. and F. Lévi (2009). "Circadian disruption in experimental cancer processes." Integrative Cancer Therapies **8**(4): 298-302.
- Fonnes, S., A. M. Donatsky and I. Gogenur (2015). "Expression of core clock genes in colorectal tumour cells compared with normal mucosa: a systematic review of clinical trials." Colorectal Dis **17**(4): 290-297.
- Foster, R. G. and L. Kreitzman (2014). "The rhythms of life: what your body clock means to you!" Exp Physiol **99**(4): 599-606.
- Fritschi, L., D. Glass, J. Heyworth, K. Aronson, J. Girschik, T. Boyle, A. Grundy and T. Erren (2011). "Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer." Medical hypotheses **77**(3): 430-436.
- Fritschi, L., D. C. Glass, J. S. Heyworth, K. Aronson, J. Girschik, T. Boyle, A. Grundy and T. C. Erren (2011). "Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer." Med Hypotheses **77**(3): 430-436.
- Fu, A., D. Leaderer, T. Zheng, A. E. Hoffman, R. G. Stevens and Y. Zhu (2012). "Genetic and epigenetic associations of circadian gene TIMELESS and breast cancer risk." Mol Carcinog **51**(12): 923-929.
- Fu, L. and C. C. Lee (2003). "The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor." Nat Rev Cancer **3**(5): 350-361.
- Fu, L. and C. C. Lee (2003). "The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor." Nature Reviews Cancer **3**(5): 350-361.
- Fu, L., H. Pelicano, J. Liu, P. Huang and C. Lee (2002). "The circadian gene Period2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo." Cell **111**(1): 41-50.

- Gadbois, C. and Y. Queinnec (1984). "Travail de nuit, rythmes circadiens et régulation des activités." Le travail humain **47**(3): 195-225.
- Gan, Y., L. Li, L. Zhang, S. Yan, C. Gao, S. Hu, Y. Qiao, S. Tang, C. Wang and Z. Lu (2018). "Association between shift work and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies." Carcinogenesis **39**(2): 87-97.
- Gapstur, S. M., W. R. Diver, V. L. Stevens, B. D. Carter, L. R. Teras and E. J. Jacobs (2014). "Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer." Am J Prev Med **46**(3 Suppl 1): S26-33.
- Garde, A. H., J. Hansen, H. A. Kolstad, A. D. Larsen and Å. M. Hansen (2016). "How do different definitions of night shift affect the exposure assessment of night work?" Chronobiology international **33**(6): 595-598.
- Gauger, M. A. and A. Sancar (2005). "Cryptochrome, circadian cycle, cell cycle checkpoints, and cancer." Cancer research **65**(15): 6828-6834.
- Gery, S. and H. Koeffler (2007). The role of circadian regulation in cancer. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Gery, S., N. Komatsu, L. Baldjyan, A. Yu, D. Koo and H. P. Koeffler (2006). "The circadian gene *per1* plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells." Molecular cell **22**(3): 375-382.
- Gery, S., N. Komatsu, L. Baldjyan, A. Yu, D. Koo and H. P. Koeffler (2006). "The circadian gene *per1* plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells." Mol Cell **22**(3): 375-382.
- Gery, S., R. Virk, K. Chumakov, A. Yu and H. Koeffler (2007). "The clock gene *Per2* links the circadian system to the estrogen receptor." Oncogene **26**(57): 7916.
- Giovannucci, E. (1999). Nutritional factors in human cancers. Advances in Nutrition and Cancer **2**, Springer: 29-42.
- Golden, R. and R. Kimbrough (2009). "Weight of evidence evaluation of potential human cancer risks from exposure to polychlorinated biphenyls: an update based on studies published since 2003." Critical reviews in toxicology **39**(4): 299-331.
- Goldgar, D. E., D. F. Easton, L. A. Cannon-Albright and M. H. Skolnick (1994). "Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands." J Natl Cancer Inst **86**(21): 1600-1608.

- Griffett, K. and T. P. Burris (2013). "The mammalian clock and chronopharmacology." Bioorganic & medicinal chemistry letters **23**(7): 1929-1934.
- Gronfier, C. (2009). "Physiology of the endogenous circadian clock: From clock genes to clinical applications." Médecine du Sommeil **6**(1): 3-11.
- Grosclaude, P., A. Belot, L. Daubisse Marliac, L. Remontet, N. Leone, N. Bossard, M. Velten and L. r. Francim (2015). "Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011." Prog Urol **25**(9): 536-542.
- Grosclaude, P., A. Belot, L. D. Marliac, L. Remontet, N. Leone, N. Bossard and M. Velten (2015). "Le cancer de la prostate, évolution de l'incidence et de la mortalité en France entre 1980 et 2011." Progrès en urologie **25**(9): 536-542.
- Gross, J. V. and L. Fritschi (2017). "Complementing the Social Jet Lag by considering pristine internal time." Chronobiol Int **34**(9): 1177-1179.
- Gross, J. V., L. Fritschi and T. C. Erren (2017). "Hypothesis: A perfect day conveys internal time." Med Hypotheses **101**: 85-89.
- Grundy, A., J. M. Schuetz, A. S. Lai, R. Janoo-Gilani, S. Leach, I. Burstyn, H. Richardson, A. Brooks-Wilson, J. J. Spinelli and K. J. Aronson (2013). "Shift work, circadian gene variants and risk of breast cancer." Cancer epidemiology **37**(5): 606-612.
- Gu, D., S. Li, S. Ben, M. Du, H. Chu, Z. Zhang, M. Wang, Z. F. Zhang and J. Chen (2018). "Circadian clock pathway genes associated with colorectal cancer risk and prognosis." Arch Toxicol **92**(8): 2681-2689.
- Gu, F., H. Zhang, P. L. Hyland, S. Berndt, S. M. Gapstur, W. Wheeler, T. Ellipse Consortium, C. I. Amos, S. Bezieau, H. Bickeboller, H. Brenner, P. Brennan, J. Chang-Claude, D. V. Conti, J. A. Doherty, S. B. Gruber, T. A. Harrison, R. B. Hayes, M. Hoffmeister, R. S. Houlston, R. J. Hung, M. A. Jenkins, P. Kraft, K. Lawrenson, J. McKay, S. Markt, L. Mucci, C. M. Phelan, C. Qu, A. Risch, M. A. Rossing, H. E. Wichmann, J. Shi, E. Schernhammer, K. Yu, M. T. Landi and N. E. Caporaso (2017). "Inherited variation in circadian rhythm genes and risks of prostate cancer and three other cancer sites in combined cancer consortia." Int J Cancer **141**(9): 1794-1802.
- Gurel, B., M. S. Lucia, I. M. Thompson, P. J. Goodman, C. M. Tangen, A. R. Kristal, H. L. Parnes, A. Hoque, S. M. Lippman and S. Sutcliffe (2014). "Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial." Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.

- Halberg, F. (1963). Circadian (about Twenty-four-hour) Rhythms in Experimental Medicine [Abridged], SAGE Publications.
- Hammar, N., A. Linnarsjö, L. Alfredsson, B.-G. Dammström, M. Johansson and H. Eliasch (2002). "Cancer incidence in airline and military pilots in Sweden 1961-1996." Aviation, space, and environmental medicine **73**(1): 2-7.
- Hammer, G. P., A. Auvinen, B. L. De Stavola, B. Grajewski, M. Gundestrup, T. Haldorsen, N. Hammar, S. Lagorio, A. Linnarsjö and L. Pinkerton (2014). "Mortality from cancer and other causes in commercial airline crews: a joint analysis of cohorts from 10 countries." Occupational and environmental medicine: oemed-2013-101395.
- Hammer, G. P., A. Auvinen, B. L. De Stavola, B. Grajewski, M. Gundestrup, T. Haldorsen, N. Hammar, S. Lagorio, A. Linnarsjö, L. Pinkerton, E. Pukkala, V. Rafnsson, I. dos-Santos-Silva, H. H. Storm, T. E. Strand, A. Tzonou, H. Zeeb and M. Blettner (2014). "Mortality from cancer and other causes in commercial airline crews: a joint analysis of cohorts from 10 countries." Occup Environ Med **71**(5): 313-322.
- Hammer, G. P., K. Emrich, M. Nasterlack, M. Blettner and M. Yong (2015). "Shift Work and Prostate Cancer Incidence in Industrial Workers: A Historical Cohort Study in a German Chemical Company." Dtsch Arztebl Int **112**(27-28): 463-470.
- Hansen, J. and C. F. Lassen (2012). "Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military." Occup Environ Med **69**(8): 551-556.
- Hardell, L., S. O. Andersson, M. Carlberg, L. Bohr, B. van Bavel, G. Lindstrom, H. Bjornfoth and C. Ginman (2006). "Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer." J Occup Environ Med **48**(7): 700-707.
- Harding, J. L., J. E. Shaw, K. J. Anstey, R. Adams, B. Balkau, S. L. Brennan-Olsen, T. Briffa, T. M. Davis, W. A. Davis, A. Dobson, L. Flicker, G. Giles, J. Grant, R. Huxley, M. Knuiman, M. Luszcz, R. J. MacInnis, P. Mitchell, J. A. Pasco, C. Reid, D. Simmons, L. Simons, A. Tonkin, M. Woodward, A. Peeters and D. J. Magliano (2015). "Comparison of anthropometric measures as predictors of cancer incidence: A pooled collaborative analysis of 11 Australian cohorts." Int J Cancer **137**(7): 1699-1708.
- Harma, M., A. Koskinen, A. Ropponen, S. Puttonen, K. Karhula, J. Vahtera and M. Kivimaki (2017). "Validity of self-reported exposure to shift work." Occup Environ Med **74**(3): 228-230.

- Hasakova, K., M. Vician, R. Reis, M. Zeman and I. Herichova (2018). "Expression of clock genes cry1 and cry2 in human colorectal cancer and tumor adjacent tissues correlates with location of tumor differently." Neoplasma.
- Haus, E. L. and M. H. Smolensky (2013). "Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation." Sleep medicine reviews **17**(4): 273-284.
- Hayes, R. B., R. G. Ziegler, G. Gridley, C. Swanson, R. S. Greenberg, G. M. Swanson, J. B. Schoenberg, D. T. Silverman, L. M. Brown and L. M. Pottern (1999). "Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States." Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers **8**(1): 25-34.
- He, C., S. T. Anand, M. H. Ebell, J. E. Vena and S. W. Robb (2015). "Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis." International archives of occupational and environmental health **88**(5): 533-547.
- Hess-Wilson, J. and K. Knudsen (2006). "Endocrine disrupting compounds and prostate cancer." Cancer letters **241**(1): 1-12.
- Hida, A., S. Kitamura, Y. Katayose, M. Kato, H. Ono, H. Kadotani, M. Uchiyama, T. Ebisawa, Y. Inoue, Y. Kamei, M. Okawa, K. Takahashi and K. Mishima (2014). "Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder." Sci Rep **4**: 6309.
- Hoffman, A. E., C. H. Yi, T. Zheng, R. G. Stevens, D. Leaderer, Y. Zhang, T. R. Holford, J. Hansen, J. Paulson and Y. Zhu (2010). "CLOCK in breast tumorigenesis: genetic, epigenetic, and transcriptional profiling analyses." Cancer Res **70**(4): 1459-1468.
- Hoffman, A. E., T. Zheng, Y. Ba and Y. Zhu (2008). "The circadian gene NPAS2, a putative tumor suppressor, is involved in DNA damage response." Mol Cancer Res **6**(9): 1461-1468.
- Hoffman, A. E., T. Zheng, Y. Ba and Y. Zhu (2008). "The circadian gene NPAS2, a putative tumor suppressor, is involved in DNA damage response." Molecular Cancer Research **6**(9): 1461-1468.
- Hoffman, A. E., T. Zheng, R. G. Stevens, Y. Ba, Y. Zhang, D. Leaderer, C. Yi, T. R. Holford and Y. Zhu (2009). "Clock-cancer connection in non-Hodgkin's lymphoma: a genetic association study and pathway analysis of the circadian gene cryptochrome 2." Cancer Res **69**(8): 3605-3613.

- Hoffman, A. E., T. Zheng, C. H. Yi, R. G. Stevens, Y. Ba, Y. Zhang, D. Leaderer, T. Holford, J. Hansen and Y. Zhu (2010). "The core circadian gene Cryptochrome 2 influences breast cancer risk, possibly by mediating hormone signaling." Cancer Prev Res (Phila) **3**(4): 539-548.
- Hormones, E. and P. C. C. Group (2008). "Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies." JNCI: Journal of the National Cancer Institute **100**(3): 170-183.
- Horne, J. A. and O. Ostberg (1976). "A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms." Int J Chronobiol **4**(2): 97-110.
- Hsing, A. W. (1996). *Hormones and prostate cancer: where do we go from here?*, Citeseer.
- Hsing, A. W. and A. P. Chokkalingam (2006). "Prostate cancer epidemiology." Front Biosci **11**(5): 1388-1413.
- Hsing, A. W., L. W. Chu and F. Z. Stanczyk (2008). "Androgen and prostate cancer: is the hypothesis dead?" Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers **17**(10): 2525-2530.
- Hsing, A. W. and S. S. Devesa (2001). "Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest." Epidemiol. Rev **23**(3): 13.
- Hsing, A. W. and S. S. Devesa (2001). "Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest?" Epidemiologic reviews **23**(1): 3-13.
- Hsing, A. W., L. C. Sakoda and S. C. Chua (2007). "Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer." The American journal of clinical nutrition **86**(3): 843S-857S.
- Hsu, C. M., S. F. Lin, C. T. Lu, P. M. Lin and M. Y. Yang (2012). "Altered expression of circadian clock genes in head and neck squamous cell carcinoma." Tumour Biol **33**(1): 149-155.
- Hu, Y., A. Shmygelska, D. Tran, N. Eriksson, J. Y. Tung and D. A. Hinds (2016). "GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person." Nat Commun **7**: 10448.
- Hua, H., Y. Wang, C. Wan, Y. Liu, B. Zhu, C. Yang, X. Wang, Z. Wang, G. Cornelissen–Guillaume and F. Halberg (2006). "Circadian gene mPer2 overexpression induces cancer cell apoptosis." Cancer science **97**(7): 589-596.
- Ijaz, S., J. Verbeek, A. Seidler, M. L. Lindbohm, A. Ojajarvi, N. Orsini, G. Costa and K. Neuvonen (2013). "Night-shift work and breast cancer--a systematic review and meta-analysis." Scand J Work Environ Health **39**(5): 431-447.
- INCA (2017). *Les cancers en France, édition 2017. Collection Les Données*, Institut National du Cancer.

INRS (2018). Le travail de nuit et le travail posté : Quels effets ? Quelle prévention ?

Jenster, G. (1999). "The role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer." Semin Oncol **26**(4): 407-421.

Jia, L., M. S. Soengas and Y. Sun (2009). "ROC1/RBX1 E3 ubiquitin ligase silencing suppresses tumor cell growth via sequential induction of G2-M arrest, apoptosis, and senescence." Cancer Res **69**(12): 4974-4982.

Jia, L. and Y. Sun (2011). "SCF E3 ubiquitin ligases as anticancer targets." Curr Cancer Drug Targets **11**(3): 347-356.

Jia, Y., Y. Lu, K. Wu, Q. Lin, W. Shen, M. Zhu, S. Huang and J. Chen (2013). "Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies." Cancer Epidemiol **37**(3): 197-206.

Jiang, W., S. Zhao, X. Jiang, E. Zhang, G. Hu, B. Hu, P. Zheng, J. Xiao, Z. Lu, Y. Lu, J. Ni, C. Chen, X. Wang, L. Yang and R. Wan (2016). "The circadian clock gene Bmal1 acts as a potential anti-oncogene in pancreatic cancer by activating the p53 tumor suppressor pathway." Cancer Lett **371**(2): 314-325.

Jim, H. S., H. Y. Lin, J. P. Tyrer, K. Lawrenson, J. Dennis, G. Chornokur, Z. Chen, A. Y. Chen, J. Permut-Wey, K. K. Aben, H. Anton-Culver, N. Antonenkova, F. Bruinsma, E. V. Bandera, Y. T. Bean, M. W. Beckmann, M. Bisogna, L. Bjorge, N. Bogdanova, L. A. Brinton, A. Brooks-Wilson, C. H. Bunker, R. Butzow, I. G. Campbell, K. Carty, J. Chang-Claude, L. S. Cook, D. W. Cramer, J. M. Cunningham, C. Cybulski, A. Dansonka-Mieszkowska, A. du Bois, E. Despierre, W. Sieh, J. A. Doherty, T. Dork, M. Durst, D. F. Easton, D. M. Eccles, R. P. Edwards, A. B. Ekici, P. A. Fasching, B. L. Fridley, Y. T. Gao, A. Gentry-Maharaj, G. G. Giles, R. Glasspool, M. T. Goodman, J. Gronwald, P. Harter, H. N. Hasmad, A. Hein, F. Heitz, M. A. Hildebrandt, P. Hillemanns, C. K. Hogdall, E. Hogdall, S. Hosono, E. S. Iversen, A. Jakubowska, A. Jensen, B. T. Ji, B. Y. Karlan, M. Kellar, L. A. Kiemeny, C. Krakstad, S. K. Kjaer, J. Kupryjanczyk, R. A. Vierkant, D. Lambrechts, S. Lambrechts, N. D. Le, A. W. Lee, S. Lele, A. Leminen, J. Lester, D. A. Levine, D. Liang, B. K. Lim, J. Lissowska, K. Lu, J. Lubinski, L. Lundvall, L. F. Massuger, K. Matsuo, V. McGuire, J. R. McLaughlin, I. McNeish, U. Menon, R. L. Milne, F. Modugno, L. Thomsen, K. B. Moysich, R. B. Ness, H. Nevanlinna, U. Eilber, K. Odunsi, S. H. Olson, I. Orlow, S. Orsulic, R. Palmieri Weber, J. Paul, C. L. Pearce, T. Pejovic, L. M. Pelttari, M. C. Pike, E. M. Poole, E. Schernhammer, H. A. Risch, B. Rosen, M. A. Rossing, J. H. Rothstein, A. Rudolph, I. B. Runnebaum, I. K. Rzepecka, H. B. Salvesen, I. Schwaab, X. O. Shu, Y. B. Shvetsov, N.

- Siddiqui, H. Song, M. C. Southey, B. Spiewankiewicz, L. Sucheston-Campbell, S. H. Teo, K. L. Terry, P. J. Thompson, I. L. Tangen, S. S. Tworoger, A. M. van Altena, I. Vergote, C. S. Walsh, S. Wang-Gohrke, N. Wentzensen, A. S. Whittemore, K. G. Wicklund, L. R. Wilkens, A. H. Wu, X. Wu, Y. L. Woo, H. Yang, W. Zheng, A. Ziogas, E. Amankwah, A. Berchuck, J. M. Schildkraut, L. E. Kelemen, S. J. Ramus, A. N. Monteiro, E. L. Goode, S. A. Narod, S. A. Gayther, P. D. Pharoah, T. A. Sellers and C. M. Phelan (2015). "Common Genetic Variation in Circadian Rhythm Genes and Risk of Epithelial Ovarian Cancer (EOC)." J Genet Genome Res **2**(2).
- Johns, L. and R. Houlston (2003). "A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk." BJU international **91**(9): 789-794.
- Kakizaki, M., K. Inoue, S. Kuriyama, T. Sone, K. Matsuda-Ohmori, N. Nakaya, S. Fukudo and I. Tsuji (2008). "Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study." Br J Cancer **99**(1): 176-178.
- Kamdar, B. B., A. I. Tergas, F. J. Mateen, N. H. Bhayani and J. Oh (2013). "Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis." Breast cancer research and treatment **138**(1): 291-301.
- Kantermann, T., H. Sung and H. J. Burgess (2015). "Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the Dim Light Melatonin Onset." J Biol Rhythms **30**(5): 449-453.
- Karantanos, T., G. Theodoropoulos, D. Pektasides and M. Gazouli (2014). "Clock genes: their role in colorectal cancer." World Journal of Gastroenterology: WJG **20**(8): 1986.
- Katzenberg, D., T. Young, L. Finn, L. Lin, D. P. King, J. S. Takahashi and E. Mignot (1998). "A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference." Sleep **21**(6): 569-576.
- Kelleher, F. C., A. Rao and A. Maguire (2014). "Circadian molecular clocks and cancer." Cancer Lett **342**(1): 9-18.
- Keller-Byrne, J. E., S. A. Khuder and E. A. Schaub (1997). "Meta-analyses of prostate cancer and farming." American journal of industrial medicine **31**(5): 580-586.
- Kettner, N. M., C. A. Katchy and L. Fu (2014). "Circadian gene variants in cancer." Annals of medicine **46**(4): 208-220.
- Knutson, K. L. and M. von Schantz (2018). "Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort." Chronobiology international: 1-9.
- Ko, C. H. and J. S. Takahashi (2006). "Molecular components of the mammalian circadian clock." Human molecular genetics **15**(suppl_2): R271-R277.

- Kogevinas, M., A. Espinosa, A. Castelló, I. Gómez-Acebo, M. Guevara, V. Martin, P. Amiano, J. Alguacil, R. Peiro and V. Moreno (2018). "Effect of mistimed eating patterns on breast and prostate cancer risk (MCC-Spain Study)." International journal of cancer.
- Kogi, K. (1996). "Improving shift workers' health and tolerance to shiftwork: recent advances." Applied Ergonomics **27**(1): 5-8.
- Kolonel, L., M. Hinds and J. Hankin (1980). "Cancer patterns among migrant and native-born Japanese in Hawaii in relation to smoking, drinking, and dietary habits." Genetics and environmental factors in experimental and human cancer: 327-340.
- Kolonel, L. N. (2001). "Fat, meat, and prostate cancer." Epidemiologic reviews **23**(1): 72-81.
- Kolonel, L. N., J. Hankin, J. Lee, S. Chu, A. Nomura and M. W. Hinds (1981). "Nutrient intakes in relation to cancer incidence in Hawaii." British journal of cancer **44**(3): 332.
- Kolonel, L. N., J. H. Hankin and A. M. Nomura (1986). "Multiethnic studies of diet, nutrition and cancer in Hawaii." Diet, nutrition, and cancer: 29-40.
- Kolonel, L. N., A. M. Nomura and R. V. Cooney (1999). "Dietary fat and prostate cancer: current status." Journal of the National Cancer Institute **91**(5): 414-428.
- Kondratov, R. V., V. Y. Gorbacheva and M. P. Antoch (2007). "The role of mammalian circadian proteins in normal physiology and genotoxic stress responses." Curr Top Dev Biol **78**: 173-216.
- Krstev, S., D. Baris, P. A. Stewart, R. B. Hayes, A. Blair and M. Dosemeci (1998). "Risk for prostate cancer by occupation and industry: A 24-state death certificate study." American journal of industrial medicine **34**(5): 413-420.
- Krugluger, W., A. Brandstaetter, E. Kallay, J. Schueller, E. Krexner, S. Kriwanek, E. Bonner and H. S. Cross (2007). "Regulation of genes of the circadian clock in human colon cancer: reduced period-1 and dihydropyrimidine dehydrogenase transcription correlates in high-grade tumors." Cancer Res **67**(16): 7917-7922.
- Kubo, T., I. Oyama, T. Nakamura, M. Kunimoto, K. Kadowaki, H. Otomo, Y. Fujino, N. Fujimoto, T. Matsumoto and S. Matsuda (2011). "Industry-based retrospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers." Int J Urol **18**(3): 206-211.
- Kubo, T., K. Ozasa, K. Mikami, K. Wakai, Y. Fujino, Y. Watanabe, T. Miki, M. Nakao, K. Hayashi, K. Suzuki, M. Mori, M. Washio, F. Sakauchi, Y. Ito, T. Yoshimura and A. Tamakoshi (2006). "Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study." Am J Epidemiol **164**(6): 549-555.

- Lahti, T. A., T. Partonen, P. Kyrrönen, T. Kauppinen and E. Pukkala (2008). "Night-time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma." International Journal of Cancer **123**(9): 2148-2151.
- Lamont, E. W., F. O. James, D. B. Boivin and N. Cermakian (2007). "From circadian clock gene expression to pathologies." Sleep Med **8**(6): 547-556.
- Lee, C. C. (2006). "Tumor suppression by the mammalian Period genes." Cancer Causes & Control **17**(4): 525-530.
- Lee, I.-M., H. D. Sesso, J.-J. Chen and R. S. Paffenbarger Jr (2001). "Does physical activity play a role in the prevention of prostate cancer?" Epidemiologic reviews **23**(1): 132.
- Lee, S., L. A. Donehower, A. J. Herron, D. D. Moore and L. Fu (2010). "Disrupting circadian homeostasis of sympathetic signaling promotes tumor development in mice." PLoS One **5**(6): e10995.
- Lee, Y. S., C. C. Hsu, S. F. Weng, H. J. Lin, J. J. Wang, S. B. Su, C. C. Huang and H. R. Guo (2015). "Cancer Incidence in Physicians: A Taiwan National Population-based Cohort Study." Medicine (Baltimore) **94**(47): e2079.
- Leitzmann, M. F., M. J. Stampfer, J. Ma, J. M. Chan, G. A. Colditz, W. C. Willett and E. Giovannucci (2002). "Aspirin use in relation to risk of prostate cancer." Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers **11**(10): 1108-1111.
- Lengyel, Z., C. Lovig, S. Kommedal, R. Keszthelyi, G. Szekeres, Z. Battyani, V. Csernus and A. D. Nagy (2013). "Altered expression patterns of clock gene mRNAs and clock proteins in human skin tumors." Tumour Biol **34**(2): 811-819.
- Li, J., K. Humphreys, T. Heikkinen, K. Aittomäki, C. Blomqvist, P. D. Pharoah, A. M. Dunning, S. Ahmed, M. J. Hooning and J. W. Martens (2011). "A combined analysis of genome-wide association studies in breast cancer." Breast cancer research and treatment **126**(3): 717-727.
- Li, J., K. Humphreys, T. Heikkinen, K. Aittomaki, C. Blomqvist, P. D. Pharoah, A. M. Dunning, S. Ahmed, M. J. Hooning, J. W. Martens, A. M. van den Ouweland, L. Alfredsson, A. Palotie, L. Peltonen-Palotie, A. Irwanto, H. Q. Low, G. H. Teoh, A. Thalamuthu, D. F. Easton, H. Nevanlinna, J. Liu, K. Czene and P. Hall (2011). "A combined analysis of genome-wide association studies in breast cancer." Breast Cancer Res Treat **126**(3): 717-727.
- Lichtenstein, P., N. V. Holm, P. K. Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe and K. Hemminki (2000). "Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland." New England journal of medicine **343**(2): 78-85.

- Lie, J. A., H. Kjuus, S. Zienolddiny, A. Haugen, R. G. Stevens and K. Kjaerheim (2011). "Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics." Am J Epidemiol **173**(11): 1272-1279.
- Lin, D. W., L. M. FitzGerald, R. Fu, E. M. Kwon, S. L. Zheng, S. Kolb, F. Wiklund, P. Stattin, W. B. Isaacs, J. Xu, E. A. Ostrander, Z. Feng, H. Gronberg and J. L. Stanford (2011). "Genetic variants in the LEPR, CRY1, RNASEL, IL4, and ARVCF genes are prognostic markers of prostate cancer-specific mortality." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **20**(9): 1928-1936.
- MacInnis, R. J. and D. R. English (2006). "Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis." Cancer causes & control **17**(8): 989-1003.
- Mahajan, R., A. Blair, C. F. Lynch, P. Schroeder, J. A. Hoppin, D. P. Sandler and M. C. Alavanja (2006). "Fonofos exposure and cancer incidence in the agricultural health study." Environmental health perspectives **114**(12): 1838.
- Mahajan, R., M. R. Bonner, J. A. Hoppin and M. C. Alavanja (2006). "Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study." Environmental Health Perspectives **114**(8): 1205.
- Mancio, J., C. Leal, M. Ferreira, P. Norton and N. Lunet (2018). "Does the association of prostate cancer with night-shift work differ according to rotating vs. fixed schedule? A systematic review and meta-analysis." Prostate cancer and prostatic diseases.
- Mao, L., R. T. Dauchy, D. E. Blask, L. M. Slakey, S. Xiang, L. Yuan, E. M. Dauchy, B. Shan, G. C. Brainard, J. P. Hanifin, T. Frasch, T. T. Duplessis and S. M. Hill (2012). "Circadian gating of epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells via melatonin-regulation of GSK3beta." Mol Endocrinol **26**(11): 1808-1820.
- Markt, S. C., E. E. Flynn-Evans, U. A. Valdimarsdottir, L. G. Sigurdardottir, R. M. Tamimi, J. L. Batista, S. Haneuse, S. W. Lockley, M. Stampfer, K. M. Wilson, C. A. Czeisler, J. R. Rider and L. A. Mucci (2015). "Sleep Duration and Disruption and Prostate Cancer Risk: a 23-Year Prospective Study." Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention **25**(2): 302-308.
- Markt, S. C., A. Grotta, O. Nyren, H. O. Adami, L. A. Mucci, U. A. Valdimarsdottir, P. Stattin, R. Bellocco and Y. T. Lagerros (2015). "Insufficient Sleep and Risk of Prostate Cancer in a Large Swedish Cohort." Sleep **38**(9): 1405-1410.
- Markt, S. C., U. A. Valdimarsdottir, I. M. Shui, L. G. Sigurdardottir, J. R. Rider, R. M. Tamimi, J. L. Batista, S. Haneuse, E. Flynn-Evans, S. W. Lockley, C. A. Czeisler, M. J. Stampfer, L. Launer, T.

- Harris, A. V. Smith, V. Gudnason, S. Lindstrom, P. Kraft and L. A. Mucci (2015). "Circadian clock genes and risk of fatal prostate cancer." Cancer Causes Control **26**(1): 25-33.
- Marshall, J. R. (2012). "Diet and prostate cancer prevention." World journal of urology **30**(2): 157-165.
- Matsuo, T., S. Yamaguchi, S. Mitsui, A. Emi, F. Shimoda and H. Okamura (2003). "Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo." Science **302**(5643): 255-259.
- Mazzoccoli, G., A. Panza, M. R. Valvano, O. Palumbo, M. Carella, V. Pazienza, G. Biscaglia, F. Tavano, P. Di Sebastiano, A. Andriulli and A. Piepoli (2011). "Clock gene expression levels and relationship with clinical and pathological features in colorectal cancer patients." Chronobiol Int **28**(10): 841-851.
- Megdal, S. P., C. H. Kroenke, F. Laden, E. Pukkala and E. S. Schernhammer (2005). "Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis." European Journal of Cancer **41**(13): 2023-2032.
- Mendoza, J. (2007). "Circadian clocks: setting time by food." J Neuroendocrinol **19**(2): 127-137.
- Menegaux, F., T. Truong, A. Anger, E. Cordina-Duverger, F. Lamkarkach, P. Arveux, P. Kerbrat, J. Fevotte and P. Guénel (2013). "Night work and breast cancer: A population-based case-control study in France (the CECILE study)." International Journal of Cancer **132**(4): 924-931.
- Merbitz-Zahradnik, T. and E. Wolf (2015). "How is the inner circadian clock controlled by interactive clock proteins?: Structural analysis of clock proteins elucidates their physiological role." FEBS Lett **589**(14): 1516-1529.
- Merikanto, I., T. Lahti, H. Puolijoki, M. Vanhala, M. Peltonen, T. Laatikainen, E. Vartiainen, V. Salomaa, E. Kronholm and T. Partonen (2013). "Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes." Chronobiology international **30**(4): 470-477.
- Mishima, K., T. Tozawa, K. Satoh, H. Saitoh and Y. Mishima (2005). "The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample." American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics **133**(1): 101-104.
- Mocellin, S., S. Tropea, C. Benna and C. R. Rossi (2018). "Circadian pathway genetic variation and cancer risk: evidence from genome-wide association studies." BMC medicine **16**(1): 20.

- Momma, T., H. Okayama, M. Saitou, H. Sugeno, N. Yoshimoto, Y. Takebayashi, S. Ohki and S. Takenoshita (2017). "Expression of circadian clock genes in human colorectal adenoma and carcinoma." Oncol Lett **14**(5): 5319-5325.
- Monsees, G. M., P. Kraft, S. E. Hankinson, D. J. Hunter and E. S. Schernhammer (2012). "Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shift workers." Int J Cancer **131**(11): 2547-2552.
- Mukhopadhyay, N. K., A. S. Ferdinand, L. Mukhopadhyay, B. Cinar, M. Lutchman, J. P. Richie, M. R. Freeman and B. C. Liu (2006). "Unraveling androgen receptor interactomes by an array-based method: discovery of proto-oncoprotein c-Rel as a negative regulator of androgen receptor." Exp Cell Res **312**(19): 3782-3795.
- Multigner, L., L. Brureau and P. Blanchet (2016). "Le cancer de la prostate aux Antilles françaises : état des lieux." Bull Epidemiol Hebd **39-40**: 730-735.
- Nadon, L., J. Siemiatycki, R. Dewar, D. Krewski and M. Gerin (1995). "Cancer risk due to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons." Am J Ind Med **28**(3): 303-324.
- Nelson, J. and R. E. Harris (2000). "Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study." Oncology reports **7**(1): 169-239.
- Norrish, A. E., L. R. Ferguson, M. G. Knize, J. S. Felton, S. J. Sharpe and R. T. Jackson (1999). "Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer." Journal of the National Cancer Institute **91**(23): 2038-2044.
- Norrish, A. E., R. T. Jackson and C. U. McRae (1998). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression." International journal of cancer **77**(4): 511-515.
- Nupponen, N. N., M. J. Wallén, D. Ponciano, C. M. Robbins, T. L. Tammela, R. L. Vessella, J. D. Carpten and T. Visakorpi (2004). "Mutational analysis of susceptibility genes RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, and MSR1 in sporadic prostate cancer." Genes, Chromosomes and Cancer **39**(2): 119-125.
- Ostrander, E. A. and J. L. Stanford (2000). "Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes." The American Journal of Human Genetics **67**(6): 1367-1375.
- Papantoniou, K., G. Castano-Vinyals, A. Espinosa, N. Aragones, B. Perez-Gomez, J. Burgos, I. Gomez-Acebo, J. Llorca, R. Peiro, J. J. Jimenez-Moleon, F. Arredondo, A. Tardon, M. Pollan and M. Kogevinas (2015). "Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study." Int J Cancer **137**(5): 1147-1157.

- Papantoniou, K., G. Castaño-Vinyals, A. Espinosa, N. Aragonés, B. Pérez-Gómez, J. Burgos, I. Gómez-Acebo, J. Llorca, R. Peiró and J. J. Jimenez-Moleón (2015). "Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study." International Journal of Cancer.
- Parent, M. E., M. El-Zein, M. C. Rousseau, J. Pintos and J. Siemiatycki (2012). "Night work and the risk of cancer among men." Am J Epidemiol **176**(9): 751-759.
- Pavageau, P. (2005). Au-delà des horaires, le poids du travail sur la santé des travailleurs postés: étude ergonomique auprès des personnels de surveillance des établissements pénitentiaires, Paris, CNAM.
- Pereira, D. S., S. Tufik, F. M. Louzada, A. A. Benedito-Silva, A. R. Lopez, N. A. Lemos, A. L. Korczak, V. D'Almeida and M. Pedrazzoli (2005). "Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it?" Sleep **28**(1): 29-32.
- Perez-Cornago, A., P. N. Appleby, T. Pischon, K. K. Tsilidis, A. Tjønneland, A. Olsen, K. Overvad, R. Kaaks, T. Kühn and H. Boeing (2017). "Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study." BMC medicine **15**(1): 115.
- Peyromaure, M., P. Beuzeboc, L. Salomon, P. Richaud, P. Coloby, B. Malavaud, X. Rebillard, P. Rischmann, A. Villers and M. Soulie (2010). "Le dépistage du cancer de la prostate en 2009: mise au point du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie." Progrès en urologie **20**(1): 17-23.
- Pienta, K. J. and P. S. Esper (1993). "Risk factors for prostate cancer." Annals of internal medicine **118**(10): 793-803.
- Pilie, P. G., V. N. Giri and K. A. Cooney (2016). "HOXB13 and other high penetrant genes for prostate cancer." Asian J Androl **18**(4): 530-532.
- Platz, E. A., S. Rohrmann, J. D. Pearson, M. M. Corrada, D. J. Watson, A. M. De Marzo, P. K. Landis, E. J. Metter and H. B. Carter (2005). "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of prostate cancer in the Baltimore Longitudinal Study of Aging." Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers **14**(2): 390-396.
- Poole, E. M., E. S. Schernhammer and S. S. Tworoger (2011). "Rotating night shift work and risk of ovarian cancer." Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention **20**(5): 934-938.

- Prins, G. S. (2008). "Endocrine disruptors and prostate cancer risk." Endocrine-Related Cancer **15**(3): 649-656.
- Prunier-Poulmaire, S., C. Gadbois and S. Volkoff (1998). "Combined effects of shift systems and work requirements on customs officers." Scandinavian journal of work, environment & health: 134-140.
- Pukkala, E., R. Aspholm, A. Auvinen, H. Eliasch, M. Gundestrup, T. Haldorsen, N. Hammar, J. Hrafnkelsson, P. Kyyrönen and A. Linnarsjö (2002). "Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study." Bmj **325**(7364): 567.
- Pukkala, E., R. Aspholm, A. Auvinen, H. Eliasch, M. Gundestrup, T. Haldorsen, N. Hammar, J. Hrafnkelsson, P. Kyyronen, A. Linnarsjo, V. Rafnsson, H. Storm and U. Tveten (2003). "Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study." Aviat Space Environ Med **74**(7): 699-706.
- Pukkala, E., M. Helminen, T. Haldorsen, N. Hammar, K. Kojo, A. Linnarsjo, V. Rafnsson, H. Tulinius, U. Tveten and A. Auvinen (2012). "Cancer incidence among Nordic airline cabin crew." Int J Cancer **131**(12): 2886-2897.
- Pukkala, E., J. I. Martinsen, E. Lynge, H. K. Gunnarsdottir, P. Sørensen, L. Tryggvadottir, E. Weiderpass and K. Kjaerheim (2009). "Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries." Acta Oncol **48**(5): 646-790.
- Pukkala, E., J. I. Martinsen, E. Weiderpass, K. Kjaerheim, E. Lynge, L. Tryggvadottir, P. Sørensen and P. A. Demers (2014). "Cancer incidence among firefighters: 45 years of follow-up in five Nordic countries." Occup Environ Med **71**(6): 398-404.
- Purcell, S., B. Neale, K. Todd-Brown, L. Thomas, M. A. Ferreira, D. Bender, J. Maller, P. Sklar, P. I. de Bakker, M. J. Daly and P. C. Sham (2007). "PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses." Am J Hum Genet **81**(3): 559-575.
- Rabstein, S., V. Harth, C. Justenhoven, B. Pesch, S. Plöttner, E. Heinze, A. Lotz, C. Baisch, M. Schiffermann, H. Brauch, U. Hamann, Y. Ko and T. Brüning (2014). "Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: results from the GENICA study." Chronobiol Int **31**(10): 1115-1122.
- Rabstein, S., V. Harth, C. Justenhoven, B. Pesch, S. Plöttner, E. Heinze, A. Lotz, C. Baisch, M. Schiffermann, H. Brauch, U. Hamann, Y. Ko, T. Brüning and G. Consortium (2014). "Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: Results from the GENICA study." Chronobiology International **31**(10): 1115-1122.

- Rafnsson, V., J. Hrafnkelsson and H. Tulinius (2000). "Incidence of cancer among commercial airline pilots." Occupational and environmental medicine **57**(3): 175-179.
- Rahman, H. P., J. Hofland and P. A. Foster (2016). "In touch with your feminine side: how oestrogen metabolism impacts prostate cancer." Endocr Relat Cancer **23**(6): R249-266.
- Rana, S. and S. Mahmood (2010). "Circadian rhythm and its role in malignancy." J Circadian Rhythms **8**: 3.
- Rao, D., H. Yu, Y. Bai, X. Zheng and L. Xie (2015). "Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis." Onco Targets Ther **8**: 2817-2826.
- Reddy, A. B. and J. S. O'Neill (2010). "Healthy clocks, healthy body, healthy mind." Trends in cell biology **20**(1): 36-44.
- Reinberg, A., A. Bicakova-Rocher, J. Nougier, A. Gorceix, M. Mechkouri, Y. Touitou and I. Ashkenazi (1997). "Circadian rhythm period in reaction time to light signals: difference between right-and left-hand side." Cognitive brain research **6**(2): 135-140.
- Reinberg, A., M. Riedel, E. Brousse, N. L. Floc'h, R. Clarisse, B. Mauvieux, Y. Touitou, M. H. Smolensky, M. Marlot and S. Berrez (2013). "Circadian Time Organization of Professional Firemen: Desynchronization—Tau Differing from 24.0 Hours—Documented by Longitudinal Self-assessment of 16 Variables." Chronobiology international **30**(8): 1050-1065.
- Reinberg, A., M. H. Smolensky, M. Riedel, Y. Touitou, N. L. Floc'h, R. Clarisse, M. Marlot, S. Berrez, D. Pelisse and B. Mauvieux (2015). "Chronobiologic perspectives of black time— Accident risk is greatest at night: An opinion paper." Chronobiology international **32**(7): 1005-1018.
- Reinberg, A. and Y. Touitou (1996). "Synchronization and dyschronism of human circadian rhythms." Pathologie-biologie **44**(6): 487-495.
- Relles, D., J. Sendekci, G. Chipitsyna, T. Hyslop, C. J. Yeo and H. A. Arafat (2013). "Circadian gene expression and clinicopathologic correlates in pancreatic cancer." J Gastrointest Surg **17**(3): 443-450.
- Rennert, H., C. M. Zeigler-Johnson, K. Addya, M. J. Finley, A. H. Walker, E. Spangler, D. G. Leonard, A. Wein, S. B. Malkowicz and T. R. Rebbeck (2005). "Association of susceptibility alleles in ELAC2/HPC2, RNASEL/HPC1, and MSR1 with prostate cancer severity in European American and African American men." Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers **14**(4): 949-957.

- Reppert, S. M. and D. R. Weaver (2002). "Coordination of circadian timing in mammals." Nature **418**(6901): 935-941.
- Ritchie, J. M., S. L. Vial, L. J. Fuortes, H. Guo, V. E. Reedy and E. M. Smith (2003). "Organochlorines and risk of prostate cancer." Journal of occupational and environmental medicine **45**(7): 692-702.
- Ritchie, J. M., S. L. Vial, L. J. Fuortes, L. W. Robertson, H. Guo, V. E. Reedy and E. M. Smith (2005). "Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer." Environmental research **98**(1): 104-113.
- Roddam, A. W., N. E. Allen, P. Appleby, T. J. Key, L. Ferrucci, H. B. Carter, E. J. Metter, C. Chen, N. S. Weiss and A. Fitzpatrick (2008). "Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies." Annals of internal medicine **149**(7): 461-471.
- Rodriguez, C., M. L. McCullough, A. M. Mondul, E. J. Jacobs, D. Fakhrabadi-Shokoohi, E. L. Giovannucci, M. J. Thun and E. E. Calle (2003). "Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men." Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers **12**(7): 597-603.
- Roe, O. D., E. Anderssen, E. Helge, C. H. Pettersen, K. S. Olsen, H. Sandeck, R. Haaverstad, S. Lundgren and E. Larsson (2009). "Genome-wide profile of pleural mesothelioma versus parietal and visceral pleura: the emerging gene portrait of the mesothelioma phenotype." PLoS One **4**(8): e6554.
- Roenneberg, T., T. Kuehnle, M. Juda, T. Kantermann, K. Allebrandt, M. Gordijn and M. Meroow (2007). "Epidemiology of the human circadian clock." Sleep Med Rev **11**(6): 429-438.
- Roenneberg, T., A. Wirz-Justice and M. Meroow (2003). "Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes." J Biol Rhythms **18**(1): 80-90.
- Román, M. D., C. Niclis, L. R. Aballay and M. Josefina (2018). "Do Exposure to Arsenic, Occupation and Diet Have Synergistic Effects on Prostate Cancer Risk?" Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP **19**(6): 1495-1501.
- Ross, R. K., H. Shimizu, A. Paganini-Hill, G. Honda and B. E. Henderson (1987). "Case-control studies of prostate cancer in blacks and whites in southern California." Journal of the National Cancer Institute **78**(5): 869-874.

- Rutenfrantz, J. and P. Knauth (1986). "Night and Shiftwork: Longterm Effects and Their Prevention."."
- Saha, S. and P. Sassone-Corsi (2007). "Circadian clock and breast cancer: a molecular link." Cell Cycle **6**(11): 1329-1331.
- Saksvik, I. B., B. Bjorvatn, H. Hetland, G. M. Sandal and S. Pallesen (2011). "Individual differences in tolerance to shift work--a systematic review." Sleep Med Rev **15**(4): 221-235.
- Salinas, C. A., E. M. Kwon, L. M. FitzGerald, Z. Feng, P. S. Nelson, E. A. Ostrander, U. Peters and J. L. Stanford (2010). "Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk." Am J Epidemiol **172**(5): 578-590.
- Sandberg, A. A. (1980). "Endocrine control and physiology of the prostate." The prostate **1**(2): 169-184.
- Schernhammer, E. S., D. Feskanich, G. Liang and J. Han (2013). "Rotating night-shift work and lung cancer risk among female nurses in the United States." American journal of epidemiology **178**(9): 1434-1441.
- Schernhammer, E. S., F. Laden, F. E. Speizer, W. C. Willett, D. J. Hunter, I. Kawachi, C. S. Fuchs and G. A. Colditz (2003). "Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study." Journal of the National Cancer Institute **95**(11): 825-828.
- Scherpereel, A. and S. Dehette (2008). "Nouvelle classification internationale TNM (7e édition) du cancer pulmonaire: explications et implications pratiques." Revue des Maladies Respiratoires **25**: 66-68.
- Schröder, F. H., J. Hugosson, M. J. Roobol, T. L. Tammela, M. Zappa, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, L. Määttänen and H. Lilja (2014). "Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up." The Lancet **384**(9959): 2027-2035.
- Schwartzbaum, J., A. Ahlbom and M. Feychting (2007). "Cohort study of cancer risk among male and female shift workers." Scand J Work Environ Health **33**(5): 336-343.
- Seidler, A., H. Heiskel, R. Bickeboller and G. Elsner (1998). "Association between diesel exposure at work and prostate cancer." Scand J Work Environ Health **24**(6): 486-494.
- Sharma-Wagner, S., A. P. Chokkalingam, H. S. Malaker, B. Stone, J. K. McLaughlin and A. W. Hsing (2000). "Occupation and prostate cancer risk in Sweden." Journal of occupational and environmental medicine **42**(5): 517-525.

- Shub, Y., I. E. Ashkenazi and A. Reinberg (1997). "Differences between left-and right-hand reaction time rhythms: indications of shifts in strategies of human brain activity1." Cognitive brain research **6**(2): 141-146.
- Srour, B., S. Plancoulaine, V. A. Andreeva, P. Fassier, C. Julia, P. Galan, S. Hercberg, M. Deschasaux, P. Latino-Martel and M. Touvier (2018). "Circadian nutritional behaviours and cancer risk: New insights from the NutriNet-sante prospective cohort study: Disclaimers." Int J Cancer.
- Steinberg, G. D., B. S. Carter, T. H. Beaty, B. Childs and P. C. Walsh (1990). "Family history and the risk of prostate cancer." The prostate **17**(4): 337-347.
- Stevens, R. G. (1987). "Electric power use and breast cancer: a hypothesis." Am. J. Epidemiol.:(United States) **125**(4).
- Stevens, R. G., D. E. Blask, G. C. Brainard, J. Hansen, S. W. Lockley, I. Provencio, M. S. Rea and L. Reinlib (2007). "Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases." Environmental health perspectives: 1357-1362.
- Stevens, R. G., J. Hansen, G. Costa, E. Haus, T. Kauppinen, K. J. Aronson, G. Castano-Vinyals, S. Davis, M. H. Frings-Dresen, L. Fritschi, M. Kogevinas, K. Kogi, J. A. Lie, A. Lowden, B. Peplonska, B. Pesch, E. Pukkala, E. Schernhammer, R. C. Travis, R. Vermeulen, T. Zheng, V. Coglianò and K. Straif (2011). "Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report." Occup Environ Med **68**(2): 154-162.
- Straif, K., R. Baan, Y. Grosse, B. Secretan, F. El Ghissassi, V. Bouvard, A. Altieri, L. Benbrahim-Tallaa, V. Coglianò and W. I. A. f. R. o. C. M. W. Group (2007). "Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting." The lancet oncology **8**(12): 1065-1066.
- Stratmann, M. and U. Schibler (2006). "Properties, entrainment, and physiological functions of mammalian peripheral oscillators." Journal of biological rhythms **21**(6): 494-506.
- Taillard, J., P. Philip, J.-F. Chastang and B. Bioulac (2004). "Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers." Journal of biological rhythms **19**(1): 76-86.
- Tan, S. H., G. Petrovics and S. Srivastava (2018). "Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities." Int J Mol Sci **19**(4).

- Terry, P. D., T. E. Rohan and A. Wolk (2003). "Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence." The American journal of clinical nutrition **77**(3): 532-543.
- Thun, M. J., M. M. Namboodiri, E. E. Calle, W. D. Flanders and C. W. Heath (1993). "Aspirin use and risk of fatal cancer." Cancer research **53**(6): 1322-1327.
- Today, C. (2018). "Prostate cancer : estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018." from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- Touitou, Y., O. Coste, G. Dispersyn and L. Pain (2010). "Disruption of the circadian system by environmental factors: effects of hypoxia, magnetic fields and general anesthetics agents." Advanced drug delivery reviews **62**(9-10): 928-945.
- Travis, R. C., A. Balkwill, G. K. Fensom, P. N. Appleby, G. K. Reeves, X.-S. Wang, A. W. Roddam, T. Gathani, R. Peto and J. Green (2016). "Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies." Journal of the National Cancer Institute **108**(12): djw169.
- Truong, T., B. Liquet, F. Menegaux, S. Plancoulaine, P. Laurent-Puig, C. Mulot, E. Cordina-Duverger, M. Sanchez, P. Arveux and P. Kerbrat (2014). "Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms." Endocrine-related cancer **21**(4): 629-638.
- Truong, T., B. Liquet, F. Menegaux, S. Plancoulaine, P. Laurent-Puig, C. Mulot, E. Cordina-Duverger, M. Sanchez, P. Arveux, P. Kerbrat, S. Richardson and P. Guenel (2014). "Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms." Endocr Relat Cancer **21**(4): 629-638.
- Tse, L. A., P. M. Y. Lee, W. M. Ho, A. T. Lam, M. K. Lee, S. S. M. Ng, Y. He, K. S. Leung, J. C. Hartle, H. Hu, H. Kan, F. Wang and C. F. Ng (2017). "Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong." Environ Int **107**: 1-7.
- Tsuda, H., A. Naito, C. K. Kim, K. Fukamachi, H. Nomoto and M. A. Moore (2003). "Carcinogenesis and its modification by environmental endocrine disruptors: in vivo experimental and epidemiological findings." Japanese journal of clinical oncology **33**(6): 259-270.
- Ünsal-Kaçmaz, K., T. E. Mullen, W. K. Kaufmann and A. Sancar (2005). "Coupling of human circadian and cell cycles by the timeless protein." Molecular and cellular biology **25**(8): 3109-3116.

- Valenzuela, F., J. Vera, C. Venegas, S. Munoz, S. Oyarce, K. Munoz and C. Lagunas (2016). "Evidences of polymorphism associated with circadian system and risk of pathologies: a review of the literature." International journal of endocrinology **2016**.
- van den Heiligenberg, S., P. Depres-Brummer, H. Barbason, B. Claustrat, M. Reynes and F. Levi (1999). "The tumor promoting effect of constant light exposure on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats." Life Sci **64**(26): 2523-2534.
- Van Maele-Fabry, G., V. Libotte, J. Willems and D. Lison (2006). "Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers." Cancer Causes & Control **17**(4): 353-373.
- Van Maele-Fabry, G. and J. Willems (2003). "Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis." Occupational and environmental medicine **60**(9): 634-642.
- Van Maele-Fabry, G. and J. Willems (2004). "Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis." International archives of occupational and environmental health **77**(8): 559-570.
- Villers, A., X. Rebillard, M. Soulie, J. Davin, P. Coloby, J. Moreau, A. Mejean, J. Irani, C. Coulange and P. Mangin (2003). "Prostate cancer screening." Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie **13**(2): 209-214.
- Viswanathan, A. N., S. E. Hankinson and E. S. Schernhammer (2007). "Night shift work and the risk of endometrial cancer." Cancer Research **67**(21): 10618-10622.
- Wang, B., Z. M. Dai, Y. Zhao, X. J. Wang, H. F. Kang, X. B. Ma, S. Lin, M. Wang, P. T. Yang and Z. J. Dai (2015). "Current evidence on the relationship between two common polymorphisms in NPAS2 gene and cancer risk." Int J Clin Exp Med **8**(5): 7176-7183.
- Wang, F., Z. Hu, R. Yang, J. Tang, Y. Liu, K. Hemminki, C. Sutter, B. Wappenschmidt, D. Niederacher and N. Arnold (2011). "A variant affecting miRNAs binding in the circadian gene Neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2) is not associated with breast cancer risk." Breast cancer research and treatment **127**(3): 769-775.
- Wang, F., K. Yeung, W. Chan, C. Kwok, S. Leung, C. Wu, E. Chan, I. Yu, X. Yang and L. Tse (2013). "A meta-analysis on dose–response relationship between night shift work and the risk of breast cancer." Annals of oncology **24**(11): 2724-2732.
- Welsh, D. K., D. E. Logothetis, M. Meister and S. M. Reppert (1995). "Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms." Neuron **14**(4): 697-706.

- Whittemore, A. S., A. H. Wu, L. N. Kolonel, E. M. John, R. P. Gallagher, G. R. Howe, D. W. West, C.-Z. Teh and T. Stamey (1995). "Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada." American journal of epidemiology **141**(8): 732-740.
- Wirth, M. D., J. B. Burch, J. R. Hébert, P. Kowtal, A. Mehrotra-Kapoor, S. E. Steck, T. G. Hurley, P. C. Gupta, M. S. Pednekar and S. D. Youngstedt (2014). "Case–Control Study of Breast Cancer in India: Role of PERIOD 3 Clock Gene Length Polymorphism and Chronotype." Cancer investigation **32**(7): 321-329.
- Wirtz, A. and F. Nachreiner (2010). "The effects of extended working hours on health and social well-being—a comparative analysis of four independent samples." Chronobiology International **27**(5): 1124-1134.
- Woolf, C. M. (1960). "An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate." Cancer **13**(4): 739-744.
- Xiang, R., Y. Cui, Y. Wang, T. Xie, X. Yang, Z. Wang, J. Li and Q. Li (2018). "Circadian clock gene Per2 downregulation in nonsmall cell lung cancer is associated with tumour progression and metastasis." Oncol Rep **40**(5): 3040-3048.
- Xiang, S., S. B. Coffelt, L. Mao, L. Yuan, Q. Cheng and S. M. Hill (2008). "Period-2: a tumor suppressor gene in breast cancer." Journal of Circadian Rhythms **6**(1): 4.
- Xue, X., F. Liu, Y. Han, P. Li, B. Yuan, X. Wang, Y. Chen, Y. Kuang, Q. Zhi and H. Zhao (2014). "Silencing NPAS2 promotes cell growth and invasion in DLD-1 cells and correlated with poor prognosis of colorectal cancer." Biochem Biophys Res Commun **450**(2): 1058-1062.
- Yi, C., L. Mu, I. A. de la Longrais, O. Sochirca, R. Arisio, H. Yu, A. E. Hoffman, Y. Zhu and D. Katsaro (2010). "The circadian gene NPAS2 is a novel prognostic biomarker for breast cancer." Breast Cancer Res Treat **120**(3): 663-669.
- Yu, K., Q. Li, A. W. Bergen, R. M. Pfeiffer, P. S. Rosenberg, N. Caporaso, P. Kraft and N. Chatterjee (2009). "Pathway analysis by adaptive combination of P-values." Genet Epidemiol **33**(8): 700-709.
- Zhao, J., T. Stockwell, A. Roemer and T. Chikritzhs (2016). "Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta–analysis." BMC cancer **16**(1): 845.
- Zhu, Y., H. N. Brown, Y. Zhang, R. G. Stevens and T. Zheng (2005). "Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women." Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention **14**(1): 268-270.

- Zhu, Y., D. Leaderer, C. Guss, H. N. Brown, Y. Zhang, P. Boyle, R. G. Stevens, A. Hoffman, Q. Qin, X. Han and T. Zheng (2007). "Ala394Thr polymorphism in the clock gene NPAS2: a circadian modifier for the risk of non-Hodgkin's lymphoma." Int J Cancer **120**(2): 432-435.
- Zhu, Y., R. G. Stevens, A. E. Hoffman, L. M. Fitzgerald, E. M. Kwon, E. A. Ostrander, S. Davis, T. Zheng and J. L. Stanford (2009). "Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: a population-based case-control study." Cancer Res **69**(24): 9315-9322.
- Zhu, Y., R. G. Stevens, D. Leaderer, A. Hoffman, T. Holford, Y. Zhang, H. N. Brown and T. Zheng (2008). "Non-synonymous polymorphisms in the circadian gene NPAS2 and breast cancer risk." Breast Cancer Res Treat **107**(3): 421-425.
- Zhu, Y., R. G. Stevens, D. Leaderer, A. Hoffman, T. Holford, Y. Zhang, H. N. Brown and T. Zheng (2008). "Non-synonymous polymorphisms in the circadian gene NPAS2 and breast cancer risk." Breast cancer research and treatment **107**(3): 421-425.
- Zhu, Y. and T. Zheng (2008). "Clock-cancer connection in non-Hodgkin's lymphoma." Med Hypotheses **70**(4): 788-792.
- Zienolddiny, S., A. Haugen, J. A. Lie, H. Kjuus, K. H. Anmarkrud and K. Kjaerheim (2013). "Analysis of polymorphisms in the circadian-related genes and breast cancer risk in Norwegian nurses working night shifts." Breast Cancer Res **15**(4): R53.
- Zmrzljak, U. P. and D. Rozman (2012). "Circadian regulation of the hepatic endobiotic and xenobiotic detoxification pathways: the time matters." Chemical research in toxicology **25**(4): 811-824.

ANNEXES

**Annexe 1 : « Morningness-Eveningness Questionnaire » développé par Horne et Östberg
(Horne et Östberg 1976) pour déterminer le chronotype**

D'après les réf. 1 et 2.

1/ Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous lèveriez-vous, étant entièrement libre d'organiser votre journée ?

- | | | | |
|--------------|----------|--------------------------|-----------------------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Entre 11h et midi |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Entre 9h45 et 11h du matin |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Entre 7h15 et 9h45 du matin |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | Entre 6h et 7h15 du matin |
| | 5 | <input type="checkbox"/> | Entre 5h et 6h du matin |

2/ Si vous viviez à votre rythme (celui qui vous plaît le plus), à quelle heure vous mettriez-vous au lit, étant entièrement libre d'organiser votre journée ?

- | | | | |
|--------------|----------|--------------------------|---------------------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Entre 2h et 3h du matin |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Entre 0h45 et 2h du matin |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Entre 22h45 et 0h45 |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | Entre 21h30 et 22h45 |
| | 5 | <input type="checkbox"/> | Entre 20h et 21h30 |

3/ Si vous devez vous lever tôt, l'utilisation d'un réveil vous est-elle indispensable ?

- | | | | |
|--------------|----------|--------------------------|-------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Beaucoup |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Assez |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Peu |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | Pas du tout |

4/ Dans des conditions adéquates (environnement favorable, sans contraintes particulières...), à quel point cela vous est-il facile de vous lever le matin ?

- | | | | |
|--------------|----------|--------------------------|--------------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Pas facile du tout |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Pas très facile |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Assez facile |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | Très facile |

5/ Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- | | | | |
|--------------|----------|--------------------------|------------------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Endormi(e) |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Peu éveillé(e) |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Assez éveillé(e) |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | Tout à fait éveillé(e) |

6/ Quel est votre appétit durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- | | | | |
|--------------|----------|--------------------------|-----------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Pas bon du tout |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Pas bon |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Assez bon |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | Très bon |

7/ Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- | | | | |
|-------|---|--------------------------|-------------------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Très fatigué(e) |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Relativement fatigué(e) |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Relativement en forme |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | Très en forme |

8/ Quand vous n'avez pas d'obligations le lendemain, à quelle heure vous couchez-vous par rapport à votre heure habituelle de coucher ?

- | | | | |
|-------|---|--------------------------|------------------------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Plus de 2 heures plus tard |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | 1 à 2 heures plus tard |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Moins d'1 heure plus tard |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | Rarement ou jamais plus tard |

9/ Vous avez décidé de faire du sport. Un(e) ami(e) vous propose une séance d'entraînement 2 fois par semaine, de 7h à 8h du matin. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme pensez-vous être en l'accompagnant ?

- | | | | |
|-------|---|--------------------------|----------------------------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Vous trouvez cela très difficile |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Vous trouvez cela difficile |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Forme raisonnable |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | Bonne forme |

10/ À quel moment de la soirée vous sentez-vous fatigué(e) au point de vous endormir ?

- | | | | |
|-------|---|--------------------------|-------------------------|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | De 1h45 à 3h du matin |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | De 0h30 à 1h45 du matin |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | De 22h15 à 0h30 |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | De 21h à 22h15 |
| | 5 | <input type="checkbox"/> | De 20h à 21h |

11/ Vous souhaitez être au mieux de votre forme pour un examen qui vous demande un effort intellectuel intense durant 2 heures. Vous êtes entièrement libre de le passer quand vous le souhaitez. Quelle est l'heure que vous choisiriez ?

- | | | | |
|-------|---|--------------------------|--------------|
| Score | 0 | <input type="checkbox"/> | De 19h à 21h |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | De 15h à 17h |
| | 4 | <input type="checkbox"/> | De 11h à 13h |
| | 6 | <input type="checkbox"/> | De 8h à 10h |

12/ Après vous être couché(e) à 23h, le lendemain vous vous sentez ?

- | | | | |
|-------|---|--------------------------|-------------------------|
| Score | 0 | <input type="checkbox"/> | Pas du tout fatigué(e) |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Un peu fatigué(e) |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | Relativement fatigué(e) |
| | 5 | <input type="checkbox"/> | Très fatigué(e) |

13/ Pour une raison quelconque, vous vous couchez quelques heures plus tard que d'habitude, mais vous n'êtes pas obligé(e) de vous lever à une heure précise le lendemain. Laquelle des propositions suivantes choisiriez-vous ?

- | | | | |
|-------|---|--------------------------|---|
| Score | 1 | <input type="checkbox"/> | Vous vous réveillez plus tard que d'habitude |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | Vous vous réveillez comme d'habitude mais vous vous rendormez |

- 3 Vous vous levez comme d'habitude mais vous vous recouchez par la suite
4 Vous vous réveillez comme d'habitude et vous ne vous rendormez plus

14/ Vous devez aller chercher un(e) ami(e) entre 4h et 6h du matin à l'aéroport. Vous n'avez pas d'obligation le lendemain. Laquelle des propositions suivantes vous convient le mieux ?

- Score**
- 1 Vous n'irez au lit qu'une fois l'ami(e) cherché(e)
2 Vous faites une sieste avant et dormez après avoir été le chercher
3 Vous dormez bien avant et faites une sieste après
4 Vous dormez ce qu'il vous faut avant et ne vous recouchez pas après

15/ Vous devez faire 2 heures de travail physique intense, mais vous êtes entièrement libre d'organiser votre journée. Laquelle des périodes suivantes choisiriez-vous ?

- Score**
- 1 De 19h à 21h
2 De 15h à 17h
3 De 11h à 13h
4 De 8h à 10h

16/ Vous avez décidé de faire du sport. Un(e) ami(e) vous propose une séance d'entraînement 2 fois par semaine, de 22h à 23h. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme pensez-vous être en l'accompagnant ?

- Score**
- 1 Bonne forme
2 Forme raisonnable
3 Vous trouvez cela difficile
4 Vous trouvez cela très difficile

17/ Si vous deviez choisir un horaire pour travailler 5 heures consécutives, vous choisiriez ?

- Score**
- 1 Entre 17h et 4h du matin
2 Entre 13h et 18h
3 Entre 9h30 et 14h30
4 Entre 8h et 13h
5 Entre 4h et 9h du matin

18/ Quand vous sentez vous le plus en forme ?

- Score**
- 1 Entre 22h et 5h du matin
2 Entre 17h et 22h
3 Entre 10h et 17h
4 Entre 8h et 10h du matin
5 Entre 5h et 8h du matin

19/ On dit parfois que quelqu'un est un « sujet du matin » ou un « sujet du soir ». Vous considérez-vous comme étant du matin ou du soir ?

- Score**
- 0 Tout à fait un sujet du soir
2 Plutôt un sujet du soir
4 Plutôt un sujet du matin
6 Tout à fait un sujet du matin

Score total =

Score	Typologie	Typologie
	(Sujets jeunes) ¹	(Sujets matures 44 à 58 ans) ²
70-86	Nettement du matin	Score > 64 : du matin
59-69	Modérément du matin	Score < 53 : du soir
42-58	Ni du matin, ni du soir	
31-41	Modérément du soir	
16-30	Nettement du soir	

1. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
2. Taillard J, Philip P, Chastang JF, Bioulac B. Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of french workers. *J Biol Rhythms* 2004;19:76-86.

Annexe 2 : questionnaire professionnel spécifique pour le travail en horaires de nuit fixes

Étude EPICAP

QS TRAVAIL DE NUIT

N° identification |____|____|____|____|____|

Emploi n° |____| de |____|____| à |____|____|

Si travail de nuit uniquement :

Si vos horaires de nuit ont subi des modifications au cours de cet emploi, distinguez différentes périodes en précisant l'année de début et l'année de fin.

Période : de |____|____| à |____|____|

Précisez le nombre de nuits travaillées en moyenne, par semaine, par mois ou par an

|____| nuits / semaine mois an NSP

Précisez vos horaires de travail de nuit les plus habituels ? de |____| h |____| à |____| h

|____| NSP Aviez-vous la

possibilité de dormir pendant votre travail ? |____| Oui |____| Non

Si oui, en moyenne, combien d'heures arriviez-vous à dormir par nuit ? |____| heures

Combien de nuits consécutives travailliez-vous ? |____| nuits

Période : de |____|____| à |____|____|

Précisez le nombre de nuits travaillées en moyenne, par semaine, par mois ou par an

|____| nuits / semaine mois an NSP

Précisez vos horaires de travail de nuit les plus habituels ? de |____| h |____| à |____| h

|____| NSP

Aviez-vous la possibilité de dormir pendant votre travail ? |____| Oui |____| Non

Si oui, en moyenne, combien d'heures arriviez-vous à dormir par nuit ? |____| heures

Combien de nuits consécutives travailliez-vous ? |____| nuits

Annexe 3 : Questionnaire professionnel spécifique pour le travail en horaires de nuit fixes

Étude EPICAP

QS TRAVAIL DE NUIT

N° identification | | | | | |

Emploi n° | | | | de | | | | à | | | |

Si travail posté : quels étaient vos horaires types sur 1 mois ?

Si vos horaires ont subi des modifications au cours de cet emploi, distinguez différentes périodes en précisant l'année de début et l'année de fin.

Période : de | | | | à | | | |

	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
Lundi	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)
Mardi	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)
Mercredi	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)
Judi	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)
Vendredi	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)
Samedi	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)
Dimanche	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)	de h (00-24) à h (00-24)

Pour cette période, combien de semaines par mois travailliez-vous ? | | semaines / mois Pour

cette période, combien de mois par an travailliez-vous ? | | | | mois / an

Annexe 4 : Grille de saisie des questionnaires relatifs au travail de nuit rotatif

INFORMATIONS SUJET / EMPLOI / PERIODE DE TRAVAIL POSTE			
Numéro identifiant :	10006	Numéro emploi :	4
		Date de début :	01/09/1965
		Date de fin :	01/03/1966
Nom employeur :	PTT		
Métier :	technicien		
Activités de l'entreprise :	PTT		
Tâches habituelles :	installations téléphoniques dans le centre entretien/dépannage du matériel électronique (groupe électrogène, groupe consertisseur, construction de circuit électronique, d'amplificateurs à tables...)		
Numéro période de travail posté :	1	Année de début de la période :	1965
		Année de fin de la période :	1966
Numéro "global" de la période :	1		
GRILLE SUR LE TRAVAIL POSTE			
Type de poste :	3	Weekly change :	1
		Horaires :	2
Daily change :	2	Rythme :	2
		Rotation :	1
		Horaires trop changeants :	
Créneau 1	Créneau 2	Créneau 3	Créneau 4
Heure de début :	07:00	Heure de début :	13:30
		Heure de début :	08:00
Heure de fin :	13:30	Heure de fin :	21:00
		Heure de fin :	18:00
Durée maximale sur 24h :	1	Durée maximale sur 24h :	1
		Durée maximale sur 24h :	3
		Durée maximale sur 24h :	
Nombre de jours consécutifs max avec début < 6h / semaine :			
0			
Nuits :			
2			
Nombre de nuits consécutives / semaine :		0	
Nombre de jours de repos / mois :		06	
Nombre de jours de repos consécutifs max / semaine :		2	
		Commentaires :	
		pour les créneaux 3 et 4 il fait en fait 8h-12h , puis une pause et recommence de 14h-18h	

Annexe 5 : TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES

Tableau Annexe 1 : P-valeurs d'interaction entre gènes circadiens et travail de nuit dans le risque de survenue de cancer de la prostate et résultats d'analyse stratifiée sur cette variable

Gene	CHR [‡]	Nombre de SNPs	Interaction avec Travail de nuit (OUI/NON)		Travail de nuit fixe/rotatif = OUI (248 Cas/ 284 Témoins)		Travail de nuit fixe/rotatif = NON (484 Cas/ 495 Témoins)	
			P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²
<i>ARNTL</i>	11	36	0.40	1.00	0.83	1.00	0.90	1.00
<i>CLOCK</i>	4	20	1.00	1.00	0.96	1.00	0.82	1.00
<i>CRY1</i>	12	17	1.00	1.00	0.59	1.00	0.42	1.00
<i>CRY2</i>	11	13	0.91	1.00	1.00	1.00	0.42	1.00
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.92	1.00	0.60	1.00	0.01	0.40
<i>NPAS2</i>	2	53	0.93	1.00	0.23	1.00	0.28	0.88
<i>PER1</i>	17	20	1.00	1.00	0.04	0.69	0.26	0.88
<i>PER2</i>	2	16	0.43	1.00	0.63	1.00	0.77	1.00
<i>PER3</i>	1	26	0.98	1.00	0.90	1.00	0.51	1.00
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			0.99		0.47		0.18	
<i>BHLHE40</i>	3	74	1.00	1.00	0.99	1.00	0.07	0.46
<i>BHLHE41</i>	12	18	0.99	1.00	0.93	1.00	0.96	1.00
<i>BTRC</i>	10	22	0.96	1.00	0.41	1.00	0.87	1.00
<i>CREB1</i>	2	17	0.94	1.00	0.77	1.00	0.31	0.88
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.35	1.00	0.59	1.00	0.59	1.00
<i>CUL1</i>	7	18	0.19	1.00	0.66	1.00	0.27	0.88
<i>FBXL3</i>	13	11	0.39	1.00	0.54	1.00	0.55	1.00
<i>FBXW11</i>	5	26	0.93	1.00	0.27	1.00	0.78	1.00
<i>NR1D1</i>	17	12	0.55	1.00	0.90	1.00	0.06	0.46
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.49	1.00	0.37	1.00	0.25	0.88
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.36	1.00	0.85	1.00	0.73	1.00
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.88	1.00	0.91	1.00	0.85	1.00
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.07	1.00	0.99	1.00	0.96	1.00
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.22	1.00	0.70	1.00	0.82	1.00
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.62	1.00	0.95	1.00	0.05	0.46
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.96	1.00	0.99	1.00	0.65	1.00
<i>RBX1</i>	22	9	0.02	0.50	0.28	1.00	0.49	1.00
<i>RORA</i>	15	25	0.15	1.00	0.01	0.22	0.18	0.88
<i>RORB</i>	9	40	0.48	1.00	0.83	1.00	1.00	1.00
<i>RORC</i>	1	19	0.30	1.00	0.88	1.00	0.58	1.00
<i>SKP1</i>	5	15	1.00	1.00	0.82	1.00	0.07	0.46
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.27	1.00	0.70	1.00	0.99	1.00
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.44		0.25		0.52	
Pathway des 31 gènes circadiens			0.53		0.32		0.39	

¹ Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

² FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

[‡] CHR= Chromosome

Tableau Annexe 2 : P-valeurs d'interaction entre gènes circadiens et type de nuit dans le risque de survenue de cancer de la prostate et résultats d'analyse stratifiée sur cette variable

Gene	CHR [‡]	Nombre de SNPs	Interaction avec travail de nuit (NON/FIXE/ROTATIF)		Travail de nuit fixe (181 Cas/ 191 Témoins)		Travail de nuit rotatif (67 Cas/ 93 Témoins)	
			P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²
<i>ARNTL</i>	11	36	0.19	1.00	0.36	1.00	0.67	1.00
<i>CLOCK</i>	4	20	1.00	1.00	0.96	1.00	0.99	1.00
<i>CRY1</i>	12	17	0.97	1.00	0.01	0.22	0.95	1.00
<i>CRY2</i>	11	13	0.40	1.00	0.98	1.00	0.54	1.00
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.98	1.00	0.56	1.00	0.97	1.00
<i>NPAS2</i>	2	53	0.96	1.00	0.02	0.28	0.81	1.00
<i>PER1</i>	17	20	0.74	1.00	0.10	0.59	0.21	1.00
<i>PER2</i>	2	16	0.66	1.00	0.47	1.00	0.84	1.00
<i>PER3</i>	1	26	1.00	1.00	0.85	1.00	1.00	1.00
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			0.91		0.04		0.93	
<i>BHLHE40</i>	3	74	0.91	1.00	0.91	1.00	1.00	1.00
<i>BHLHE41</i>	12	18	0.59	1.00	0.98	1.00	0.99	1.00
<i>BTRC</i>	10	22	0.18	1.00	0.61	1.00	0.54	1.00
<i>CREB1</i>	2	17	0.85	1.00	1.00	1.00	0.16	1.00
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.51	1.00	0.72	1.00	0.95	1.00
<i>CUL1</i>	7	18	0.39	1.00	0.60	1.00	0.48	1.00
<i>FBXL3</i>	13	11	0.39	1.00	0.12	0.59	0.93	1.00
<i>FBXW11</i>	5	26	0.49	1.00	0.14	0.59	0.70	1.00
<i>NR1D1</i>	17	12	0.02	0.65	0.15	0.59	0.80	1.00
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.23	1.00	0.05	0.48	0.99	1.00
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.17	1.00	0.41	1.00	0.84	1.00
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.94	1.00	0.96	1.00	0.86	1.00
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.30	1.00	0.90	1.00	1.00	1.00
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.57	1.00	0.70	1.00	0.99	1.00
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.61	1.00	0.87	1.00	0.99	1.00
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.87	1.00	0.92	1.00	1.00	1.00
<i>RBX1</i>	22	9	0.14	1.00	0.76	1.00	0.02	0.68
<i>RORA</i>	15	25	0.46	1.00	0.14	0.59	0.93	1.00
<i>RORB</i>	9	40	0.73	1.00	0.91	1.00	0.29	1.00
<i>RORC</i>	1	19	0.65	1.00	0.55	1.00	0.32	1.00
<i>SKP1</i>	5	15	0.95	1.00	0.28	0.95	1.00	1.00
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.67	1.00	0.84	1.00	0.11	1.00
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.52		0.74		0.52	
Pathway des 31 gènes circadiens			0.63		0.24		0.63	

¹ Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

² FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

[‡] CHR= Chromosome

Tableau Annexe 3 : P-valeurs d'interaction entre gènes circadiens et durée en années du travail de nuit dans le risque de survenue de cancer de la prostate et résultats d'analyse stratifiée sur cette variable

Gene	CHR [¥]	Nombre de SNPs	Interaction avec durée du travail de nuit (NON/< 20 ans />= 20 ans)		DUREE < 20 ans (127 Cas/ 158 Témoins)		DUREE ≥ 20 ans (121 Cas/ 126 Témoins)	
			P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR P ²	P ¹	FDR P ²
<i>ARNTL</i>	11	36	0.50	1.00	0.36	0.99	0.99	1.00
<i>CLOCK</i>	4	20	1.00	1.00	1.00	1.00	0.65	1.00
<i>CRY1</i>	12	17	0.45	1.00	0.08	0.58	0.83	1.00
<i>CRY2</i>	11	13	0.58	1.00	0.76	1.00	0.05	0.89
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.63	1.00	0.87	1.00	0.66	1.00
<i>NPAS2</i>	2	53	0.06	0.65	0.23	0.89	0.27	1.00
<i>PER1</i>	17	20	0.88	1.00	0.18	0.89	0.84	1.00
<i>PER2</i>	2	16	0.50	1.00	0.60	1.00	0.28	1.00
<i>PER3</i>	1	26	0.85	1.00	0.22	0.89	0.26	1.00
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			0.57		0.51		0.52	
<i>BHLHE40</i>	3	74	1.00	1.00	0.89	1.00	0.80	1.00
<i>BHLHE41</i>	12	18	1.00	1.00	0.99	1.00	0.78	1.00
<i>BTRC</i>	10	22	0.03	0.50	0.29	0.89	0.14	1.00
<i>CREB1</i>	2	17	0.89	1.00	0.93	1.00	0.89	1.00
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.61	1.00	0.86	1.00	0.62	1.00
<i>CUL1</i>	7	18	0.67	1.00	0.77	1.00	0.87	1.00
<i>FBXL3</i>	13	11	0.56	1.00	0.99	1.00	0.39	1.00
<i>FBXW11</i>	5	26	1.00	1.00	0.87	1.00	0.15	1.00
<i>NR1D1</i>	17	12	0.91	1.00	0.59	1.00	0.90	1.00
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.66	1.00	0.01	0.08	0.87	1.00
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.76	1.00	0.67	1.00	0.98	1.00
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.99	1.00	0.27	0.89	0.76	1.00
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.68	1.00	0.91	1.00	0.98	1.00
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.96	1.00	0.01	0.08	1.00	1.00
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.99	1.00	0.97	1.00	0.99	1.00
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.58	1.00	0.82	1.00	0.99	1.00
<i>RBX1</i>	22	9	0.01	0.27	0.004	0.08	0.27	1.00
<i>RORA</i>	15	25	0.30	1.00	0.09	0.58	0.06	0.89
<i>RORB</i>	9	40	0.50	1.00	0.38	0.99	0.78	1.00
<i>RORC</i>	1	19	0.15	1.00	0.45	1.00	0.91	1.00
<i>SKP1</i>	5	15	0.75	1.00	0.99	1.00	0.55	1.00
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.73	1.00	0.61	1.00	0.71	1.00
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.26		0.01		0.84	
Pathway des 31 gènes circadiens			0.37		0.03		0.84	

¹ Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

² FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

[¥] CHR= Chromosome

Tableau Annexe 4 : P-valeurs d'interaction entre gènes circadiens et nombre maximal de postes de nuits consécutifs dans le risque de cancer de la prostate et résultats d'analyse stratifiée sur cette variable

Gene	CHR [‡]	Nombre de SNPs	Interaction avec nombre max de nuits consécutives		nombre max de nuits consécutives < 6 (127 Cas/ 151 Témoins)		nombre max de nuits consécutives >= 6 (107 Cas/ 95 Témoins)	
			P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²
<i>ARNTL</i>	11	36	0.85	1.00	0.69	0.99	0.85	1.00
<i>CLOCK</i>	4	20	1.00	1.00	0.42	0.99	0.89	1.00
<i>CRY1</i>	12	17	0.98	1.00	0.91	0.99	0.91	1.00
<i>CRY2</i>	11	13	0.98	1.00	0.99	0.99	0.73	1.00
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.91	1.00	0.12	0.76	0.72	1.00
<i>NPAS2</i>	2	53	0.91	1.00	0.64	0.99	0.56	1.00
<i>PER1</i>	17	20	0.87	1.00	0.50	0.99	0.05	0.77
<i>PER2</i>	2	16	0.14	1.00	0.12	0.76	0.01	0.40
<i>PER3</i>	1	26	1.00	1.00	0.84	0.99	0.62	1.00
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			0.84		0.67		0.13	
<i>BHLHE40</i>	3	74	1.00	1.00	0.81	0.99	1.00	1.00
<i>BHLHE41</i>	12	18	1.00	1.00	0.70	0.99	0.79	1.00
<i>BTRC</i>	10	22	0.98	1.00	0.41	0.99	0.84	1.00
<i>CREB1</i>	2	17	0.58	1.00	0.63	0.99	1.00	1.00
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.42	1.00	0.12	0.76	0.87	1.00
<i>CUL1</i>	7	18	0.26	1.00	0.02	0.56	0.73	1.00
<i>FBXL3</i>	13	11	0.16	1.00	0.63	0.99	0.64	1.00
<i>FBXW11</i>	5	26	0.49	1.00	0.35	0.99	0.73	1.00
<i>NR1D1</i>	17	12	0.49	1.00	0.90	0.99	0.86	1.00
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.87	1.00	0.37	0.99	0.69	1.00
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.52	1.00	0.99	0.99	0.70	1.00
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.38	1.00	0.37	0.99	0.62	1.00
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.67	1.00	0.86	0.99	0.66	1.00
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.98	1.00	0.33	0.99	1.00	1.00
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.50	1.00	0.98	0.99	0.91	1.00
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.81	1.00	0.95	0.99	0.99	1.00
<i>RBX1</i>	22	9	0.08	1.00	0.09	0.76	0.99	1.00
<i>RORA</i>	15	25	0.20	1.00	0.30	0.99	0.97	1.00
<i>RORB</i>	9	40	0.89	1.00	0.46	0.99	0.98	1.00
<i>RORC</i>	1	19	0.84	1.00	0.67	0.99	0.98	1.00
<i>SKP1</i>	5	15	1.00	1.00	0.57	0.99	0.73	1.00
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.26	1.00	0.85	0.99	0.46	1.00
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.90		0.48		1.00	
Pathway des 31 gènes circadiens			0.96		0.59		0.48	

¹ Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

² FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

[‡] CHR= Chromosome

Tableau Annexe 5 : P-valeurs d'interaction entre gènes circadiens et l'exposition à des postes tardifs (heure de fin comprise entre 21 heures et 2 heures du matin) dans le risque de survenue de cancer de la prostate et résultats d'analyse stratifiée sur cette variable

Gene	CHR [‡]	Nombre de SNPs	Interaction avec LATE EVENING		Type de nuit tardif =OUI (101 Cas/ 115 Témoins)		Type de nuit tardif =NON (147 Cas/ 173 Témoins)	
			P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²
<i>ARNTL</i>	11	36	0.90	1.00	0.99	1.00	0.85	1.00
<i>CLOCK</i>	4	20	1.00	1.00	0.50	0.98	1.00	1.00
<i>CRY1</i>	12	17	1.00	1.00	0.95	1.00	0.62	1.00
<i>CRY2</i>	11	13	0.41	1.00	0.99	1.00	1.00	1.00
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.71	1.00	0.67	0.98	0.27	1.00
<i>NPAS2</i>	2	53	0.81	1.00	0.19	0.97	0.14	1.00
<i>PER1</i>	17	20	0.98	1.00	0.24	0.98	0.68	1.00
<i>PER2</i>	2	16	0.54	1.00	0.30	0.98	0.95	1.00
<i>PER3</i>	1	26	1.00	1.00	0.86	1.00	0.80	1.00
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			1.00		0.86		0.83	
<i>BHLHE40</i>	3	74	1.00	1.00	0.98	1.00	0.93	1.00
<i>BHLHE41</i>	12	18	0.74	1.00	0.32	0.98	0.99	1.00
<i>BTRC</i>	10	22	0.97	1.00	0.02	0.14	0.59	1.00
<i>CREB1</i>	2	17	0.72	1.00	0.56	0.98	0.58	1.00
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.44	1.00	0.27	0.98	0.88	1.00
<i>CUL1</i>	7	18	0.50	1.00	0.40	0.98	0.97	1.00
<i>FBXL3</i>	13	11	0.21	1.00	0.82	1.00	0.81	1.00
<i>FBXW11</i>	5	26	1.00	1.00	0.59	0.98	0.57	1.00
<i>NR1D1</i>	17	12	0.94	1.00	0.99	1.00	0.93	1.00
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.57	1.00	0.52	0.98	0.56	1.00
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.49	1.00	0.60	0.98	0.84	1.00
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.93	1.00	0.68	0.98	0.89	1.00
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.53	1.00	0.63	0.98	0.97	1.00
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.64	1.00	0.01	0.10	0.67	1.00
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.88	1.00	0.69	0.98	0.98	1.00
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.95	1.00	0.41	0.98	0.91	1.00
<i>RBX1</i>	22	9	0.04	1.00	0.01	0.10	0.92	1.00
<i>RORA</i>	15	25	0.52	1.00	0.01	0.10	0.81	1.00
<i>RORB</i>	9	40	0.76	1.00	1.00	1.00	0.70	1.00
<i>RORC</i>	1	19	0.82	1.00	0.38	0.98	0.18	1.00
<i>SKP1</i>	5	15	0.94	1.00	0.17	0.97	0.90	1.00
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.70	1.00	0.99	1.00	0.65	1.00
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.74		0.01		1.00	
Pathway des 31 gènes circadiens			0.83		0.03		1.00	

¹ Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

² FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

[‡] CHR= Chromosome

Tableau Annexe 6 : P-valeurs d'interaction entre gènes circadiens et l'exposition à des nuit de type 'nuit-entière' dans le risque de survenue de cancer de la prostate et résultats d'analyse stratifiée sur cette variable

Gene	CHR [¥]	Nombre de SNPs	Interaction avec type nuit-entière		Type nuit-entière = OUI (141 Cas/ 169 Témoins)		Type nuit-entière = NON (107 Cas/ 119 Témoins)	
			P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²	P ¹	FDR-P ²
<i>ARNTL</i>	11	36	0.18	1.00	0.33	1.00	0.94	1.00
<i>CLOCK</i>	4	20	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
<i>CRY1</i>	12	17	0.64	1.00	0.77	1.00	0.003	0.11
<i>CRY2</i>	11	13	0.78	1.00	0.69	1.00	0.52	1.00
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.96	1.00	0.46	1.00	0.26	1.00
<i>NPAS2</i>	2	53	1.00	1.00	0.26	1.00	0.88	1.00
<i>PER1</i>	17	20	0.93	1.00	0.34	1.00	0.51	1.00
<i>PER2</i>	2	16	0.85	1.00	0.82	1.00	0.67	1.00
<i>PER3</i>	1	26	1.00	1.00	0.82	1.00	0.52	1.00
Pathway des 9 principaux gènes circadiens			0.90		0.93		0.06	
<i>BHLHE40</i>	3	74	0.80	1.00	0.81	1.00	0.79	1.00
<i>BHLHE41</i>	12	18	0.53	1.00	0.25	1.00	0.03	0.35
<i>BTRC</i>	10	22	0.44	1.00	0.70	1.00	0.84	1.00
<i>CREB1</i>	2	17	0.98	1.00	0.85	1.00	1.00	1.00
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.50	1.00	0.79	1.00	0.62	1.00
<i>CUL1</i>	7	18	0.32	1.00	0.87	1.00	0.45	1.00
<i>FBXL3</i>	13	11	0.74	1.00	0.95	1.00	0.33	1.00
<i>FBXW11</i>	5	26	0.41	1.00	0.14	1.00	0.67	1.00
<i>NR1D1</i>	17	12	0.75	1.00	0.97	1.00	0.30	1.00
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.69	1.00	0.98	1.00	0.22	1.00
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.52	1.00	0.97	1.00	0.63	1.00
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.99	1.00	1.00	1.00	0.89	1.00
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.60	1.00	0.96	1.00	0.43	1.00
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.62	1.00	0.29	1.00	0.47	1.00
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.60	1.00	0.98	1.00	0.97	1.00
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.88	1.00	0.02	0.47	0.12	0.76
<i>RBX1</i>	22	9	0.06	1.00	0.11	1.00	0.92	1.00
<i>RORA</i>	15	25	0.48	1.00	0.61	1.00	0.03	0.35
<i>RORB</i>	9	40	0.37	1.00	0.14	1.00	0.93	1.00
<i>RORC</i>	1	19	0.45	1.00	0.44	1.00	0.40	1.00
<i>SKP1</i>	5	15	0.93	1.00	0.49	1.00	0.12	0.76
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.55	1.00	0.28	1.00	0.89	1.00
Pathway complémentaire (22 gènes circadiens)			0.87		0.43		0.48	
Pathway des 31 gènes circadiens			0.94		0.53		0.17	

¹ Les P valeurs ont été calculées à partir de la méthode ARTP et ajustées sur les composantes principales

² FDR, false discovery rate-corrected P; P valeurs du nombre de gènes contenus dans le pathway (31 gènes circadiens)

[¥] CHR= Chromosome

Tableau Annexe 7 : Association entre indicateurs spécifiques au travail en horaires de nuit rotatifs et risque de cancer de la prostate en considérant uniquement les témoins qui ont eu un résultat normal au dépistage du cancer de la prostate

	Cas (N=616) / Témoins (N=667)	OR ¹ (IC 95%) ²
Pas de travail de nuit	532 / 425	1.0 (Reference)
Type de poste		
Continu	28 / 20	0.96 (0.52-1.78)
Semi-continu	36 / 34	0.83 (0.50-1.36)
Discontinu	5 / 10	0.41 (0.14-1.25)
Discontinu / Semi-continu / Continu	15 / 18	0.75 (0.37-1.53)
Sens de rotation des horaires de poste		
Horaire	55 / 59	0.73 (0.49-1.10)
Anti-horaire	11 / 7	1.09 (0.41-2.92)
Horaire & Anti-horaire	18 / 16	0.90 (0.44-1.83)
Fréquence de rotation des horaires de poste (en nombre de jours)		
Courte (≤ 3 jours)	13 / 11	0.89 (0.38-2.08)
Moyenne (4-5 jours)	41 / 42	0.79 (0.50-1.25)
Longue (≥ 6 jours)	20 / 18	0.79 (0.40-1.55)
Courte / Moyenne / Longue	10 / 11	0.74 (0.30-1.80)

¹ Odds Ratio (OR) ajusté sur âge, origine ethnique, antécédents familiaux de cancer de la prostate et niveau d'éducation

² Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

Circadian Disruption and Prostate Cancer Risk: An Updated Review of Epidemiological Evidences

Méyomo G. Wendeu-Foyet,¹ Florence Menegaux¹

¹ Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CESP (Center for Research in Epidemiology and Population Health), Inserm, Team Cancer and Environment, Villejuif, France.

Running title: Circadian Disruption and Prostate Cancer Risk

Key words: prostate cancer, night shift work, light at night, sleep patterns, clock genes polymorphisms

Abbreviations: Confidence Interval, CI; Desoxyribonucleic Acid, DNA; Health Professionals Follow-Up Study, HPFS; Hazard Ratio, HR; Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE; International Agency for Research on Cancer, IARC; Light At Night, LAN; Odds Ratio, OR; Physicians' Health Study, PHS; Prostate-Specific Antigen, PSA; Risks Ratio, RR; Single Nucleotid Polymorphisms, SNPs; United States, U.S.

Financial support: The first author, Méyomo G. Wendeu-Foyet, is funded by a 3-years doctoral allowance of the Doctoral School of Public Health (EDSP), Paris-Saclay University, for her PhD.

Corresponding Author:

Dr Florence Menegaux

ISERM U1018 – Center for research in Epidemiology and Population Health (CESP)

Cancer & Environment Team

16 av. Paul Vaillant Couturier

94807 Villejuif Cédex

France

Cell: 919-519-6850

Email: florence.menegaux@inserm.fr

Conflict of interest: The authors declare no potential conflicts of interest

Word Count: Abstract: 173 words (max: 250) / Main text: 2 605 words (max: 4000)

Number of Tables: 3

Number of Figures: 1

ABSTRACT

Since the publication of the IARC Monograph in 2007 classifying night shift work leading to a disruption of circadian rhythm as probably carcinogenic to humans, there is an increasingly growing interest in understanding how circadian disruption may play a role in cancer development.

This systematic review provides a comprehensive update on epidemiological evidences on circadian disruption and prostate cancer since the last review published in 2012. We identified 12 new studies evaluating the effects of several circadian disruptors such as night shift work, sleep patterns, and circadian genes in prostate cancer risk. In contrast, no new studies have focused on exposure to light at night.

Several convincing and biologically plausible hypotheses have been proposed to understand how circadian disruption may be related to cancer. However, the current difficulty of concluding on the role of circadian disruption on prostate cancer risk requires further studies including a better characterization of the different night shift systems, data on sleep patterns and chronotype, measurement of biomarkers and investigations of polymorphisms in the genes regulating the biological clock.

Introduction

Prostate cancer is the most common cancer in westernized countries with more than 900,000 cases diagnosed worldwide (1), and approximately 60,000 new cases in France each year (2). Despite a relatively high morbidity and mortality, only age, ethnic origin and family history of prostate cancer are well-established prostate cancer risk factors which etiology remains largely unexplained. Nevertheless, migrant studies have shown that Asian men living in the USA have much higher prostate cancer rates than their counterparts living in native lands suggesting the importance of environmental and lifestyle factors in prostate cancer etiology and pathogenesis (3-5).

Since late eighties, increasing evidence has linked circadian rhythm dysfunction with the pathogenesis of cancer (6). Many physiological functions (respiration, metabolism, cardiovascular, digestive and immune system) and biological activities (hormonal secretions, sleep-wake cycle, cell division, apoptosis, DNA repair) display rhythms with a period close to 24 hours (7). These rhythms are called circadian and are controlled by a central clock in suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus and peripheral clocks in other brain regions and most peripheral tissues (8). These clocks are regulated endogenously at the molecular level by periodic transcription of genes that form a network of self-regulated feedback loop (6, 9, 10). There are, to date, 8 known circadian core genes (*CLOCK*, neuronal PAS domain protein 2 (*NPAS2*), aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (*ARNTL*), cryptochrome 1&2 (*CRY1*, *CRY2*), period 1, 2&3 (*PER1*, *PER2*, *PER3*), casein kinase 1-E (*CSNK1E*), *TIMELESS*, *MTNR1A* and *MTNR1B*) that have been directly involved in the regulation of prostate tumorigenesis (11-13).

In 2007, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified “shift work leading to a disruption of circadian rhythm” as probably carcinogenic to humans (Group 2A) (14) (Straif et al. 2011). This classification was based on sufficient evidence from experimental animal models but limited evidence from epidemiological studies in humans, the majority focusing on breast cancer and specific occupation groups such as nurses, flight attendants, radio and telegraph operators. Several mechanistic hypotheses for how circadian disruption may be related to cancer have been proposed, among them: (a) exposure to light at night (LAN) that suppresses the nocturnal peak of melatonin and its associated anti-carcinogenic effects; (b) disruption of the circadian rhythm regulated by several clock genes controlling cell proliferation and apoptosis; (c) repeated phase shifting leading to internal desynchronization

and defects in the regulation of the circadian cell cycle and physiological processes; and (d) sleep deprivation that alters immune function (15-17).

The IARC Monograph has raised a growing interest in understanding the role of circadian disruption, including night shift work, particularly in breast cancer occurrence with the publication of several new studies since its publication, including one carried out by our team (18-20), 4 meta-analyses published in 2013 (21-24) and a recent meta-analysis including 3 cohort studies (25). On the other hand, there is a limited epidemiologic evidence for prostate cancer even though Sigurdardottir and colleagues reviewed, in 2012, the lean literature on “circadian disruption, sleep loss and prostate cancer risk” (26).

Thus, the aim of this article was to update the review of Sigurdardottir et al. on the effects of night shift work, sleep patterns and LAN in prostate cancer risk. We also completed this review with publications regarding the effect of circadian genes in prostate cancer risk, not included in Sigurdardottir’s review.

MATERIALS AND METHODS

Search strategy

We focused on studies that examined night shift work, sleep patterns, LAN exposure and circadian genes (main factors known to affect the circadian rhythm) and prostate cancer risk. All studies published since the review of Sigurdardottir and al. (27) have been identified mainly from the electronic database PubMed from November 2011 through September 2016. Studies on circadian genes published before November 2011 were taken into account. Search terms used were “*prostate cancer*”, “*prostate tumor*”, “*prostate carcinoma*”, “*prostatic neoplasms*” to specify the outcome of interest and “*night work*”, “*shift work*”, “*night shift work*”, “*shiftworking*”, “*shifworker*”, “*chronobiology disorders*”, “*occupational diseases*”, “*circadian clocks*”, “*circadian rhythms*”, “*light at night*”, “*sleep disorders*”, “*sleep deprivation*”, “*insomnia*”, “*dysomnias*”, “*circadian gene*”, “*clock gene*”, “*clock gene polymorphism*” to specify the exposures.

Eligible studies

Only human-based epidemiological studies matching with the following criteria were included: (a) studies with clearly defined research objectives, design and statistical methods; (b) case-control, cohort or ecological studies; (c) individual exposure assessment; (d) original data presented; (e) publications in English. Overall, a total of 134 articles have been identified

and all abstracts have been reviewed (Figure 1). Among them, 99 articles were not relevant for detailed evaluation. Thirty-five articles have been reviewed in detail, of which 23 were excluded. Finally, 12 epidemiological studies that provided results on night shift work, sleep patterns, and circadian genes and prostate cancer risk were included in our review. In contrast, no new studies have focused on exposure to light at night.

RESULTS

We reviewed 12 studies including 2 meta-analyses which are carefully described regarding the following information: authors, country, time period under observation, study design, study sample size, number of prostate cancer cases and controls for case-control studies, exposure assessment, outcome and exposure data source, adjusted covariables and adjusted RR, OR, HR and their 95% confidence interval (Tables 1 – 3).

Night shift work and prostate cancer

Four studies published before 2012 were included in Sigurdardottir's review presenting conflicting results as there was a significantly increased risk of prostate cancer in 2 studies (28, 29) while no association was observed in others (30, 31). Since that review, 6 studies have been published including 2 population-based case-control studies, 3 cohort studies and 1 meta-analysis.

A Canadian population-based case-control study evaluating the role of night work in the risk of several cancers in men observed that night workers were at three-fold increased risk of prostate cancer (OR=2.77, 95% CI=1.96-3.92) (32). In contrast, a Spanish population-based case-control study reported that night workers were at non-significantly increased risk of prostate cancer (OR=1.14, 95% CI= 0.94-1.37) compared to those who had never worked at night (33). Interestingly, authors observed an association for men who worked at night more than 28 years (OR=1.38, 95% CI=1.05-1.81), especially if they were of morning chronotype (OR=1.79, 95% CI=1.16-2.76). In addition, night shift workers had a higher prostate tumor risk according to the d'Amico classification (PSA more than 20, Gleason score equal or larger than 8, or clinical stage T2c-3a) (RR= 1.40, 95% CI=1.05-1.86). Conversely, a U.S prospective cohort study on fatal prostate cancer, did not find any association for rotating shift workers or fixed night workers (RR = 0.72, 95% CI=0.44-1.18) compared to fixed day workers (RR = 1.08, 95% CI=0.95-1.22) (34). Similarly, a German industrial workers retrospective cohort

study and a prospective cohort study of Finnish Twins did not find any association neither with rotating shift work (HR = 0.93, 95% CI=0.71-1.21) in the German cohort (35) nor in fixed night workers (HR = 0.50, 95% CI=0.10-1.90) and rotating shift workers (HR = 1.00, 95% CI=0.70-1.20) in the Finish cohort (36).

Finally, a recent meta-analysis including 8 studies (3 case-control studies and 5 cohorts) of which 4 were included in Sigurdardottir's review observed a 24% increased risk of prostate cancer for night shift workers (meta-RR = 1.24, 95% CI=1.05-1.46 ; $p=0.011$) (37).

Sleep patterns and prostate cancer

Only one study, a Japanese cohort, was included in Sigurdardottir's review suggesting an inverse association between sleep duration and prostate cancer risk (38). Since this review, 5 new studies have investigated the role of sleep patterns in prostate cancer risk. Sleep patterns may be defined as sleep duration, sleep quality and sleep problems or disorders such as insomnia (39). An Iceland prospective cohort study examining sleep disruption among older men residing in Reykjavik, reported that men with severe and very severe sleep problems regarding falling and staying asleep, were at a significantly increased risk of prostate cancer compared to men without sleep problems (HR=1.7, 95% CI=1.0-2.9 for severe sleep problems and HR=2.2, 95% CI=1.2-3.9 for very severe sleep problems) (40). A large prospective cohort study of cancer mortality in U.S adults observed that men who slept 3 to 5 hours per night or those who slept 6 hours per night had a significant 64% or 28%, respectively, higher risk of fatal prostate cancer compared to men who slept 7 hours per night during the first 8 years of follow-up (34). Similarly, the U.S Health Professional Follow-up Study showed a 30% significant reduced risk of prostate cancer for long sleepers (≥ 10 hours per night) compared with those who slept 8 hours per night (RR=0.70; 95% CI= [0.50-0.99]) (41). Moreover, men who reported never feeling resting when they wake up were at more than threefold increased risk of fatal prostate cancer compared to those always feeling rested (RR=3.05, 95% CI=1.15-8.10) in that study. In contrast, a Swedish National Cohort study did not find any association neither with sleep duration nor with sleep restorative power or sleep quality (42). Likewise, no association between sleep duration and prostate cancer risk was observed in the cohort study of Finnish Twins (36).

Circadian genes and prostate cancer

Very few studies have examined the role of circadian genes in prostate cancer risk and none has studied the influence of those genes in the association between night shift work and prostate cancer.

Five circadian genes variants were analysed in a Chinese population-based case-control study. Men with the cryptochrome 2 (*CRY2*)-variant C allele had a significant 1.7-fold increased risk of prostate cancer (95% CI=1.1-2.7) relative to those with the GG genotype (43).

An American population-based case-control study among Caucasian men analyzed 41 tagging single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in 10 circadian-related genes among which 17 SNPs located in three core genes (i.e *ARNTL*, *CSNK1E* and *NPAS2*) were significantly associated with prostate cancer (13). Recently, a meta-analysis of 3 cohort studies (the AGES-Reykjavik cohort, the Health Professionals Follow-Up Study (HPFS), and the Physicians' Health Study (PHS)) evaluated the association of 96 SNPs across 12 circadian-related genes with fatal prostate cancer (44). None of the 96 SNPs analyzed individually were associated with fatal prostate cancer across the three cohorts. Nevertheless, gene-based analyses showed that variation in the *CRY1* gene was nominally associated with fatal prostate cancer in each cohort (p values = 0.01, 0.01, and 0.05 for AGES-Reykjavik, HPFS, and PHS, respectively).

DISCUSSION

This review gathered information on 12 studies (4 case-control studies, 6 cohort studies and 2 meta-analyses) that addressed the association between circadian disruption indicators (night shift work, sleep patterns, and circadian genes) and prostate cancer risk.

Evidence of a possible association between night shift work and prostate cancer remains to date inconclusive even though results of a recent meta-analysis concluded to a 24% increase risk of prostate cancer. Indeed, the meta-analysis provided a meta-OR for 8 studies that provide very different definitions and assessments of night shift work across studies. Moreover, only 3 studies out of 8 were of high quality according to the Newcastle-Ottawa Scale criteria (45). Out of those 8 studies, 4 were included in Sigurdardottir's review (28-31) and 4 are part of ours (32-35). Among the 5 more recent studies included in our review, two were suggestive of an association between night shift work and prostate cancer (32, 33) while 3 studies did not (34-36). Even though those 5 studies presented several positive features that should be emphasized: high quality exposure information with detailed lifetime job histories, large population size studies, information on sleep patterns and chronotype in 2 studies out of 5, several limitations to an overall interpretation should also be highlighted: lack of standardization in both definition of night shift work and exposure assessment; different potential confounding factors taken into account; different prostate cancer outcomes either incidence or mortality; differences in populations studied some of them being population-based while others focused on specific occupational groups; few studies with information on prostate cancer aggressiveness and few studies taking into account other occupational exposures that may also play a role in prostate cancer (46).

Some epidemiological studies suggested that sleep patterns such as a short duration of sleep or a poor quality of sleep (i.e problems of falling and remaining asleep) may increase the risk of several cancer including prostate cancer (34, 40, 41). However, some potential limitations susceptible to affect those epidemiological results should be considered, such as self-report of sleep information (34, 41) and a lack of information on sleep medication use. Short sleep duration and sleep disruption have been associated with lower melatonin levels and increase the exposure to LAN (47, 48). The role of melatonin as a tumor cells proliferation inhibitor, the impact of LAN exposure during sleep period or night shift work and sleep patterns on melatonin levels, also raised questions on a possible mediation of their carcinogenic effect through the suppression of the melatonin nocturnal pic (49).

To our knowledge, only one ecological study, included in Sigurdardottir's review, investigated at a large-scale population level the effect of light at night exposure in the risk of prostate, lung and colon cancer in men, using the available age-standardized rates of those male cancers for 164 countries (50). Authors observed that the more countries were exposed to LAN, the higher was the increase in prostate cancer age-standardized rates (ASR). To date, no new study has examined the role of light at night and Prostate cancer risk while 6 studies have already been published on LAN and breast cancer (51-56) since the publication of Stevens in 2009 (57).

A growing interest in circadian genes as a potential carcinogenesis pathway has emerged as they play a key role in the regulation of cells proliferation, cell cycle control, DNA damage repair and apoptosis (13). Two studies (13, 43) had suggested a significant association with susceptibility to prostate cancer, for an intronic *CRY2* variant, *ARNTL*, *CSNK1E* and *NPAS2*, whereas Markt and al. meta-analysis failed to confirm any association between the SNPs evaluated and risk of fatal prostate cancer. However, within the individual cohorts included in the meta-analysis, two SNPs in *CRY1* (rs7297614 and sr1921126) were associated with risk of fatal prostate cancer in both AGES-Reykjavik and HPFS (44). The relatively large size of the study-population in those studies, quality control measures, selection as well as misclassification of genotyping bias control, the test of Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) for each SNP in the control population to ensure that genotype frequencies did not differ from those expected in general population denoted the extent in which genotyping data and therefore the results may be reliable. Nevertheless, the major common limitation of all studies was related to homogeneity within study population and differences in population type across studies, restraining therefore results generalisability. However, those results are partially giving support to the possible role of circadian genes in hormone-related cancers, as circadian genes have been associated with high concentrations of sex steroid hormones (58).

Influence of circadian genes should also be taken into account when studying night shift work in prostate cancer risk, as it has been shown that circadian genes may modulate the role of night shift work in breast cancer (20, 59).

In conclusion, this review, an update to that of Sigurdardottir's (26), provides an overview of epidemiological evidences on the role of circadian disruption indicators in prostate cancer risk. The mechanistic hypotheses that have been proposed to understand how circadian

disruption may be related to cancer are convincing and biologically plausible. However, to better capture all aspects of circadian disruption and to improve our understanding of its carcinogenic effects, key domains should be investigated in future epidemiological studies, as recommended by an IARC group of experts: better characterization of the different night shift systems; need to collect new data on sleep patterns and chronotype; measurement of biomarkers and investigations of polymorphisms in the genes regulating the biological clock at the molecular level (circadian genes) (60).

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Pascal Guénel, director of the team Cancer and Environment, for our fruitful scientific discussions on the role of night shift work in cancers, especially his experience in breast cancer.

REFERENCES

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2011;61(2):69-90.
2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2008;56(3):159-75.
3. Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest. *Epidemiol Rev*. 2001;23(3):13.
4. Hsing AW, Sakoda LC, Chua SC. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(3):843S-57S.
5. Lee J, Demissie K, Lu S, Rhoads GG. Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. *Cancer Control*. 2007;14(1):78.
6. Savvidis C, Koutsilieris M. *Molecular Medicine*. 2012;18(9):1.
7. Gronfier C. Physiology of the endogenous circadian clock: From clock genes to clinical applications. *Médecine du Sommeil*. 2009;6(1):3-11.
8. Roenneberg T. Epidemiology of the human circadian clock *Sleep Medicine Reviews*. 2007;11(6):429-38.
9. Cermakian N, Boivin D. The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans. *Obesity Reviews*. 2009;10(s2):25-36.
10. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(5):350-61.
11. Cao Q, Gery S, Dashti A, Yin D, Zhou Y, Gu J, et al. A role for the clock gene *per1* in prostate cancer. *Cancer Res*. 2009;69(19):7619-25.
12. Kiss Z, Ghosh PM. WOMEN IN CANCER THEMATIC REVIEW: Circadian rhythmicity and the influence of 'clock' genes on prostate cancer. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(11):T123-T34.
13. Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, Fitzgerald LM, Kwon EM, Ostrander EA, et al. Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: a population-based case-control study. *Cancer Res*. 2009;69(24):9315-22.
14. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The lancet oncology*. 2007;8(12):1065-6.
15. Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer—considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2010:163-79.

16. Fritschi L, Glass D, Heyworth J, Aronson K, Girschik J, Boyle T, et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Medical hypotheses*. 2011;77(3):430-6.
17. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep medicine reviews*. 2013;17(4):273-84.
18. Cordina-Duverger E, Koudou Y, Truong T, Arveux P, Kerbrat P, Menegaux F, et al. Night work and breast cancer risk defined by human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and hormone receptor status: A population-based case-control study in France. *Chronobiology international*. 2016:1-5.
19. Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, et al. Night work and breast cancer: A population-based case-control study in France (the CECILE study). *International Journal of Cancer*. 2013;132(4):924-31.
20. Truong T, Liquet B, Menegaux F, Plancoulaine S, Laurent-Puig P, Mulot C, et al. Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(4):629-38.
21. Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm M-L, Ojajarvi A, Orsini N, et al. Night-shift work and breast cancer—a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 2013;39(5):431-47.
22. Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer epidemiology*. 2013;37(3):197-206.
23. Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138(1):291-301.
24. Wang F, Yeung K, Chan W, Kwok C, Leung S, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Annals of oncology*. 2013;24(11):2724-32.
25. Travis RC, Balkwill A, Fensom GK, Appleby PN, Reeves GK, Wang X-S, et al. Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(12):djw169.
26. Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, Rider JR, Lockley SW, Schernhammer E, et al. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(7):1002-11.
27. Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, Rider JR, Lockley SW, Schernhammer E, et al. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2012;21(7):1002-11.

28. Conlon M, Lightfoot N, Kreiger N. Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology*. 2007;18(1):182-3.
29. Kubo T, Oyama I, Nakamura T, Kunimoto M, Kadowaki K, Otomo H, et al. Industry-based retrospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers. *Int J Urol*. 2011;18(3):206-11.
30. Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 2006;164(6):549-55.
31. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33(5):336-43.
32. Parent ME, El-Zein M, Rousseau MC, Pintos J, Siemiatycki J. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol*. 2012;176(9):751-9.
33. Papantoniou K, Castano-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Perez-Gomez B, Burgos J, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer*. 2015;137(5):1147-57.
34. Gapstur SM, Diver WR, Stevens VL, Carter BD, Teras LR, Jacobs EJ. Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Prev Med*. 2014;46(3 Suppl 1):S26-33.
35. Yong M, Blettner M, Emrich K, Nasterlack M, Oberlinner C, Hammer GP. A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer among German male chemical workers. *Scand J Work Environ Health*. 2014;40(5):502-10.
36. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Hublin C, Pukkala E, Mucci LA, et al. Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer causes & control : CCC*. 2016;27(11):1361-70.
37. Rao D, Yu H, Bai Y, Zheng X, Xie L. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2015;8:2817-26.
38. Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, Sone T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer*. 2008;99(1):176-8.
39. Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):687-701.
40. Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Mucci LA, Fall K, Rider JR, Schernhammer E, et al. Sleep disruption among older men and risk of prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22(5):872-9.

41. Markt SC, Flynn-Evans EE, Valdimarsdottir UA, Sigurdardottir LG, Tamimi RM, Batista JL, et al. Sleep Duration and Disruption and Prostate Cancer Risk: a 23-Year Prospective Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2015;25(2):302-8.
42. Markt SC, Grotta A, Nyren O, Adami H-O, Mucci LA, Valdimarsdottir UA, et al. Insufficient sleep and risk of prostate cancer in a large Swedish cohort. *Sleep*. 2015;38(9):1405.
43. Chu LW, Zhu Y, Yu K, Zheng T, Yu H, Zhang Y, et al. Variants in circadian genes and prostate cancer risk: a population-based study in China. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(4):342-8.
44. Markt SC, Valdimarsdottir UA, Shui IM, Sigurdardottir LG, Rider JR, Tamimi RM, et al. Circadian clock genes and risk of fatal prostate cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 2015;26(1):25-33.
45. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
46. Peplonska B, Burdelak W, Bukowska A, Kryszicka J, Konieczko K. Night shift work characteristics and occupational co-exposures in industrial plants in Lodz, Poland. *International journal of occupational medicine and environmental health*. 2013;26(4):522-34.
47. Sigurdardottir LG, Markt SC, Rider JR, Haneuse S, Fall K, Schernhammer ES, et al. Urinary melatonin levels, sleep disruption, and risk of prostate cancer in elderly men. *European urology*. 2015;67(2):191-4.
48. Wu AH, Wang R, Koh WP, Stanczyk FZ, Lee HP, Yu MC. Sleep duration, melatonin and breast cancer among Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis*. 2008;29(6):1244-8.
49. Schernhammer ES, Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? *Br J Cancer*. 2004;90(5):941-3.
50. Kloog I, Haim A, Stevens RG, Portnov BA. Global co-distribution of light at night (LAN) and cancers of prostate, colon, and lung in men. *Chronobiol Int*. 2009;26(1):108-25.
51. Bauer SE, Wagner SE, Burch J, Bayakly R, Vena JE. A case-referent study: light at night and breast cancer risk in Georgia. *International journal of health geographics*. 2013;12:23.
52. Hurley S, Goldberg D, Nelson D, Hertz A, Horn-Ross PL, Bernstein L, et al. Light at night and breast cancer risk among California teachers. *Epidemiology*. 2014;25(5):697-706.
53. Kloog I, Stevens RG, Haim A, Portnov BA. Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(12):2059-68.

54. Li Q, Zheng T, Holford TR, Boyle P, Zhang Y, Dai M. Light at night and breast cancer risk: results from a population-based case-control study in Connecticut, USA. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(12):2281-5.
55. Portnov BA, Stevens RG, Samociuk H, Wakefield D, Gregorio DI. Light at night and breast cancer incidence in Connecticut: An ecological study of age group effects. *The Science of the total environment*. 2016;572:1020-4.
56. Rybnikova N, Haim A, Portnov BA. Artificial Light at Night (ALAN) and breast cancer incidence worldwide: A revisit of earlier findings with analysis of current trends. *Chronobiol Int*. 2015;32(6):757-73.
57. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol*. 2009;38(4):963-70.
58. Chu LW, Zhu Y, Yu K, Zheng T, Chokkalingam AP, Stanczyk FZ, et al. Correlation between circadian gene variants and serum levels of sex steroids and insulin-like growth factor-I. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(11):3268-73.
59. Rabstein S, Harth V, Justenhoven C, Pesch B, Plottner S, Heinze E, et al. Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: results from the GENICA study. *Chronobiol Int*. 2014;31(10):1115-22.
60. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med*. 2011;68(2):154-62.

Table 1. Characteristics of studies on night / shift work

Author, Country	Study design, Population	Number of prostate cancer	Data collection	Adjusted covariables	Exposure definition	Risk estimate (95% CI)
Parent et al. 2012 Québec, Canada	Population-based case-control study	400 cases 512 controls	Face-to-face interview	Age, ancestry, educational level, family income, smoking, alcohol, BMI, farming, occupational physical activity	Shift work Night work: working between 1:00 AM and 2:00 AM for at least 6 months	OR=2.77 (1.96-3.92)
Gapstur et al. 2014 United States	Cancer Prevention Study-II cohort American Cancer Society volunteers friends, neighbors and relatives	4 974 cases	Self-administered questionnaire	Age, race, education, BMI, smoking history, family history of prostate cancer, and frequent or painful urination	Fixed night shift = 9:00 PM to 12:00 PM Rotating shift	RR=0.72 (0.44-1.18) RR=1.08 (0.95-1.22)
Yong et al. 2014 Germany	Cohort Study of male chemical production workers	337 cases	Personnel files Occupational health records	Age, smoking, professional status, and duration of employment	Shift patterns = "3x12 hours" or "4x12 hours" in which workers alternate day shifts, night shifts and free periods	HR=0.93 (0.71-1.21)
Papantoniou et al. 2015 Spain	Population-based case-control study	1 095 cases 1 338 controls	Face-to-face and phone interviews	Age, family history of prostate cancer, leisure, time physical activity, smoking status, past sun exposure, meat consumption, center and educational level	Night shift = partly or entirely between 00:00 AM and 06:00 AM at least three times per month	OR=1.14 (0.94-1.37)
Dickerman et al. 2016 Finland	Prospective cohort study of Finnish same-sex twin pairs	602 cases	Mailed questionnaire	Age, education, BMI, physical activity, social class, social class, smoking status, alcohol use, snoring, zygoty, chronotype	Last or current work Fixed night Rotating shift	HR=0.50 (0.10-1.90) HR=1.00 (0.70-1.20)
Rao et al. 2015	Meta-analysis	9 669 cases			Night shift work	RR=1.24 (1.05-1.46)

Table 2. Characteristics of studies on sleep patterns

Author, Country	Study design, Population	Number of prostate cancer	Data collection	Adjusted covariables	Exposure definition	Risk estimate (95% CI)
Sigurdardottir et al. 2013 Iceland	AGES-Reykjavik prospective cohort study	135 cases	Self-administered questionnaire	Age at study entry, family history of PCA, visit to doctor during previous 12 months, injury or health check-up, level of education, smoking status, alcohol use, diagnosis of benign prostate disease, BMI	<p>Q1: Taking medication for sleep Q2: Difficulty falling asleep within 30 minutes Q3: Waking up during the night and having difficulty falling back asleep Q4: Waking up early in the morning and having difficulty falling back asleep</p> <p>Severe sleep problem= Q1+Q2+Q3 Very severe sleep problem= Q1+Q2+Q3+Q4</p>	<p>HR=1.70 (1.0-2.9)</p> <p>HR=2.2 (1.2-3.9)</p>
Gapstur et al. 2014 United States	Cancer Prevention Study–II cohort American Cancer Society volunteers friends, neighbors and relatives	4 974 cases	Self-administered questionnaire	Age, race, education, BMI, smoking history, family history of prostate cancer, and frequent or painful urination	3-5 hours per night 6 hours per night	<p>RR=1.64 (1.06-2.54)</p> <p>RR=1.28 (0.98-1.67)</p>
Markt et al. 2015a United States	Health Professional Follow-up Study (HPFS)	4 261 Cases	Self-administered questionnaire	Age, race, vigorous activity level, smoking, diabetes, family history of PCA, snoring status, multivitamin use, energy intake, history of PSA testing, beta-blocker use, marital status, coffee intake, alcohol intake, number of urination per night	<p>≥ 10 hours per night</p> <p>Never feeling rested when wake up</p>	<p>RR=0.70 (0.50-0.99)</p> <p>RR=3.05 (1.15-8.10)</p>
Markt et al. 2015b Sweden	National Cohort	785 cases	Self-administered questionnaire	Age, BMI, employment status, snoring, smoking, alcohol use, depressive symptoms, physical activity, coffee intake, multivitamin use, diabetes	Poor restorative power of sleep	HR=1.23 (0.93-1.62)
Dickerman et al. 2016 Finland	Prospective cohort study of Finnish same-sex twin pairs	602 cases	Mailed questionnaire	Age, education, BMI, physical activity, social class, social class, smoking status, alcohol use, snoring, zygosity, chronotype	<p>8 hours per night</p> <p>Fairly poor/poor quality of sleep</p>	<p>HR=0.90(0.70-1.20)</p> <p>HR=1.00 (0.7-1.3)</p>

Table 3. Characteristics of studies on circadian genes

Author, Country	Study design, Population	Number of prostate cancer	Data collection	Adjusted covariables	Exposure definition	Risk estimate (95% CI)
Chu et al. 2008 China	Population-based case-control study	187 cases 242 controls	Face-to-face interview Blood sample for DNA genotyping	Age	5 variants in 5 circadian genes <i>PER3</i> (54-base pair repeat length variant) <i>CRY2</i> (rs1401417:G>C) <i>CSNK1E</i> (rs1005473:A>C) <i>NPAS2</i> (rs2305160:G) <i>PER1</i> (rs2585405:G>C)	OR=1.70 (1.1-2.7)
Zhu et al. 2009 Washington, United States	Population-based case-control study in residents of King County in Washington	1 308 cases 1 266 controls	Face-to-face interview Blood sample for DNA genotyping	Age, family history of PCa	Genotyping of 41 tag-SNPs in 10 circadian genes <i>PER1</i> , <i>PER2</i> , <i>PER3</i> <i>CSNK1E</i> <i>CRY1</i> , <i>CRY2</i> <i>ARNTL</i> (rs 969485) <i>CLOCK</i> <i>NPAS2</i> (rs10206435) <i>TIMELESS</i>	OR=0.52 (0.30-0.91) OR=0.62 (0.38-1.01)
Markt et al; 2015c	Meta-analysis of 3 cohort studies: AGES-Reykjavik, HPFS (United States), Physician Health Study (United States)	283 cases	Blood sample for DNA genotyping	–	Genotyping of 12 circadian genes <i>PER1</i> , <i>PER2</i> , <i>PER3</i> <i>CSNK1E</i> <i>CRY1</i> , <i>CRY2</i> <i>ARNTL</i> <i>CLOCK</i> <i>NPAS2</i> <i>TIMELESS</i> <i>MTNR1A</i> , <i>MTNR1B</i>	OR=0.92 (0.71-1.19) OR=1.00 (0.59-1.68)

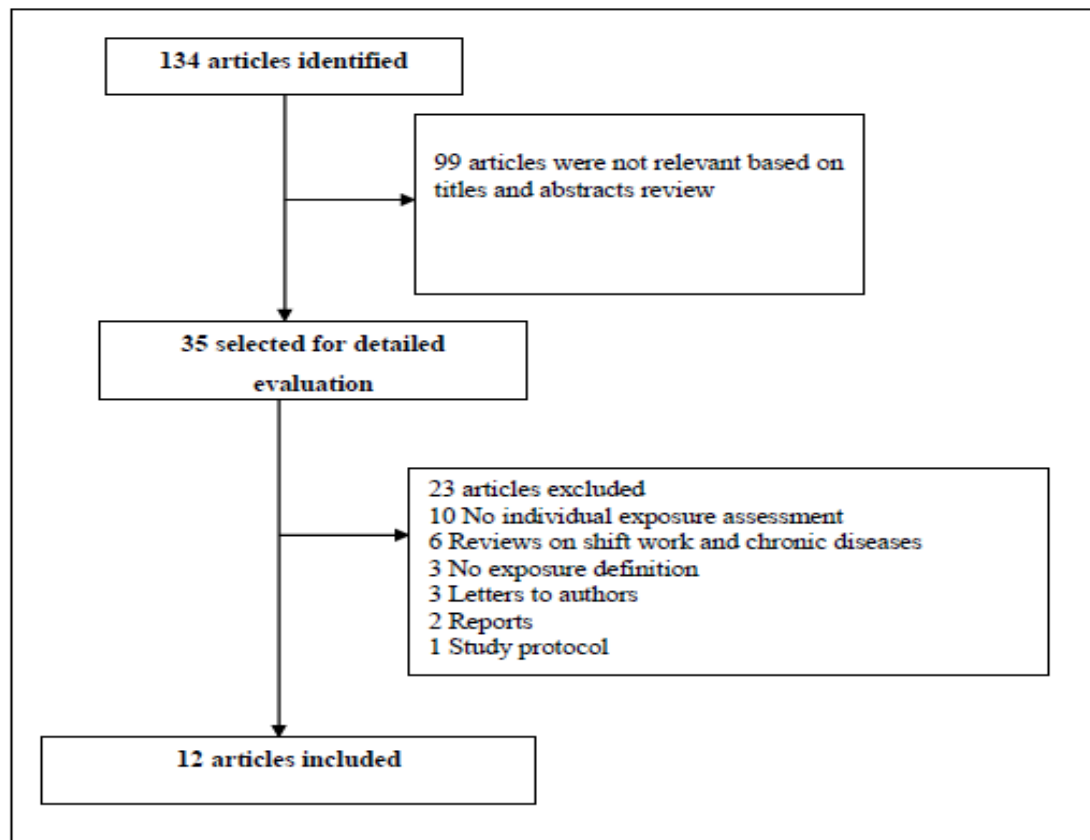


Figure 1: Flowchart for articles selection

Night work and prostate cancer risk: Results from the EPICAP study

Méyomo G. Wendeu-Foyet¹, Virginie Bayon^{2,3}, Sylvie Cénéé¹, Brigitte Trétarre⁴, Xavier Rébillard⁵, Géraldine Cancel-Tassin⁶, Olivier Cussenot^{6,7,8}, Pierre-Jean Lamy^{5,9}, Brice Faraut^{2,3}, Soumaya Ben Khedher¹, Damien Léger^{2,3}, Florence Menegaux¹

¹ Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CESP (Center for Research in Epidemiology and Population Health), Inserm, Team Cancer and Environment, Villejuif, France.

² Centre du sommeil et de la vigilance, Hôtel Dieu, APHP, Paris, France

³ Université Paris Descartes, Sorbonne paris Cité, EA 7330 VIFASOM, Sommeil-Vigilance-Fatigue et Santé Publique, Paris, France

⁴ Hérault Cancer Registry, EA 2415, ICM, Montpellier, France

⁵ Clinique Beau Soleil, Montpellier, France

⁶ CeRePP, Hopital Tenon, Paris, France

⁷ Sorbonne Université, Institut Universitaire de Cancérologie, GRC n°5 ONCOTYPE-URO, Hopital Tenon, APHP, Paris, France

⁸ Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, Hopital Tenon, Department of Urology, Paris

⁹ Imagenome, Labosud, Montpellier, France

Corresponding Author:

Dr Florence Menegaux

ISERM U1018 – Center for research in Epidemiology and Population Health (CESP)

Cancer & Environment Team

16 av. Paul Vaillant Couturier

94807 Villejuif Cédex

France

Cell: 0033-145-595-153

Email: florence.menegaux@inserm.fr

Word Count: Abstract: 246 words (max: 250) / Main text: 3 353 words (max: 3500)

Number of Tables: 5

Key messages

What is already known about this subject?

A possible role of circadian disruption related to night work in prostate cancer risk was hypothesized based on the International Agency for Research on Cancer (IARC) monograph that classified “shift work leading to a disruption of circadian rhythm” as probably carcinogenic to humans. To date, 11 epidemiological studies have investigated night work in prostate cancer risk with conflicting results.

What are the new findings?

Our results suggest that a long duration in combination with a long shift and or at least 6 consecutive nights of permanent night work are associated with an increased risk of prostate cancer, and particularly aggressive prostate cancer. In addition, an overall increased risk of prostate cancer was also observed among night workers with an evening chronotype.

How might this impact on policy or clinical practice in the foreseeable future?

The increasing prevalence of night shift work in the world population and the high incidence of prostate cancer make this research area a key issue for public and occupational health. Further studies are needed to enhance existing findings, and to identify night work patterns and individual characteristics that may have a strong impact on the internal circadian rhythm and therefore on cancer risk.

ABSTRACT

Objective

To investigate the role of night work in prostate cancer based on data from the EPICAP study.

Methods

EPICAP is a French population-based case-control study including 818 incident prostate cancer cases and 875 frequency matched controls that have been face-to-face interviewed on several potential risk factors including a lifetime occupational history. Detailed information on work schedules for each job were gathered (permanent or rotating night work, duration, total number of nights, length of the shift, number of consecutive nights, type and speed of the rotation if rotating night work) as well as sleep duration and chronotype. Prostate cancer aggressiveness was assessed by Gleason score.

Results

Night work was not associated with prostate cancer, whatever the aggressiveness of prostate cancer, while we observed an overall increased risk among men with an evening chronotype (OR = 1.83, 95% CI 1.05 to 3.19). A long duration of at least 20 years of permanent night work was associated with aggressive prostate cancer (OR = 1.76, 95% CI 1.13 to 2.75), even more pronounced in combination with a shift length > 10 hours or ≥ 6 consecutive nights (OR = 4.64, 95% CI 1.78 to 12.13, OR = 2.43, 95% CI 1.32 to 4.47, respectively).

Conclusion

Our results suggest that a long duration of permanent night work in combination with a long shift length or at least 6 consecutive nights may be associated with prostate cancer, particularly with aggressive prostate cancer. Nevertheless, further studies are needed to confirm those findings.

INTRODUCTION

Prostate cancer is the most common cancer in males in industrialized countries with more than 1,000,000 cases diagnosed worldwide in 2012 (Globocan 2012), of which more than 50,000 in France each year (Grosclaude et al. 2015). Despite its high incidence, only age, ethnic origin and family history of prostate cancer are well-established risk factors, leaving etiology of prostate cancer largely unexplained. Migrant studies have shown that Asian men living in the United States of America have much higher prostate cancer incidence rates than their counterparts living in their native country suggesting the importance of westernized lifestyle and environmental factors in prostate cancer etiology (Hsing and Devesa 2001; Hsing, Sakoda, and Chua 2007; Lee et al. 2007). Among those factors, a possible role of circadian disruption related to night work in prostate cancer risk has emerged (Sigurdardottir et al. 2012; Wendue-Foyet and Menegaux 2017), especially since the publication of the International Agency for Research on Cancer (IARC) Monograph that classified in 2007 “shift work leading to a disruption of circadian rhythm” as probably carcinogenic to humans (Straif et al. 2007). This classification was based on sufficient evidence from experimental studies but limited evidence in humans, particularly for cancers other than breast cancer, including prostate cancer. Several biological mechanisms for how circadian disruption may be related to cancer have been hypothesized, among which: (a) exposure to light at night that suppresses the nocturnal peak of melatonin and its associated anti-carcinogenic effects; (b) disruption of the circadian rhythm regulated by several clock genes controlling apoptosis and cell proliferation; (c) repeated phase shifting leading to internal desynchronization and defects in the regulation of the circadian cell cycle; (d) sleep deprivation that alters immune function; and (e) lower vitamin D and harmful lifestyle factors (Costa, Haus, and Stevens 2010; Fritschi et al. 2011; Haus and Smolensky 2013).

To date, eleven epidemiological studies including three population-based case-control studies (Conlon, Lightfoot, and Kreiger 2007; Papanтониου et al. 2015; Parent et al. 2012) and eight cohorts (Akerstedt et al. 2017; Behrens et al. 2017; Dickerman et al. 2016; Gapstur et al. 2014; Kubo et al. 2011; Kubo et al. 2006; Schwartzbaum, Ahlbom, and Feychting 2007; Yong et al. 2014) have investigated the relationship between night work and prostate cancer with inconsistent results even though a recent meta-analysis concluded to a 24% increase risk of prostate cancer in men exposed to night-shift work, based on 8 out of these studies (Rao et al. 2015). Several limitations in the epidemiological studies conducted so far may be pointed out: the different definitions of night work used (night work without any information, rotating shift, fixed and rotating night work), and few indicators studied (mostly duration). Moreover, very

few studies took into account individual characteristics such as sleep patterns (Behrens et al. 2017; Gapstur et al. 2014; Papantoniou et al. 2015) and chronotype (Dickerman et al. 2016; Papantoniou et al. 2015) as recommended by an IARC group of experts in 2011 (Stevens et al. 2011) and only one study investigated night work according to prostate cancer aggressiveness (Papantoniou et al. 2015).

In that context of a lack of evidence regarding night work and prostate cancer and given the large number of men involved in a non-standard day schedule (~ 20%) (DARES 2014; Parent-Thirion et al. 2007), our objective was to investigate the role of night work, either permanent or rotating, in prostate cancer taking into account prostate cancer aggressiveness and individual characteristics, based on data from the EPICAP study.

METHODS

Study population

EPICAP is a population-based case-control study which details of the study protocol have been published elsewhere (Menegaux et al. 2014). Briefly, eligible cases were all men less than 75 years old newly diagnosed with a histologically confirmed prostate cancer in 2012-2013 and residing in the *département* of Hérault at diagnosis. Controls were randomly selected from the general population and frequency-matched to the cases by 5-year age groups. They were free of prostate cancer history and residing in the *département* of Hérault as the cases. Quotas by socio-economic status (SES) were established to yield the control group similar to the general population in terms of SES to control for potential selection bias arising from differential participation rates across SES categories. These quotas were calculated using the census data available in the *département* of Hérault to ensure that the distribution by SES among controls was similar to the SES distribution in the Hérault general men population, conditionally to age.

In total, 819 incident cases of prostate cancer and 879 male population-based controls were enrolled in the study, which corresponds to a participation rate of 75% and 79%, respectively.

All participants provided a written consent. The EPICAP study was approved by the review board of the French institute of health and medical research (INSERM, n°01-040, November 2010) and authorized by the French data protection authority (CNIL n°910485, April 2011).

Data collection

A face-to-face interview was conducted by trained clinical research nurses using a standardised computer assisted questionnaire. During the interview, we gathered information on sociodemographic characteristics such as educational level (highest diploma), personal and

familial medical history, lifestyle factors including smoking status (Never, Former, Current), physical activity (at least one hour per week during one year), alcohol drinking (at least once a month during one year), height and weight (measured during interview), sleep duration and individual chronotype.

Sleep duration was categorized into 3 groups according to the average number of sleep hours per night over lifetime (< 7, 7-8 and > 8 hours per night).

The individual chronotype was assessed using the Morningness-Eveningness Questionnaire (Horne and Ostberg 1976) allowing us to classify cases and controls as a morning, evening or undifferentiated person, according to the adapted classification from Taillard et al. (Taillard et al. 2004).

Clinical information of prostate cancer cases were extracted from medical records including PSA levels, Gleason score and stage at diagnosis.

Night work exposure assessment

Cases and controls were asked to describe their entire work history for each job held during more than 6 months including general information on beginning and ending dates, tasks involved, name and address of the company and if they had a non-day schedule for each given job. For each job for which a non-day schedule was indicated, they completed a specific “night work” questionnaire gathering detailed information on their work time schedule. Night workers were defined as men who performed at least 270 hours of night work per year or 3 nights per month during at least one year, according to the French legal definition (travail 2015).

Based on this definition, we categorized night work in permanent or rotating night work. For men who had performed both permanent and rotating night work during their entire work history, we assigned them either to the permanent night work group when their duration of permanent night work was higher (24 cases, 19 controls) or to the rotating night work group when their duration of rotating night work was higher (7 cases, 19 controls). When the duration was equivalent for permanent and rotating night work (8 cases, 5 controls), men were assigned in both groups.

For each type of night work, overall, permanent or rotating, we were able to characterize several night work indicators: lifetime cumulative duration of night work (< 10, 10-19, 20-29, ≥ 30 years), number of consecutive nights (< 6, ≥ 6 consecutive nights) (Lie et al. 2011), night

shift length (< 8, 8-10, > 10 hours) (Cordina-Duverger et al. 2018), and lifetime cumulative number of nights according to the median values among controls (≤ 1314 , > 1314 nights).

We also characterized night work as early morning shifts (shift *starting between midnight and 6 AM*), late evening shifts (shift *ending between 9 PM and 2 AM*) and overnight shifts (shift *starting before 12 AM and ending after 5 AM*). Regarding rotating night work, we were also able to characterize the type of rotation (only forward, only backward, both) as well as the speed of rotation (≤ 3 , 4-5, ≥ 6 days).

Statistical analysis

All analyses were performed using the statistical analysis software SAS (version 9.4). Occupational questionnaires were missing for 1 case and four controls, restricting therefore our analyses to 818 cases and 875 controls. Associations between night work indicators and prostate cancer were assessed using unconditional logistic regression models systematically adjusted for age, ethnic origin, and family history of prostate cancer. In addition, several potential confounding factors such as educational level, body mass index, physical activity, and sleep duration were also taken into account in our models. We calculated all p-trends values using the original continuous variables. All analyses have been performed taking into account the aggressiveness of the tumor based on the Gleason score at diagnosis (low aggressiveness: Gleason score < 7 or Gleason score = 7 including subjects for whom the two most commonly represented grades in the tumor are 3 + 4, as well as those for which the two grades are not known, high aggressiveness: Gleason score > 8 or Gleason score = 7 including subjects for whom the two grades are 4 + 3). Indeed, prostate cancer with a Gleason score=7 (3+4) have been recognized to be less aggressive than prostate cancer with a Gleason score=7 (4+3).

We also stratified on individual characteristics such as sleep duration and chronotype.

RESULTS

Characteristics of the study population are reported in Table 1. Age, ethnic origin, educational level, body mass index (BMI), physical activity, smoking status, alcohol consumption, chronotype and lifetime average sleep duration per night were identically distributed among cases and controls. As expected, a family history of prostate cancer in first-degree relatives was significantly higher in cases (22.2%) than in controls (8.8%) ($p < 0.0001$).

Overall, 36% of the cases and controls had ever worked at night (OR = 0.97, 95% CI 0.79 to 1.19), of which 28% on permanent night work (OR = 1.04, 95% CI 0.82 to 1.32) and 15% on

rotating night work (OR = 0.81, 95% CI 0.59 to 1.16) (Table 2). The type of night shift (early morning, late evening and overnight shift), total duration of night work, total frequency of night work and number of consecutive nights, either on permanent or rotating night work, were not associated to prostate cancer. However, a shift length longer than 10 hours was associated with an elevated risk of prostate cancer (OR = 1.57, 95% CI 1.01 to 2.44), especially among permanent night workers (OR = 1.88, 95% CI 1.08 to 3.26). Regarding rotating night work, neither the type of rotation nor the speed of rotation was associated with prostate cancer.

Table 3 shows associations between combined night work indicators and prostate cancer risk. A duration of night work of at least 20 years, in association with at least 6 consecutive nights or a shift length longer than 10 hours, slightly increased the risk of prostate cancer, even though not significant (OR = 1.45, 95% CI 0.99 to 2.13, OR = 1.73, 95% CI 0.95 to 3.16, respectively). Those associations became significant for a duration of at least 30 years (OR = 1.71, 95% CI 1.06 to 2.76, OR = 2.49, 95% CI 1.11 to 5.61, respectively) and were more specifically observed for permanent night work. A shift length longer than 10 hours in association with a cumulative number of nights of at least 1314 or at least 6 consecutive nights also increased the risk of prostate cancer (OR = 1.76, 95% CI 1.03 to 3.03, OR = 1.86, 95% CI 1.05 to 3.27, respectively), particularly for permanent night work (OR = 2.36, 95% CI 1.21 to 4.56, OR = 2.57, 95% CI 1.31 to 5.06, respectively).

A duration of at least 20 years, at least 6 consecutive nights and a shift length of more than 10 hours of permanent night work were associated with aggressive prostate cancer (OR = 1.76, 95% CI 1.13 to 2.75, OR = 1.87, 95% CI 1.13 to 3.11, OR = 2.63, 95% CI 1.23 to 5.63, respectively) (Table 4). Those associations were more pronounced when night work indicators were combined two by two for permanent night work and aggressive prostate cancer with an OR of 2.43, 95% CI 1.32 to 4.47 for a duration of at least 20 years and at least 6 consecutive nights, and an OR of 4.64, 95% CI 1.78 to 12.1 for a duration of at least 20 years and a shift length longer than 10 hours.

No association was observed with rotating night work, either for aggressive or less aggressive prostate cancer.

Stratified analyses by chronotype (Table 5) showed an elevated risk of prostate cancer among ever night workers with an evening chronotype (OR = 1.83, 95% CI 1.05 to 3.19). The risk of prostate cancer also increased with the increase duration of night work ($p_{trend}=0.01$) among men with an evening chronotype.

DISCUSSION

The EPICAP study showed that a long duration of permanent night work in combination with a long shift length or at least 6 consecutive nights was associated with prostate cancer, particularly in men with aggressive prostate cancer. We also observed an overall increased risk among ever night workers in men with an evening chronotype.

Based on the existing epidemiologic literature, the evidence of an association between night work and prostate cancer is still conflicting from one study to another (Akerstedt et al. 2017; Behrens et al. 2017; Conlon, Lightfoot, and Kreiger 2007; Dickerman et al. 2016; Gapstur et al. 2014; Kubo et al. 2011; Kubo et al. 2006; Papantoniou et al. 2015; Parent et al. 2012; Schwartzbaum, Ahlbom, and Feychting 2007; Yong et al. 2014). Overall, there seems to be a slight association between ever night work and prostate cancer (Behrens et al. 2017; Conlon, Lightfoot, and Kreiger 2007; Kubo et al. 2006; Parent et al. 2012), although other studies did not find any association in men who had ever worked at night (Akerstedt et al. 2017; Dickerman et al. 2016; Gapstur et al. 2014; Kubo et al. 2011; Papantoniou et al. 2015; Schwartzbaum, Ahlbom, and Feychting 2007; Yong et al. 2014). The difference in assessment and definition of night work used across studies may explain some of the inconsistencies, and may represent different degrees of circadian disruption.

Overall, we did not find any association between night work indicators examined separately, either for permanent or rotating night work, and prostate cancer risk. However, we observed an increased risk of prostate cancer when night work indicators were jointly examined, particularly for a duration of at least 20 years of night work in combination with at least 6 consecutive nights or a shift length longer than 10 hours. Associations with a long duration of night work were observed in 4 studies with durations ranging from 10 to 34 years (Behrens et al. 2017; Conlon, Lightfoot, and Kreiger 2007; Papantoniou et al. 2015; Parent et al. 2012), out of the 5 which reported the duration of night work (Akerstedt et al. 2017; Behrens et al. 2017; Conlon, Lightfoot, and Kreiger 2007; Papantoniou et al. 2015; Parent et al. 2012). We observed a more pronounced association with a duration of at least 20 years for aggressive prostate cancer as also showed by the Spanish multi-case-control study (MCC-Spain) (OR = 1.63, 95% CI 1.08 to 2.45) (Papantoniou et al. 2015). MCC-Spain was the only study to characterize intensity of night work and observed a slight increased, but not significant, risk of prostate cancer in men who had worked at least 2,857 nights over lifetime (OR = 1.30, 95% CI 0.97 to 1.74) (Papantoniou et al. 2015), while our results did not show any association with the total

number of nights worked except when total number of nights worked was combined with a shift length longer than 10 hours.

In our study, we were able to characterize night work with other indicators already studied in many breast cancer studies, as the number of cumulative nights and type (early morning, late evening, and overnight) or length of the shift, but not yet studied in prostate cancer studies. Among those indicators, we observed an increased risk of aggressive prostate cancer, in men working at least 6 consecutive nights and in men with a shift length longer than 10 hours, as already observed for breast cancer (Cordina-Duverger et al. 2018; Lie et al. 2011). Our results, more specifically observed in aggressive prostate cancer, may suggest that circadian disruption due to night work may play a role in cancer promotion, as observed in experimental animal studies (Mao et al. 2012).

To date, our study is the first to include detailed information on rotating night work such as direction and speed of the rotation, as recommended by the IARC group of experts (Stevens et al. 2011). We did not find any association with those rotating night work indicators.

When we took into account individual characteristics such as the individual chronotype, we found an association between ever night work and prostate cancer among men with an evening chronotype, as observed in two previous studies (Dickerman et al. 2016; Papantoniou et al. 2015). This finding was surprising and did not support the hypothesis of a better adaptation or tolerance to night work in evening types (Erren and Morfeld 2013; Saksvik et al. 2011). Indeed, evening types usually got asleep more easily than morning types after night work and sleep more extensively (Saksvik et al. 2011). Therefore, chronotype may influence the individual sensitivity to circadian disruption due to night work and is one important component of circadian disruption to take into account in future studies.

To improve our understanding of the role of night work in prostate cancer risk, epidemiological studies need to better capture all aspects of circadian disruption. This includes to identify night work patterns and individual characteristics that may have a strong impact on the internal circadian rhythm and to study clock genes polymorphisms. Indeed, clock genes polymorphisms have been associated with chronotype (Hu et al. 2016), and they also may modify the association between night work and cancer (Grundy et al. 2013; Truong et al. 2014). Consideration of these polymorphisms in epidemiological studies on night work and cancer is therefore of importance.

Beside the circadian disruption driven by the biological clock, we also need to consider short sleep by itself, as a potential risk factor for cancer, especially on a long term issue (Costa, Haus, and Stevens 2010; Gronfier et al. 2016). Night work is daily associated with sleep deficit of about one hour compared to day workers. It may be hypothesized-considering the role of slow wave sleep on immunity than sleep deficit by itself may promote cancer and increase its severity.

Our findings are based on a large carefully-designed population-based case-control study conducted to specifically assess the role of circadian disruption, including night work, in prostate cancer. The study has been implemented in the *département* of Hérault, France, owing to the existence of a general Cancer Registry created since 1983, thus facilitating the exhaustive identification of all incident prostate cancer cases. In 2011, the Hérault Cancer Registry observed 770 new cases of prostate cancer, of which 575 were under 75 years of age. Considering that the number of cases observed in 2011 was identical, approximately 1,150 new cases were expected during the study period (2012-2013). Overall, we identified 1,098 eligible cases suggesting that the recruitment of cases in the EPICAP study was exhaustive, thus limiting a potential selection bias. Controls were randomly selected from the general population of the *département* of Hérault using quotas on age (5-year group) to reflect the age distribution of the cases. Moreover, quotas by socioeconomic status (SES) have been established to yield the control group similar to the general population of the *département* of Hérault of the same age in terms of SES. After the selection process, we compared the distribution by SES between our control group and the male general population of the *département* of Hérault and found no difference, indicating that no major selection bias by SES had occurred. In addition, the prevalence of night work in the EPICAP study controls (~ 35%) is quite similar to that observed in the French general men population (DARES 2014) or in Europe (Parent-Thirion et al. 2007). Besides the high prevalence of night work overall in our study, our results may have suffer from a lack of power in some subanalyses such as those stratified by chronotype or rotating night work according to prostate cancer aggressiveness.

Recall bias cannot be totally ruled out although there have been minimized by the use of standardized questionnaires and the similar interviewing conditions for cases and controls. Information on lifetime occupational history and on work time schedule have been self-reported by cases and controls which may induced a classification bias. However, a recent study has compared working time information based on payroll data and on questionnaire showing a high validity for self-reported assessment of shift work with night work and

permanent night shifts (Harma et al. 2017), lending therefore a strong support to our exposure assessment method.

All models were systematically adjusted for prostate cancer well-established risk factors (age, ethnic origin and family history of prostate cancer in first degree relatives) and our results remained unchanged after adjustment for potential confounders. Nevertheless, exposure to light at night during cases and controls sleep period and night shift was not available in our data, therefore, we were not able to take those important variables into account in our analyses.

In conclusion, our results suggest that a long duration of permanent night work in combination with a long shift length or at least 6 consecutive nights may be associated with prostate cancer, particularly in men with aggressive prostate cancer. They also suggest that, overall, prostate cancer risk may be higher in men with an evening chronotype. Further studies, taking into account individual characteristics to circadian disruption such as individual chronotype, clock genes polymorphisms, and prostate cancer aggressiveness are needed to go deeply in the understanding of the role of circadian disruption related to night work in prostate cancer risk.

Table 1 : Sociodemographic characteristics of the EPICAP study population

	Cases N=818 (%)	Controls N = 875 (%)	P*
Gleason Score			
≤ 7 (3+4)	623 (77.4)	–	
≥ 7 (4+3)	182 (22.6)	–	
Age			0.15
< 55	48 (5.9)	59 (6.7)	
[55-60[99 (12.1)	99 (11.3)	
[60-65[216(26.4)	200 (22.9)	
[65-70[274 (33.5)	283 (32.3)	
≥ 70	181 (22.1)	234 (26.7)	
Race			0.41
Caucasian	794 (97.1)	855 (97.7)	
Other	24 (2.9)	20 (2.3)	
Family history of prostate Cancer			< 0.0001
No	632 (77.7)	796 (91.3)	
Yes	181 (22.3)	76 (8.7)	
Educational Level			0.59
Primary or less	179 (21.9)	190 (21.7)	
High School	379 (46.3)	424 (48.5)	
University	260 (31.8)	260 (29.6)	
Body Mass Index			0.57
<25	230 (28.4)	247 (29.1)	
[25-30[399 (49.2)	397 (46.7)	
≥30	182 (22.4)	206 (24.2)	
Physical activity			0.11
No	191 (23.4)	177 (20.1)	
Yes	626 (76.6)	698 (79.8)	
Smoking			0.27
Non-smoker	240 (29.4)	246 (28.1)	
Former smoker	454 (55.6)	475 (54.3)	
Current smoker	123 (15.1)	157 (17.6)	
Alcohol drinking			0.6
No	72 (8.8)	84 (9.6)	
Yes	745 (91.2)	791 (90.4)	
Chronotype			0.3
Neither chronotype	403 (49.3)	436 (49.8)	
Morning chronotype	301 (36.8)	297 (33.9)	
Evening chronotype	113 (13.8)	142 (16.2)	
Lifetime average sleep duration / night (in hours)			0.9
< 7	174 (21.3)	186 (21.3)	
7	288 (35.3)	301 (34.4)	
≥ 8	354 (43.4)	388 (44.3)	

*Age-adjusted p-values (except for age)

Table 2: Associations between night work indicators and prostate cancer risk

	Ever night work		Permanent night work		Rotating night work	
	Cases (N=818) / Controls (N=875)	OR ¹ (95% CI) ²	Cases (N=742) / Controls (N=769)	OR ¹ (95% CI) ²	Cases (N=616) / Controls (N=667)	OR ¹ (95% CI) ²
Never night work	532 / 556	1.0 (Reference)	532 / 556	1.0 (Reference)	532 / 556	1.0 (Reference)
Ever night work	286 / 319	0.97 (0.79-1.19)	210 / 213	1.04 (0.82-1.32)	84 / 111	0.81 (0.59-1.16)
Early morning shifts ³	97 / 119	0.87 (0.64-1.18)	61 / 76	0.87 (0.60-1.25)	36 / 43	0.84 (0.52-1.35)
Late evening shifts ⁴	119 / 131	0.98 (0.74-1.30)	69 / 66	1.10 (0.76-1.59)	50 / 66	0.82 (0.55-1.23)
Overnight shifts ⁵	161 / 190	0.90 (0.70-1.16)	108 / 122	0.92 (0.68-1.23)	58 / 70	0.86 (0.59-1.26)
Total duration of night work (in years)						
< 20 years	145 / 176	0.90 (0.70-1.17)	102 / 107	1.02 (0.75-1.38)	50 / 76	0.72 (0.49-1.07)
< 10 years	87 / 113	0.86 (0.63-1.18)	54 / 65	0.91 (0.62-1.35)	39 / 53	0.79 (0.50-1.22)
10-19 years	58 / 63	0.98 (0.66-1.44)	48 / 42	1.17 (0.76-1.83)	11 / 23	0.57 (0.27-1.21)
≥ 20 years	141 / 143	1.05 (0.80-1.38)	108 / 106	1.06 (0.78-1.44)	34 / 35	0.99 (0.60-1.65)
20-29 years	50 / 58	0.94 (0.63-1.42)	39 / 48	0.87 (0.56-1.37)	19 / 14	1.29 (0.62-2.68)
≥ 30 years	91 / 85	1.12 (0.80-1.56)	69 / 58	1.22 (0.83-1.79)	15 / 21	0.78 (0.39-1.55)
<i>p-trend</i>		0.37		0.26		0.46
Total frequency of night work (number of cumulative nights)						
< 1314 nights	132 / 159	0.90 (0.69-1.18)	90 / 88	1.05 (0.76-1.46)	54 / 82	0.71 (0.49-1.04)
≥ 1314 nights	154 / 160	1.04 (0.80-1.35)	120 / 125	1.03 (0.77-1.38)	30 / 29	1.08 (0.63-1.87)
<i>p-trend</i>		0.94		0.89		0.92
Number of consecutive nights						
< 6 nights	144 / 173	0.90 (0.69-1.17)	95 / 98	1.01 (0.74-1.39)	58 / 83	0.77 (0.53-1.11)
≥ 6 nights	124 / 108	1.24 (0.93-1.67)	93 / 76	1.33 (0.95-1.87)	26 / 27	0.98 (0.55-1.74)
<i>p-trend</i>		0.25		0.25		0.83
Shift length (hours)						
< 8	18 / 46	0.44 (0.25-0.78)	11 / 37	0.32 (0.16-0.64)	3 / 9	0.42 (0.11-1.57)
8-10	97 / 131	0.79 (0.59-1.07)	23 / 30	0.86 (0.48-1.53)	69 / 92	0.79 (0.56-1.12)
> 10 hours	54 / 38	1.57 (1.01-2.44)	38 / 22	1.88 (1.08-3.26)	12 / 10	1.29 (0.54-3.07)
<i>p-trend</i>		0.94		0.29		0.28
Direction of shift rotation						
Forward					55 / 71	0.82 (0.56-1.21)
Backward					11 / 13	0.85 (0.37-1.98)
Forward & Backward					18 / 27	0.74 (0.40-1.39)
Speed of shift rotation (days)						
Short (≤ 3 days)					13 / 16	0.80 (0.37-1.72)
Intermediate (4-5 days)					41 / 57	0.82 (0.53-1.26)
Long (≥ 6 days)					20 / 20	0.95 (0.49-1.83)
Short / Intermediate / Long					14 / 21	0.62 (0.28-1.37)

¹ Adjusted for age, family history of Prostate Cancer, race, education level / ²95% CI: 95% confidence interval / ³Shifts starting before 05:00 AM⁴ Shifts ending between 09:00 PM-02:00 AM / ⁵ Shifts running from at least 00:00AM to 05:00 AM

Table 3: Associations between combined night work indicators and prostate cancer risk

	Ever night work		Permanent night work		Rotating night work	
	Cases (N=818) / Controls (N=875)	OR ¹ (95% CI) ²	Cases (N=742) / Controls (N=769)	OR ¹ (95% CI) ²	Cases (N=616) / Controls (N=667)	OR ¹ (95% CI) ²
Never night work	532 / 556	1.0 (Reference)	532 / 556	1.0 (Reference)	532 / 556	1.0 (Reference)
Duration (years) & Number of consecutive nights						
< 20 years & < 6 nights	87 / 106	0.89 (0.65-1.23)	57 / 56	1.06 (0.71-1.58)	34 / 57	0.68 (0.43-1.06)
< 10 years & < 6 nights	56 / 73	0.84 (0.58-1.23)	32 / 36	0.95 (0.57-1.57)	27 / 41	0.74 (0.44-1.23)
10-19 years & < 6 nights	31 / 33	0.97 (0.57-1.63)	25 / 20	1.24 (0.67-2.31)	7 / 16	0.50 (0.20-1.24)
< 20 years & ≥ 6 nights	49 / 53	1.01 (0.67-1.54)	35 / 33	1.21 (0.74-2.00)	16 / 19	0.86 (0.42-1.74)
< 10 years & ≥ 6 nights	24 / 28	0.94 (0.53-1.67)	14 / 17	0.96 (0.46-2.00)	12 / 12	0.92 (0.39-2.16)
10-19 years & ≥ 6 nights	25 / 25	1.07 (0.60-1.92)	21 / 16	1.46 (0.75-2.86)	4 / 7	0.74 (0.21-2.58)
≥ 20 years & < 6 nights	57 / 67	0.87 (0.59-1.29)	38 / 42	0.91 (0.57-1.46)	24 / 26	0.94 (0.52-1.71)
20-29 years & < 6 nights	23 / 27	0.86 (0.48-1.55)	14 / 20	0.74 (0.36-1.50)	14 / 10	1.25 (0.53-2.95)
≥ 30 years & < 6 nights	34 / 40	0.88 (0.54-1.43)	24 / 22	1.09 (0.59-1.99)	10 / 16	0.72 (0.32-1.63)
≥ 20 years & ≥ 6 nights	75 / 55	1.45 (0.99-2.13)	58 / 43	1.42 (0.92-2.18)	10 / 8	1.27 (0.49-3.33)
20-29 years & ≥ 6 nights	23 / 23	1.14 (0.62-2.08)	19 / 19	1.08 (0.56-2.10)	5 / 4	1.34 (0.35-5.17)
≥ 30 years & ≥ 6 nights	52 / 32	1.71 (1.06-2.76)	39 / 24	1.75 (1.01-3.03)	5 / 4	1.22 (0.31-4.75)
Duration (years) & Shift length (hours)						
< 20 years & ≤ 10 hours	55 / 102	0.60 (0.42-0.85)	14 / 27	0.61 (0.31-1.20)	41 / 71	0.63 (0.42-0.96)
< 10 years & ≤ 10 hours	39 / 62	0.71 (0.46-1.09)	8 / 11	0.89 (0.35-2.26)	32 / 49	0.70 (0.44-1.13)
10-19 years & ≤ 10 hours	16 / 40	0.42 (0.22-0.77)	6 / 16	0.43 (0.17-1.13)	9 / 22	0.48 (0.21-1.06)
< 20 years & > 10 hours	24 / 19	1.39 (0.74-2.59)	16 / 12	1.46 (0.68-3.16)	9 / 5	1.95 (0.64-6.00)
< 10 years & > 10 hours	13 / 11	1.31 (0.57-3.01)	6 / 7	1.06 (0.35-3.23)	7 / 4	1.73 (0.49-6.11)
10-19 years & > 10 hours	11 / 8	1.47 (0.58-3.74)	10 / 5	1.99 (0.66-5.94)	2 / 1	2.76 (0.25-30.78)
≥ 20 years & ≤ 10 hours	60 / 75	0.83 (0.57-1.21)	20 / 40	0.51 (0.29-0.90)	31 / 30	1.03 (0.60-1.77)
20-29 years & ≤ 10 hours	23 / 25	0.94 (0.52-1.71)	4 / 14	0.28 (0.09-0.87)	18 / 12	1.43 (0.66-3.08)
≥ 30 years & ≤ 10 hours	37 / 50	0.77 (0.48-1.22)	16 / 26	0.65 (0.34-1.25)	13 / 18	0.75 (0.36-1.59)
≥ 20 years & > 10 hours	30 / 19	1.73 (0.95-3.16)	22 / 10	2.35 (1.08-5.11)	3 / 5	0.63 (0.15-2.75)
20-29 years & > 10 hours	10 / 10	1.07 (0.43-2.66)	8 / 5	1.69 (0.53-5.34)	1 / 2	0.41 (0.03-4.94)
≥ 30 years & > 10 hours	20 / 9	2.49 (1.11-5.61)	14 / 5	3.07 (1.07-8.80)	2 / 3	0.82 (0.13-4.95)
Shift length (hours) & Total frequency of night work (cumulative number of nights)						
≤ 10 hours & < 1314 nights	55 / 94	0.64 (0.45-0.93)	12 / 17	0.77 (0.36-1.66)	47 / 77	0.66 (0.45-0.98)
≤ 10 hours & ≥ 1314 nights	60 / 83	0.74 (0.51-1.08)	22 / 50	0.47 (0.27-0.80)	25 / 24	1.06 (0.59-1.93)
> 10 hours & < 1314 nights	17 / 14	1.24 (0.59-2.58)	9 / 8	1.13 (0.42-3.02)	7 / 5	1.39 (0.43-4.53)
> 10 hours & ≥ 1314 nights	37 / 24	1.76 (1.03-3.03)	29 / 14	2.36 (1.21-4.56)	5 / 5	1.16 (0.33-4.13)
Shift length (hours) & Number of consecutive nights						
≤ 10 hours & < 6 nights	65 / 105	0.68 (0.48-0.96)	13 / 26	0.54 (0.27-1.09)	50 / 76	0.72 (0.49-1.06)
≤ 10 hours & ≥ 6 nights	49 / 62	0.81 (0.54-1.22)	18 / 33	0.58 (0.32-1.07)	22 / 24	0.93 (0.50-1.71)
> 10 hours & < 6 nights	15 / 15	1.10 (0.52-2.32)	4 / 7	0.60 (0.16-2.15)	8 / 7	1.24 (0.44-3.55)
> 10 hours & ≥ 6 nights	35 / 21	1.86 (1.05-3.27)	30 / 13	2.57 (1.31-5.06)	4 / 3	1.36 (0.29-6.26)

¹ Adjusted for age, family history of Prostate Cancer, race, education level / ² 95% CI: 95% confidence interval

Table 4: Association of night work indicators and prostate cancer risk, by prostate cancer aggressiveness

	Permanent night work				Rotating night work			
	Gleason score ≤ 7 (3+4) N= 566		Gleason score ≥ 7 (4+3) N= 165		Gleason score ≤ 7 (3+4) N= 478		Gleason score ≥ 7 (4+3) N= 127	
	Cases (N=566) / Controls (N=769)	OR ¹ (95% CI) ²	Cases (N=165) / Controls (N=769)	OR ¹ (95% CI) ²	Cases (N=478) / Controls (N=667)	OR ¹ (95% CI) ²	Cases (N=127) / Controls (N=667)	OR ¹ (95% CI) ²
Never night work	416 / 566	1.0 (Reference)	107 / 556	1.0 (Reference)	416 / 556	1.0 (Reference)	107 / 556	1.0 (Reference)
Ever night work	150 / 213	0.97 (0.75-1.25)	58 / 213	1.41 (0.98-2.04)	62 / 111	0.78 (0.55-1.11)	20 / 111	0.92 (0.54-1.58)
Total duration of night work (in years)								
< 20 years	79 / 107	1.05 (0.76-1.47)	23 / 107	1.09 (0.66-1.81)	36 / 76	0.69 (0.45-1.07)	12 / 76	0.78 (0.40-1.51)
≥ 20 years	71 / 106	0.89 (0.63-1.25)	35 / 106	1.76 (1.13-2.75)	26 / 35	0.96 (0.55-1.67)	8 / 35	1.26 (0.55-2.89)
<i>p-trend</i>		0.97		0.003		0.37		0.11
Total frequency of night work (number of cumulative nights)								
< 1314 nights	63 / 88	1.04 (0.72-1.49)	27 / 88	1.27 (0.78-2.05)	40 / 82	0.70 (0.46-1.06)	12 / 82	0.75 (0.39-1.44)
≥ 1314 nights	85 / 125	1.01 (0.74-1.40)	33 / 125	1.14 (0.73-1.77)	22 / 29	1.00 (0.55-1.82)	8 / 29	1.41 (0.61-3.24)
<i>p-trend</i>		0.97		0.79		0.96		0.56
Number of consecutive nights								
< 6 nights	67 / 98	0.95 (0.67-1.35)	27 / 98	1.46 (0.90-1.37)	39 / 83	0.67 (0.44-1.01)	19 / 83	1.23 (0.70-2.16)
≥ 6 nights	66 / 76	1.20 (0.83-1.73)	26 / 76	1.87 (1.13-3.11)	23 / 27	1.18 (0.65-2.14)	1 / 27	0.16 (0.02-1.23)
<i>p-trend</i>		0.28		0.35		0.75		0.85
Shift length (hours)								
≤ 10 hours	23 / 67	0.48 (0.29-0.80)	11 / 67	0.88 (0.44-1.74)	54 / 101	0.75 (0.52-1.09)	16 / 101	0.83 (0.46-1.48)
> 10 hours	25 / 22	1.65 (0.90-3.01)	12 / 22	2.63 (1.23-5.63)	8 / 10	1.07 (0.40-2.82)	4 / 10	1.76 (0.52-5.97)
<i>p-trend</i>		0.75		0.04		0.21		0.95
Duration (years) x Number of consecutive nights								
< 20 years x < 6 nights	43 / 56	1.08 (0.70-1.66)	14 / 56	1.30 (0.68-2.47)	23 / 57	0.60 (0.36-1.01)	11 / 57	1.00 (0.50-2.00)
< 20 years x ≥ 6 nights	27 / 33	1.23 (0.72-2.10)	8 / 33	1.30 (0.57-2.93)	13 / 19	0.96 (0.45-2.03)	1 / 19	0.22 (0.03-1.71)
≥ 20 years x < 6 nights	24 / 42	0.76 (0.45-1.30)	13 / 42	1.61 (0.82-3.16)	16 / 26	0.78 (0.40-1.54)	8 / 26	1.77 (0.75-4.17)
≥ 20 years x ≥ 6 nights	39 / 43	1.16 (0.72-1.87)	18 / 43	2.43 (1.32-4.47)	10 / 8	1.69 (0.64-4.46)	0 / 8	-
Duration (years) x Shift length (hours)								
< 20 years x ≤ 10 hours	9 / 27	0.53 (0.24-1.17)	5 / 27	1.04 (0.39-2.81)	30 / 71	0.62 (0.39-0.99)	9 / 71	0.64 (0.31-1.35)
< 20 years x > 10 hours	13 / 12	1.57 (0.70-3.52)	3 / 12	1.11 (0.30-4.10)	6 / 5	1.59 (0.46-5.41)	3 / 5	2.49 (0.55-11.26)
≥ 20 years x ≤ 10 hours	14 / 40	0.45 (0.23-0.86)	6 / 40	0.77 (0.31-1.90)	24 / 30	1.01 (0.56-1.81)	7 / 30	1.31 (0.54-3.16)
≥ 20 years x > 10 hours	12 / 10	1.76 (0.73-4.23)	9 / 10	4.64 (1.78-12.13)	2 / 5	0.54 (0.10-2.99)	1 / 5	0.99 (0.11-8.81)
Shift length (hours) x Total frequency of night work (cumulative number of nights)								
≤ 10 hours & < 1314 nights	6 / 17	0.50 (0.19-1.32)	6 / 17	2.01 (0.76-5.30)	34 / 77	0.63 (0.41-0.99)	11 / 77	0.74 (0.38-1.47)
≤ 10 hours & ≥ 1314 nights	17 / 50	0.48 (0.26-0.84)	5 / 50	0.52 (0.20-1.35)	20 / 24	1.09 (0.58-2.07)	5 / 24	1.09 (0.40-2.99)
> 10 hours & < 1314 nights	7 / 8	1.21 (0.42-3.45)	2 / 8	0.95 (0.19-4.81)	6 / 5	1.57 (0.46-5.37)	1 / 5	0.77 (0.08-7.12)
> 10 hours & ≥ 1314 nights	18 / 14	1.97 (0.94-4.09)	10 / 14	3.79 (1.58-9.12)	2 / 5	0.55 (0.10-3.02)	3 / 5	2.86 (0.65-12.50)
Shift length (hours) x Number of consecutive nights								
≤ 10 hours x < 6 nights	8 / 26	0.45 (0.20-1.04)	5 / 26	1.03 (0.38-2.80)	35 / 76	0.66 (0.42-1.02)	15 / 76	1.08 (0.59-1.99)
≤ 10 hours x ≥ 6 nights	13 / 33	0.53 (0.27-1.04)	5 / 33	0.82 (0.31-2.18)	19 / 24	1.10 (0.57-2.09)	1 / 24	0.19 (0.02-1.42)
> 10 hours x < 6 nights	3 / 7	0.71 (0.18-2.83)	1 / 7	0.51 (0.06-4.43)	4 / 7	0.76 (0.21-2.78)	4 / 7	2.50 (0.69-9.03)
> 10 hours x ≥ 6 nights	19 / 13	2.12 (1.02-4.44)	10 / 13	4.30 (1.77-10.44)	4 / 3	1.74 (0.37-8.06)	0 / 3	-
Direction of shift rotation								
Forward					42 / 71	0.82 (0.54-1.25)	12 / 71	0.86 (0.45-1.69)
Backward					5 / 13	0.73 (0.28-1.91)	3 / 13	1.10 (0.30-4.04)
Forward & Backward					13 / 27	0.70 (0.34-1.40)	5 / 27	0.97 (0.36-2.62)
Speed of shift rotation (in days)								
Short (≤ 3 days)					9 / 19	0.70 (0.29-1.65)	4 / 16	1.16 (0.37-3.62)
Intermediate (4-5 days)					27 / 57	0.71 (0.43-1.15)	13 / 57	1.26 (0.65-2.43)
Long (≥ 6 days)					18 / 20	1.18 (0.60-2.34)	1 / 20	0.20 (0.03-1.52)
Short / Intermediate / Long					8 / 18	0.62 (0.26-1.47)	2 / 18	0.64 (0.14-2.85)

¹ Adjusted for age, family history of Prostate Cancer, race, education level / ² 95% CI: 95% confidence interval

Table 5: Association between night work indicators and prostate cancer risk, stratified by chronotype

	Morning chronotype N=598		Neither chronotype N=839		Evening chronotype N=255	
	Cases (N=301) / Controls (N=297)	OR ¹ (95% CI) ²	Cases (N=403) / Controls (N=436)	OR ¹ (95% CI) ²	Cases (N=113) / Controls (N=142)	OR ¹ (95% CI) ²
Never night work	202 / 181	1.0 (Reference)	270 / 282	1.0 (Reference)	60 / 93	1.0 (Reference)
Ever night work	99 / 116	0.77 (0.54-1.10)	133 / 154	0.96 (0.51-1.78)	53 / 49	1.83 (1.05-3.19)
Permanent night work	76 / 68	1.02 (0.68-1.54)	94 / 109	0.93 (0.67-1.30)	39 / 36	1.71 (0.93-3.14)
Rotating night work	23 / 48	0.43 (0.25-0.75)	43 / 48	1.02 (0.64-1.62)	17 / 15	1.95 (0.84-4.53)
Total duration of night work (in years)						
< 20 years	47 / 68	0.64 (0.42-1.00)	72 / 80	0.99 (0.68-1.44)	25 / 28	1.57 (0.79-3.12)
< 10 years	22 / 42	0.47 (0.26-0.82)	49 / 51	1.11 (0.71-1.72)	16 / 20	1.45 (0.65-3.22)
10-19 years	25 / 26	0.97 (0.53-1.78)	23 / 29	0.80 (0.44-1.45)	9 / 8	1.80 (0.62-5.19)
≥ 20 years	52 / 48	0.96 (0.60-1.54)	61 / 74	0.92 (0.62-1.36)	28 / 21	2.14 (1.06-4.30)
20-29 years	19 / 16	1.11 (0.54-2.29)	22 / 34	0.74 (0.42-1.32)	9 / 8	1.64 (0.56-4.82)
≥ 30 years	33 / 32	0.90 (0.51-1.58)	39 / 40	1.07 (0.66-1.74)	19 / 13	2.46 (1.07-5.61)
<i>p-trend</i>		0.74		0.78		0.01
Total frequency of night work (number of cumulative nights)						
< 1314 nights	41 / 61	0.60 (0.38-0.95)	64 / 72	0.98 (0.66-1.44)	26 / 26	1.79 (0.90-3.55)
≥ 1314 nights	58 / 55	0.98 (0.63-1.54)	69 / 82	0.94 (0.65-1.37)	27 / 23	1.87 (0.93-3.75)
<i>p-trend</i>		0.89		0.57		0.26
Number of consecutive nights						
< 6 nights	46 / 56	0.74 (0.47-1.17)	71 / 93	0.83 (0.58-1.21)	27 / 24	1.91 (0.96-3.78)
≥ 6 nights	49 / 46	1.01 (0.63-1.62)	51 / 41	1.33 (0.84)	23 / 21	2.00 (0.95-4.24)
<i>p-trend</i>		0.67		0.24		0.95
Shift length (hours)						
≤ 10 hours	34 / 68	0.44 (0.27-0.71)	57 / 83	0.79 (0.53-1.16)	23 / 26	1.57 (0.77-3.22)
> 10 hours	24 / 14	1.70 (0.83-3.47)	22 / 18	1.37 (0.71-2.67)	8 / 6	2.08 (0.65-6.62)
<i>p-trend</i>		0.51		0.94		0.07
Duration (years) x Number of consecutive nights						
< 20 years x < 6 nights	25 / 39	0.59 (0.34-1.03)	45 / 50	0.98 (0.62-1.54)	17 / 17	1.63 (0.74-3.58)
≥ 20 years x < 6 nights	21 / 17	1.09 (0.53-2.22)	26 / 43	0.65 (0.38-1.11)	10 / 7	2.16 (0.73-6.37)
< 20 years x ≥ 6 nights	20 / 21	0.93 (0.48-1.80)	22 / 23	1.01 (0.54-1.89)	6 / 9	1.25 (0.37-4.29)
≥ 20 years x ≥ 6 nights	29 / 25	1.09 (0.59-2.02)	29 / 18	1.74 (0.93-3.26)	17 / 12	2.26 (0.93-5.49)
Duration (years) x Shift length (hours)						
< 20 years x ≤ 10 hours	13 / 41	0.30 (0.15-0.59)	31 / 42	0.83 (0.50-1.38)	10 / 19	1.02 (0.41-2.54)
≥ 20 years x ≤ 10 hours	21 / 27	0.65 (0.33-1.25)	26 / 41	0.73 (0.42-1.26)	13 / 7	2.77 (0.99-7.78)
< 20 years x > 10 hours	11 / 6	1.97 (0.69-5.60)	10 / 11	1.01 (0.41-2.50)	3 / 2	1.92 (0.30-12.24)
≥ 20 years x > 10 hours	13 / 8	1.52 (0.60-3.88)	12 / 7	1.91 (0.73-5.04)	5 / 4	2.12 (0.50-9.02)
Shift length (hours) x Total frequency of night work (number of cumulative nights)						
≤ 10 hours & < 1314 nights	14 / 37	0.35 (0.18-0.68)	27 / 40	0.78 (0.46-1.33)	13 / 17	1.45 (0.60-3.48)
≤ 10 hours & ≥ 1314 nights	20 / 21	0.52 (0.27-0.98)	30 / 43	0.79 (0.47-1.33)	10 / 9	1.75 (0.60-5.07)
> 10 hours & < 1314 nights	7 / 5	1.46 (0.44-4.79)	8 / 6	1.36 (0.45-4.14)	2 / 3	0.75 (0.11-4.93)
> 10 hours & ≥ 1314 nights	17 / 9	1.93 (0.80-4.63)	14 / 12	1.33 (0.59-3.00)	6 / 3	3.70 (0.82-16.67)
Shift length (hours) x Number of consecutive nights						
≤ 10 hours x < 6 nights	18 / 37	0.43 (0.23-0.79)	33 / 54	0.72 (0.44-1.17)	14 / 14	1.72 (0.71-4.19)
≤ 10 hours x ≥ 6 nights	16 / 28	0.48 (0.24-0.95)	23 / 22	1.13 (0.60-2.11)	9 / 12	1.35 (0.49-3.76)
> 10 hours x < 6 nights	4 / 5	0.85 (0.22-3.29)	7 / 8	1.01 (0.34-2.93)	4 / 2	2.52 (0.42-15.19)
> 10 hours x ≥ 6 nights	17 / 9	1.92 (0.81-4.58)	14 / 9	1.62 (0.68-3.90)	4 / 3	2.57 (0.53-12.54)

¹ Adjusted for age, family history of Prostate Cancer, ethnic origin, education level / ² 95% CI: 95% confidence interval

REFERENCES

- Akerstedt, T., J. Narusyte, P. Svedberg, G. Kecklund, and K. Alexanderson. 2017. 'Night work and prostate cancer in men: a Swedish prospective cohort study', *BMJ Open*, 7: e015751.
- Behrens, Thomas, Sylvia Rabstein, Katharina Wichert, Raimund Erbel, Lewin Eisele, Marina Arendt, Nico Dragano, Thomas Brüning, and Karl-Heinz Jöckel. 2017. 'Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study', *Scandinavian journal of work, environment & health*, 43: 560-68.
- Conlon, M., N. Lightfoot, and N. Kreiger. 2007. 'Rotating shift work and risk of prostate cancer', *Epidemiology*, 18: 182-3.
- Cordina-Duverger, E., F. Menegaux, A. Popa, S. Rabstein, V. Harth, B. Pesch, T. Bruning, L. Fritschi, D. C. Glass, J. S. Heyworth, T. C. Erren, G. Castano-Vinyals, K. Papantoniou, A. Espinosa, M. Kogevinas, A. Grundy, J. J. Spinelli, K. J. Aronson, and P. Guenel. 2018. 'Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history', *Eur J Epidemiol*.
- Costa, Giovanni, Erhard Haus, and Richard Stevens. 2010. 'Shift work and cancer—considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology', *Scandinavian journal of work, environment & health*: 163-79.
- DARES. 2014. 'Le travail de nuit en 2012.', *Dares Analyses - Publication de la Direction de l'Animation de la Recherche, des Etudes et des Statistiques.*, 62: 1-8.
- Dickerman, B. A., S. C. Markt, M. Koskenvuo, C. Hublin, E. Pukkala, L. A. Mucci, and J. Kaprio. 2016. 'Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins', *Cancer Causes Control*, 27: 1361-70.
- Erren, T. C., and P. Morfeld. 2013. 'Shift work and cancer research: a thought experiment into a potential chronobiological fallacy of past and perspectives for future epidemiological studies', *Neuro Endocrinol Lett*, 34: 282-6.
- Fritschi, Lin, DC Glass, JS Heyworth, K Aronson, Jennifer Girschik, T Boyle, A Grundy, and TC Erren. 2011. 'Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer', *Medical hypotheses*, 77: 430-36.
- Gapstur, S. M., W. R. Diver, V. L. Stevens, B. D. Carter, L. R. Teras, and E. J. Jacobs. 2014. 'Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer', *Am J Prev Med*, 46: S26-33.

- Globocan. 2012. 'Prostate cancer : estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012'. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- Gronfier, Claude, Béatrice Barthe, Denis Bérard, Laurent Beugnet, Florence Chappert, Giovanni Costa, Jean-François Doré, Marie Dumont, Pascal Guénel, and Marie-Anne Gautier. 2016. "Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit." In, 408. Paris: ANSES.
- Grosclaude, P., A. Belot, L. Daubisse Marliac, L. Remontet, N. Leone, N. Bossard, M. Velten, and Le résea Francim. 2015. 'Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011', *Prog Urol*, 25: 536-42.
- Grundy, Anne, Johanna M Schuetz, Agnes S Lai, Rozmin Janoo-Gilani, Stephen Leach, Igor Burstyn, Harriet Richardson, Angela Brooks-Wilson, John J Spinelli, and Kristan J Aronson. 2013. 'Shift work, circadian gene variants and risk of breast cancer', *Cancer epidemiology*, 37: 606-12.
- Harma, M., A. Koskinen, A. Ropponen, S. Puttonen, K. Karhula, J. Vahtera, and M. Kivimaki. 2017. 'Validity of self-reported exposure to shift work', *Occup Environ Med*, 74: 228-30.
- Haus, Erhard L, and Michael H Smolensky. 2013. 'Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation', *Sleep medicine reviews*, 17: 273-84.
- Horne, J. A., and O. Ostberg. 1976. 'A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms', *Int J Chronobiol*, 4: 97-110.
- Hsing, Ann W, and Susan S Devesa. 2001. 'Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest', *Epidemiol. Rev*, 23: 13.
- Hsing, Ann W, Lori C Sakoda, and Streamson C Chua. 2007. 'Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer', *The American journal of clinical nutrition*, 86: 843S-57S.
- Hu, Y., A. Shmygelska, D. Tran, N. Eriksson, J. Y. Tung, and D. A. Hinds. 2016. 'GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person', *Nat Commun*, 7: 10448.
- Kubo, T., I. Oyama, T. Nakamura, M. Kunimoto, K. Kadowaki, H. Otomo, Y. Fujino, N. Fujimoto, T. Matsumoto, and S. Matsuda. 2011. 'Industry-based retrospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers', *Int J Urol*, 18: 206-11.
- Kubo, T., K. Ozasa, K. Mikami, K. Wakai, Y. Fujino, Y. Watanabe, T. Miki, M. Nakao, K. Hayashi, K. Suzuki, M. Mori, M. Washio, F. Sakauchi, Y. Ito, T. Yoshimura, and A.

- Tamakoshi. 2006. 'Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study', *Am J Epidemiol*, 164: 549-55.
- Lee, Joanne, Kitaw Demissie, S Lu, and George G Rhoads. 2007. 'Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea', *Cancer Control*, 14: 78.
- Lie, J. A., H. Kjuus, S. Zienolddiny, A. Haugen, R. G. Stevens, and K. Kjaerheim. 2011. 'Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics', *Am J Epidemiol*, 173: 1272-9.
- Mao, L., R. T. Dauchy, D. E. Blask, L. M. Slakey, S. Xiang, L. Yuan, E. M. Dauchy, B. Shan, G. C. Brainard, J. P. Hanifin, T. Frasch, T. T. Duplessis, and S. M. Hill. 2012. 'Circadian gating of epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells via melatonin-regulation of GSK3beta', *Mol Endocrinol*, 26: 1808-20.
- Menegaux, F., A. Anger, H. Randrianasolo, C. Mulot, P. Laurent-Puig, F. Iborra, J. P. Bringer, B. Leizour, R. Thuret, P. J. Lamy, X. Rebillard, and B. Tretarre. 2014. 'Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France', *BMC Cancer*, 14: 106.
- Papantoniou, K., G. Castano-Vinyals, A. Espinosa, N. Aragonés, B. Perez-Gomez, J. Burgos, I. Gomez-Acebo, J. Llorca, R. Peiro, J. J. Jimenez-Moleon, F. Arredondo, A. Tardon, M. Pollan, and M. Kogevinas. 2015. 'Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study', *Int J Cancer*, 137: 1147-57.
- Parent-Thirion, Agnès, Enrique Fernandez Macias, John Hurley, and Greet Vermeulen. 2007. "Fourth European Working Conditions Survey." In, 139. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions.
- Parent, M. E., M. El-Zein, M. C. Rousseau, J. Pintos, and J. Siemiatycki. 2012. 'Night work and the risk of cancer among men', *Am J Epidemiol*, 176: 751-9.
- Rao, D., H. Yu, Y. Bai, X. Zheng, and L. Xie. 2015. 'Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis', *Onco Targets Ther*, 8: 2817-26.
- Saksvik, I. B., B. Bjorvatn, H. Hetland, G. M. Sandal, and S. Pallesen. 2011. 'Individual differences in tolerance to shift work--a systematic review', *Sleep Med Rev*, 15: 221-35.
- Schwartzbaum, J., A. Ahlbom, and M. Feychting. 2007. 'Cohort study of cancer risk among male and female shift workers', *Scand J Work Environ Health*, 33: 336-43.

- Sigurdardottir, L. G., U. A. Valdimarsdottir, K. Fall, J. R. Rider, S. W. Lockley, E. Schernhammer, and L. A. Mucci. 2012. 'Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21: 1002-11.
- Stevens, R. G., J. Hansen, G. Costa, E. Haus, T. Kauppinen, K. J. Aronson, G. Castano-Vinyals, S. Davis, M. H. Frings-Dresen, L. Fritschi, M. Kogevinas, K. Kogi, J. A. Lie, A. Lowden, B. Peplonska, B. Pesch, E. Pukkala, E. Schernhammer, R. C. Travis, R. Vermeulen, T. Zheng, V. Coglianò, and K. Straif. 2011. 'Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report', *Occup Environ Med*, 68: 154-62.
- Straif, Kurt, Robert Baan, Yann Grosse, Béatrice Secretan, Fatiha El Ghissassi, Véronique Bouvard, Andrea Altieri, Lamia Benbrahim-Tallaa, Vincent Coglianò, and WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2007. 'Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting', *The lancet oncology*, 8: 1065-66.
- Taillard, Jacques, Pierre Philip, Jean-François Chastang, and Bernard Bioulac. 2004. 'Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers', *Journal of biological rhythms*, 19: 76-86.
- travail, République Française-Ministère du. 2015. 'Le travail de nuit'. <http://travail-emploi.gouv.fr/droit-du-travail/temps-de-travail-et-conges/temps-de-travail/article/le-travail-de-nuit>.
- Truong, T., B. Liquet, F. Menegaux, S. Plancoulaine, P. Laurent-Puig, C. Mulot, E. Cordina-Duverger, M. Sanchez, P. Arveux, P. Kerbrat, S. Richardson, and P. Guenel. 2014. 'Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms', *Endocr Relat Cancer*, 21: 629-38.
- Wendeu-Foyet, Méyomo G, and Florence Menegaux. 2017. 'Circadian Disruption and Prostate Cancer Risk: An Updated Review of Epidemiological Evidences', *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*: cebp. 1030.2016.
- Yong, M., M. Blettner, K. Emrich, M. Nasterlack, C. Oberlinner, and G. P. Hammer. 2014. 'A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer among German male chemical workers', *Scand J Work Environ Health*, 40: 502-10.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the clinical research nurses who were in charge of participants' interview, anthropometric measurements and biological sample collection (Anne-Laure Astolfi, Coline Bernard, Oriane Boyer, Marie-Hélène De Campo, Sandrine Margaroli, Louise N'Diaye, Sabine Perrier-Bonnet). We also would like to thank Christian Prad and Nadine Soller for help with patient medical data collection within the Hérault Cancer Registry (Registre des tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France). Finally, we are grateful to the EPICAP study Group:

Urologists: Drs Didier Ayuso, Bruno Ségui, Vincent Abd El Fattah (Centre Hospitalier Bassin de Thau, Sète, France), Alain Guillaume, Jean-Paul Constans, Olivier Delbos, Pierre Lanfray, Damien Rizet, Etienne Cuénant (Cabinet Urologie du Polygone, Montpellier, France), Michel Locci (Centre Hospitalier, Béziers, France), Etienne Cuénant (Clinique Ste Thérèse, Sète, France), Nicolas Drianno, Bernard Marc, Paulo Soares (Polyclinique Saint Privat, Béziers, France), Antoine Faix, Samer Abdel Hamid, Bruno Ségui (Service urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier, France), Samer Abdel Hamid (Clinique Saint Louis, Ganges, France), Thibaut Murez, Grégoire Poinas, Laurent Cabaniols, Maxime Robert, Rodolphe Thuret (Centre Hospitalo-Universitaire, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France).

Pathologists: Drs Didier Brel, Lysiane Schweizer, Philippe Nayraud, C. Lecam-Savin (Béziers), Roland Daniel, Jean Baptiste Perdigou, Chantal Compan, Mireille Granier, A Granier, Ruth Borges-Reis, A Badsì, Jean Louis Bouzigues, Elisabeth Broquerie, Joëlle Simony, Frédéric Bibeau, Pierre Baldet, Isabelle Serre, Valérie Costes (Centre Hospitalo-Universitaire, Hôpital Lapeyronie, Montpellier), Marie Laure Gaume (Sète).

Biologists: Drs F. Montels (Service de Biologie Médicale, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France), and Labosud laboratories: Drs François et Pascal Dumas (Béziers, France), Martine Buono (Sète, France), Isabelle. Bonnefille (Lodeve, France), Georges. Ruiz (Lunel, France), Didier. Paleirac (Clermont-l'Hérault, France).

FUNDING

The EPICAP-chrono project was funded: by Institut National du Cancer, Fondation ARC and Ligue nationale contre le cancer. The EPICAP study was funded: by Ligue nationale contre le cancer Ligue contre le cancer du Val de Marne, Fondation de France, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). The first author, Méyomo G. Wendeu-Foyet, is funded by a 3-years doctoral allowance of the Doctoral School of Public Health (EDSP), Paris-Saclay University, for her PhD.

COMPETING INTERESTS

All authors do not have any competing interest.

Circadian genes and risk of prostate cancer: findings from the EPICAP study

Méyomo G. Wendeu-Foyet¹, Yves Koudou¹, Sylvie Cénéé¹, Brigitte Trétarre², Xavier Rébillard³, Géraldine Cancel-Tassin^{4,5}, Olivier Cussenot^{4,5}, Anne Boland⁶, Delphine Bacq⁶, Jean-François Deleuze⁶, Pierre-Jean Lamy^{3,7}, Claire Mulot⁸, Pierre Laurent-Puig⁸, Thérèse Truong*¹, Florence Menegaux*¹

* Co-last authors

¹ Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, CESP (Center for Research in Epidemiology and Population Health), Inserm, Team Cancer and Environment, Villejuif, France.

² Hérault Cancer Registry, EA 2415, ICM, Montpellier, France

³ Clinique Beau Soleil, Montpellier, France

⁴ CeRePP, Hôpital Tenon, Paris, France

⁵ Sorbonne Université, GRC n°5, ONCOTYPE-URO, AP-HP, Hôpital Tenon, Paris

⁶ Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, CEA, Université Paris-Saclay, Evry, France

⁷ Imagenome, Labosud, Montpellier, France

⁸ Université Paris Descartes, INSERM UMR-S1147 EPIGENETEC, Paris, France

Corresponding Author

Dr Florence Menegaux

ISERM U1018 – Center for research in Epidemiology and Population Health (CESP)

Cancer & Environment Team

16 av. Paul Vaillant Couturier

94807 Villejuif Cédex

France

Cell: 0033-145-595-153

Email: florence.menegaux@inserm.fr

Grant support

The EPICAP-chrono project was funded by: Institut National du Cancer, Fondation ARC and Ligue nationale contre le cancer. The EPICAP study was funded by : Ligue nationale contre le cancer Ligue contre le cancer du Val de Marne, Fondation de France, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). The first author, Méyomo G. Wendeu-Foyet, is funded by a 3-years doctoral allowance of the Doctoral School of Public Health (EDSP), Paris-Saclay University, for her PhD.

Competing Interests: All authors do not have any competing interest.

Keywords: Prostate cancer - circadian genes – polymorphisms – pathway analysis

Novelty and impact

Since the publication of IARC Monograph that classified shift work involving circadian disruption as probably carcinogenic to humans, few epidemiological studies have investigated the role of circadian genes in cancer, including prostate cancer. We observed an association between polymorphisms in the circadian pathway genes and prostate cancer, using a pathway-based approach. This association was more pronounced with the 9 core genes of the pathway. Our results support a role of the circadian genes in prostate cancer carcinogenesis.

ABSTRACT

Circadian rhythms regulate several physiological functions and genes controlling the circadian rhythm were found to regulate cell proliferation, cell cycle and apoptosis. Few studies have investigated the role of those circadian genes in prostate cancer occurrence. We aim to investigate the relationship between circadian genes polymorphisms and prostate cancer risk based on data from the EPICAP study, a population-based case-control study including 1515 men (732 cases / 783 controls) with genotyped data. Odds Ratios (ORs) for association between prostate cancer and circadian gene variants were estimated for each of the 872 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 31 circadian clock genes. We also used a gene-based and pathway-based approach with a focus on the pathway including 9 core circadian genes. Separate analyses were conducted by prostate cancer aggressiveness. The core-circadian pathway ($P=0.0006$) was significantly associated to prostate cancer, for either low ($P=0.002$) or high ($P=0.01$) grade tumour. At the gene level, we observed significant associations between all prostate cancer and *NPAS2* and *PER1*, while only *RORA* was significant for aggressive tumors. At the SNP-level, no significant association was observed. Our findings provide new evidence of a potential link between genetic variants in circadian genes and prostate cancer risk. Further investigation is warranted to confirm these findings and to better understand the biological pathways involved.

INTRODUCTION

Many physiological functions (sleep and wakefulness, body temperature, blood pressure, metabolism, cardiovascular, digestive and immune systems, etc.) have a rhythmicity close to 24 hours¹⁻³. These rhythms, called circadian rhythms, are driven at the molecular level by a central clock and peripheral clocks⁴ that are controlled endogenously by multiple transcription-translation feedback loops of a complex network of circadian genes⁵⁻⁸.

To date, 31 circadian genes have been identified in the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database (https://www.kegg.jp/dbget-bin/www_bget?pathway+hsa04710). The core components of the circadian clock involved nine genes (*CLOCK*, *NPAS2*, *ARNTL*, *CSNK1E*, *CRY1*, *CRY2*, *PER1*, *PER2*, and *PER3*)⁹. *CLOCK* (and its paralogue *NPAS2*, that exhibits similar activities) and *ARNTL* activate the transcription of *PER* and *CRY* genes, and the resulting protein complexes interact with *CKIε* to feedback and repress their own transcription. Other secondary complex transcription-translation feedback loops of circadian genes were described previously^{10 11}. It is estimated that expression of about 5-10 % of all genes are controlled by circadian genes. Since the circadian genes regulate several biological processes such as cell proliferation, DNA repair and apoptosis, disruption of circadian rhythms have been hypothesized to play a role in cancer development in humans, as observed in some animal studies¹²⁻¹⁶. Moreover, the International Agency for Research on Cancer (IARC) in 2007, classified “shift work that involves circadian disruption” as probably carcinogenic to humans¹⁷, based on sufficient evidence from experimental animal models but limited evidence from epidemiological studies in humans. Several biological mechanisms explaining how circadian disruption may be related to cancer have been hypothesized, among which: (a) exposure to light at night that suppresses the nocturnal peak of melatonin and its associated anti-carcinogenic effects; (b) disruption of the circadian rhythm regulated by several clock genes controlling cell proliferation and apoptosis; (c) repeated phase shifting leading to internal desynchronization and defects in the regulation of the circadian cell cycle and physiological processes; (d) sleep deprivation, as a consequence of poor sleep, that alters immune function; and (e) lower vitamin D and harmful lifestyle factors such as poor diet quality, less physical activity, higher tobacco consumption and higher body mass index (BMI)¹⁸.

Several studies have examined associations between circadian genes and different cancer sites^{19 20}, especially breast cancer^{19 21-24}, while studies on circadian genes in prostate cancer occurrence are scarce. To date, six studies have investigated associations between genetic variants in clock genes and prostate cancer risk^{3 20 25-28}. Among those studies, three

have only tested this association at the SNP level ^{3 25 26}, while the others also evaluated the association at gene and pathway levels ^{20 27 28}. Some polymorphisms of genes involved in circadian rhythms (*PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1*, *CRY2*, *CSNK1E*, *ARNTL*, *NPAS2* and *CLOCK*) have been associated with the occurrence of prostate cancer ^{3 19 20 25-28}. The circadian genes most frequently associated with prostate cancer were *NPAS2* ^{3 20 26 27}, *CRY1* ^{3 28} and *CRY2* ^{3 25}. At the pathway level, aggregate genetic variation in circadian genes has also been associated with the risk of prostate cancer ^{20 27}.

We hypothesized that prostate cancer may be linked to a combined effects of genetic variants in circadian genes rather than to a few SNPs individually. Given the complexity of the circadian network that involves multiple interactions between the genes, it may therefore be helpful to examine the overall effect of the entire pathway or a subgroup of genes involved in the same feedback loop on prostate cancer.

In this paper, we investigated the association between circadian genes and prostate cancer risk at the SNP, gene and pathway levels, based on data from the EPICAP study using an extended list of circadian genes.

METHODS

Study population

EPICAP is a French population-based case-control study conducted in the French *département* of Hérault. Details of the study design have been previously described ²⁹. Briefly, eligible cases were all men less than 75 years old newly diagnosed with a histologically confirmed prostate cancer in 2012-2013 and residing in the *département* of Hérault at diagnosis. Controls were randomly selected from the general population and frequency-matched to the cases by 5-year age groups. They were free of prostate cancer history and residing in the *département* of Hérault as the cases. To control for potential selection bias arising from differential participation rates across socio-economic status (SES) categories, quotas by SES were established to yield the control group similar to the general population. These quotas were calculated using the census data available in the *département* of Hérault to ensure that the distribution by SES among controls was similar to the SES distribution in the Hérault general male population, conditionally to age. Overall, 819 incident cases of prostate cancer and 879 population-based controls were enrolled in the study, which corresponds to a participation rate of 75% and 79%, respectively. The EPICAP study was approved by the Institutional Review Board of the French National Institute of Health and Medical Research and by the French data Protection Authority. Written informed consent was obtained from all study subjects before enrollment.

Data collection

Cases and controls were face-to-face interviewed by trained clinical research nurses, using a standardised computerized assisted questionnaire (Computer Assisted Personal Interview system) was used. During the interview lasting 2 to 4 hours, information on sociodemographic characteristics, personal and familial medical history, lifestyle factors, residential and work history was gathered. Among the 1698 men included in the study, 1626 (794 cases and 832 controls) provided blood or saliva sample, allowing the constitution of a DNA bank.

Genotyping and quality control

From the 1626 men (794 cases and 832 controls) who provided blood or saliva sample (Oragene DNA), sufficient DNA could be extracted from 1565 men (766 cases and 799 controls).

All these subjects were genotyped by the French National Center of Human Genomics Research (CNRGH) using the Infinium® Oncoarray-500K BeadChip (Illumina). This chip contains about 250,000 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) assuring a genome-wide coverage and was completed by ~250,000 SNPs selected for their potential relevance to the most common cancers including prostate cancer. Details of the chip and genotyping calling for OncoArray have already been previously described³⁰.

After genotyping, we excluded 7 subjects with duplicated data, 4 subjects with a genotyping completion rate < 95 % and we reported no sex discordant call. Ancestry was computed using the Fastpop program³¹ which derived PCA scores from 2,318 informative markers and a subset of ~47,000 individuals from the GAME-ON consortium (<http://epi.grants.cancer.gov/gameon/>)³². Individuals of European ancestry were defined as individuals with an estimated proportion of European ancestry >0.8. We additionally excluded 39 individuals identified as non-Caucasian, leaving therefore 1515 men (732 cases and 783 controls) with genotyped data.

Genotyped SNPs have undergone stringent quality control procedure excluding duplicated SNPs, monomorphic SNPs (Minor Allele Frequency = 0), those with a completion rate lower than 95 % and SNPs that deviated from the Hardy-Weinberg equilibrium at $p < 10^{-12}$ for cases and $p < 10^{-7}$ for controls. After all exclusions, there were 447,896 SNPs remaining for the analysis.

In this paper, we selected 31 genes involved in the circadian rhythm pathway as defined by the KEGG database in January 2018: *ARTNL*, *BHLHE40*, *BHLHE41*, *BTRC*, *CLOCK*, *CREB1*, *CRY1*, *CRY2*, *CSNK1D*, *CSNK1E*, *CUL1*, *FBXL3*, *FBXW11*, *NPAS2*, *NR1D1*, *PER1*, *PER2*, *PER3*, *PRKAA1*, *PRKAA2*, *PRKAB1*, *PRKAB2*, *PRKAG1*, *PRKAG2*, *PRKAG3*, *RBX1*, *RORA*, *RORB*, *RORC*, *SKP1* and *TIMELESS*. Of the 447,896 SNPs available, 955 SNPs were located within 50 kb of these genes. Analyses were performed on the 872 circadian genes variants providing a MAF > 1 %.

Statistical analysis

All analyses were performed using the statistical analysis software SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and R version 3.4.3. Odds ratios (ORs) for association between prostate cancer and each SNP were estimated using unconditional logistic regression assuming a log-additive genetic model.

The gene-based and pathway-based analysis were performed using the Adaptive Rank Truncated Product (ARTP) method³³ that was implemented in the R package PIGE (<https://cran.r-project.org/web/packages/PIGE/PIGE.pdf>). This method combines the p-values

of an optimal number of the most significant SNPs in a given gene (or from the most significant genes in a pathway) to provide a p-value at the gene (or at the pathway) level. Associations at the pathway level are estimated for both the pathway of 31 circadian genes as a whole and the pathway including the 9 core circadian genes: *CLOCK*, *NPAS2*, *ARNTL*, *CSNK1E*, *CRY1*, *CRY2*, *PER1*, *PER2*, and *PER3*⁹. All analyses were stratified on the aggressiveness of the tumor based on the Gleason score at diagnosis (low aggressiveness: Gleason score < 7 or Gleason score = 7 including subjects for whom the two most commonly represented grades in the tumor are 3 + 4, as well as those for which the two grades are not known; high aggressiveness: Gleason score \geq 8 or Gleason score = 7 including subjects for whom the two most commonly represented grades are 4 + 3).

To adjust for potential population stratification, principal components analysis was performed using data from 33,426 uncorrelated SNPs (which included the 2,318 informative SNPs on ancestry) with a MAF of at least 0.05 and maximum correlation of 0.1 in the OncoArray dataset, using a purpose-written software (<http://ccge.medschl.cam.ac.uk/software/pccalc>).

All analyses were adjusted for age and for the first 7 principal components (PC). P value associated with each SNP and each gene was corrected to account for multiple testing for the number of SNPs and for the number of genes respectively, using the false discovery rate (FDR) method³⁴. A FDR p-value < 0.10 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Study population characteristics

The main characteristics of the 1515 EPICAP men with genetic data and defined as European are reported in Table 1. Cases and controls were similarly distributed for age, educational level, body mass index (BMI), physical activity, smoking status and alcohol consumption. As expected, prostate cancer cases reported a higher proportion of first-degree relatives with a history of prostate cancer, compared to controls (21.9% vs. 9.3% ; $P < 10^{-4}$).

Analyses at the gene and pathway levels

Table 2 shows the p-values of association between circadian genes and prostate cancer risk at the gene and at the pathway levels. The circadian pathway as a whole was significantly associated with prostate cancer ($P=0.03$) and this association was even more pronounced while

considering the circadian core-genes pathway ($P=6E-4$). These results are mainly driven by two genes from the core-genes pathway, which were significantly associated to prostate cancer risk: *NPAS2* (FDR $P=0.06$) and *PER1* (FDR $P=0.06$).

Analyses stratified by aggressiveness of prostate, suggested significant associations for the core-genes *NPAS2* ($P=0.042$) and *PER1* ($P=0.015$) but no longer after correcting for multiple testing which only highlighted the gene *RORA* (FDR $P=0.09$) for more aggressive tumors.

Analysis of individual SNPs

Association between prostate cancer risk and each of the 872 SNPs in the 31 circadian genes are shown in Supplementary Table S1. Overall, no SNP was significantly associated to prostate cancer after correction for multiple testing. The lowest p-values were reported for SNPs in the genes *NPAS2* and *PER1*. Table 3 shows the top SNPs associated to prostate cancer risk (at $p<0.05$) in these two genes. Similar results were reported in analyses stratified by aggressiveness.

DISCUSSION

In this population-based case-control study, we reported an association between the risk of prostate cancer and the circadian pathway, and more particularly with the core-circadian genes sub-pathway. At the gene-level, significant associations were found for the genes *NPAS2* and *PER1*. When analyses were restricted to aggressive tumors, similar results were observed at the pathway level and a significant association was reported for *RORA* at the gene-level. Our results suggest that circadian genes may play a role in the etiology of prostate cancer.

In the literature, evidence of an association between circadian related genes and prostate cancer is still inconsistent. To the best of our knowledge, the association between variants in circadian genes and prostate cancer were analysed previously in six studies,^{3 20 26-28 25}. Three of these studies have tested this association only at the SNP level^{3 25 26}, while the others also evaluated the association at gene and pathway levels^{20 27 28}.

Among the studies that had a SNP-level approach, one was conducted in China²⁵ and tested the association between only five circadian genes variants and prostate cancer in a small number of subjects (187 cases and 242 controls). This study reported an association with the variant rs1401417 in *CRY2* ($p=0.03$) that we did not replicate in our study ($p=0.44$, Table S1). However, MAF of this variant is not the same in Asian and Caucasian populations.

The two other studies that used a SNP-level approach were conducted in the United States and included variants from the nine core circadian genes^{3 26}. Zhu et al.³ included 1308 cases and 1266 controls and reported that from the 41 SNPs tested, at least one SNP in each of the core genes was associated to prostate cancer but without correction for multiple testing (lowest p -value = 0.02). Chu et al.²⁶ evaluated the association between 240 SNPs and prostate cancer among 1092 cases and 1089 controls. They reported a significant association with a variant in *NPAS2* (rs746924) in a subgroup of patients taking the finasteride treatment ($p=9.6 \times 10^{-5}$) that was not significant while considering the whole group of patients. Among the studies that used a pathway-based approach, one focused on the risk of fatal prostate cancer (169 cases and 1673 controls from the United States) and used the kernel machine test to evaluate the association with 86 SNPs from the core circadian genes²⁸. This study did not report any association with the core circadian pathway but highlighted an association with *CRY1*. Two more recent studies performed a pathway- and gene-based analysis using the ARTP method and GWAS summary statistics from the ELLIPSE consortium but with a different definition of the circadian pathway

^{20 27}. Mocellin et al.²⁰ included data from 6 studies⁸ from ELLIPSE (14 160 cases and 12 724 controls) and analysed 181 genotyped SNPs from 15 circadian genes, while Gu et al.²⁷ included data from 5 studies⁹ from ELLIPSE (10 218 cases, 11 286 controls) and data from PLCO (4 600 cases, 2 941 controls) and analysed 520 genotyped and imputed SNPs from the 9 core circadian genes. Both studies reported significant associations with prostate cancer at the pathway level and at the gene-level with *NPAS2*. In Mocellin et al.²⁰, the lowest p-value was reported with *ARNTL* and significant associations were also observed for *RORA*, *RORB*, *NR1D1*, *PER3* and *CLOCK*. When restricted the analysis to aggressive tumors, the gene with the lowest p-value was *RORA* and additional associations with *PER1* and *TIMELESS* were reported in Mocellin et al.²⁰, while null associations were reported in Gu et al.²⁷.

Inconsistencies between findings from the studies may be explained in part by the difference in the design of studies that focused on different subgroups of patients (fatal prostate cancer or subjects taking finasteride), and also by the differences in the coverage of the genetic variations of the circadian genes (from 41 to 520 SNPs in the 9 core genes). In addition, a single-SNP approach may not be sufficient to analyze the association between circadian genes and prostate cancer given the fact that the circadian rhythms are generated by multiple molecular interactions of the proteins complexes and that the prostate cancer is a polygenic complex trait. The findings of our study which support a role of the circadian genes in prostate tumorigenesis, in particular for *NPAS2*, *PER1* and *RORA* are in accordance with Mocellin et al.²⁰ and Gu et al.²⁷ that used a comparable coverage of the circadian genes and a similar pathway-based approach.

The circadian genes may play a role in carcinogenesis through their involvement in cell cycle control. Indeed, several experimental studies showed regulation of cell proliferation and apoptosis via expression of circadian-controlled genes providing consistent evidence for the role of the circadian clock as a tumor suppressor¹. *NPAS2* is the largest core circadian gene. It encodes for a member of the basic helix-loop-helix PAS class of transcription factors. When dimerized with *ARNTL* (*BMAL1*), *NPAS2* induced the expression of *PER* and *CRY* genes by binding their promoters which in turn will act on the heterodimers to repress their own transcription. The *ARNTL*-*NPAS2* complex also regulates the transcription of several clock-controlled genes with various biological functions³⁵. Functional studies suggest that *NPAS2*

⁸ UK GWAS Stage I / UK GWAS Stage II / CAPS I (CAncer of Prostate in the Sweden I) / CAPS II (CAncer of Prostate in the Sweden II) / BPC3 (Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium) / PEGASUS (Prostate Cancer Genome-wide Association Study of Uncommon Susceptibility Loci)

⁹ CAPS I / CAPS II / BPC3 / CRUK1 (Cancer Research UK I), CRUK II (Cancer Research UK II)

plays an important role in DNA damage response, and cell cycle control^{36 37}. Previous studies have also suggested that *NPAS2* may interact with dihydrotestosterone to influence the androgen receptor-dependent signaling pathway³⁸ thought to contribute to prostate carcinogenesis³⁹.

Several studies have indicated that the period (*PER*) genes expression, are downregulated in different cancer cells including breast⁴⁰, colorectal⁴¹, colon⁴², prostate⁴³, glioma and non-small cell lung cancer in humans⁴⁴. In particular, overexpression of *PER1* has been associated with significant growth inhibition and apoptosis in prostate cancer cells, and *PER1* levels were down-regulated in prostate cancer tissue compared to normal prostate tissue⁴³.

RORA is involved in a secondary regulatory loop induced by the CLOCK-ARNTL heterodimer, by activating the transcription of *ARNTL*³⁵. It has been shown that expression of *RORA* is downregulated in certain cancer types including prostate cancer suggesting its potential role as a tumor suppressor gene⁴⁵.

Interestingly, the potential relevant role of the circadian genes *NPAS2*, *PER1* and *RORA* in tumorigenesis was also emphasized in previous analyses suggesting some associations with breast cancer^{20 21 23 46-50}. However, the exact molecular mechanisms underlying the potential associations between prostate cancer and genetic variations in *NPAS2*, *PER1* and *RORA* are still not clear and need to be confirmed by further epidemiological and functional studies.

The results of our study are based on an extended list of circadian genes and a large number of SNPs (872) to achieve a high coverage of the genetic variation in the circadian pathway provided additional evidence for a role of circadian genes in prostate cancer. The 1515 subjects included in the genetic analyses accounted for 89% of the EPICAP study population and shared similar socio-demographic characteristics with the whole sample. Stringent data quality control measures were taken to minimize misclassification of genotyping and we adjusted for multiple testing to control for potential false positive findings. The use of a gene and pathway-based approach to investigate the combined effect of circadian genes that may collectively alter the functioning of the circadian clock permitted to detect associations with prostate cancer that would not be found using the single-SNP approach. This permitted to circumvent some of the multiple testing problems and offers the potential to highlight a gene with several SNPs individually weakly associated. However, our study probably lacked statistical power to highlight significant associations between certain circadian genes and the risk of aggressive prostate cancer. Another limitation is that the study sample consisted of only French Caucasian men, which limited the generalizability of results to men from other ethnic groups.

In conclusion, findings from this study strengthen the existing evidence supporting hypothesis of a link between circadian genes and prostate cancer risk. Further studies with larger sample size are needed to confirm those findings. In addition, as night work has been associated with cancer risk in several studies, its possible role in modifying the relationship between circadian genes and prostate cancer risk should be examined. This suggests the need for additional studies to further investigate the role of circadian genes in the risk of prostate cancer through their interaction with circadian rhythm disturbing factors such as night work.

Table 1: Sociodemographic characteristics of the 1515 EPICAP participants included in the genetic analysis

Factors	Cases	Controls	P*	OR ¹ (95% CI) ²
	N=732 (%)	N = 783 (%)		
Gleason Score				
≤ 7 (3+4)	566 (78.5)	–		
≥ 7 (4+3)	155 (21.5)	–		
Age (years)				
< 55	42 (5.7)	50 (6.4)	0.15	
[55-60[64 (12.8)	83 (10.6)		
[60-65[193 (26.4)	183 (23.4)		
[65-70[244 (33.3)	260 (33.2)		
≥ 70	159 (21.7)	207 (26.4)		
Family history of prostate cancer				
No	569 (78.1)	710 (90.7)	< 0.0001	1 (reference)
Yes	160 (21.9)	73 (9.3)		2.73 (2.03-3.68)
Educational Level				
Primary or less	155 (21.2)	167 (21.4)	0.65	1 (reference)
High School	339 (46.3)	373 (47.7)		0.96 (0.74-1.26)
University	238 (32.5)	242 (30.9)		1.08 (0.81-1.43)
Body Mass Index (kg/m²)				
<25	206 (28.3)	222 (29.1)	0.33	1 (reference)
[25-30[366 (50.3)	357 (46.7)		1.10 (0.87-1.40)
≥30	156 (21.4)	185 (24.2)		0.91 (0.68-1.21)
Physical activity				
No	167 (22.8)	153 (19.5)	0.12	1 (reference)
Yes	565 (77.2)	630 (80.5)		0.82 (0.64-1.05)
Smoking				
Non-smoker	214 (29.2)	223 (28.5)	0.19	1 (reference)
Former smoker	409 (55.9)	420 (53.6)		1.02 (0.81-1.29)
Current smoker	109 (14.9)	140 (17.9)		0.78 (0.57-1.07)
Alcohol drinking				
No	53 (7.2)	67 (8.6)	0.34	1 (reference)
Yes	679 (92.8)	716 (91.4)		1.20 (0.82-1.75)
Chronotype				
Morning chronotype	269 (36.7)	264 (33.7)	0.33	1 (reference)
Neither chronotype	361 (49.3)	391 (49.9)		0.91 (0.73-1.13)
Evening chronotype	102 (13.9)	128 (16.3)		0.79 (0.58-1.08)
Lifetime average sleep duration / night (in hours)				
< 7	157 (21.5)	166 (21.2)	0.99	1 (reference)
7	248 (33.9)	269 (34.4)		0.99 (0.75-1.31)
≥ 8	326 (44.6)	348 (44.4)		1.01 (0.77-1.32)

*Age-adjusted *P* values (Wald-test)

¹ Odds ratio for association between socio-demographic characteristics and prostate cancer adjusted for age

² 95% CI: 95% confidence interval

Table 2: *P* values for association at gene and pathway level between prostate cancer aggressiveness and the circadian genes in EPICAP study

Gene	Chromosome	Number of SNPs ¹	P ²	FDR P ³	Less aggressive tumor :		Aggressive tumor :			
					All (732 cases / 783 controls)		Gleason score ≤7 [3+4]		Gleason score ≥7 [4+3]	
							N=566 cases / 783 controls		N=155 cases / 783 controls	
					P ²	FDR-P ³	P ²	FDR-P ³		
<i>ARNTL</i>	11	36	0.940	0.997	0.848	0.995	0.560	0.695		
<i>CLOCK</i>	4	20	0.720	0.893	0.621	0.934	0.643	0.767		
<i>CRY1</i>	12	17	0.108	0.559	0.018	0.184	0.027	0.257		
<i>CRY2</i>	11	13	0.503	0.834	0.486	0.934	0.870	0.899		
<i>CSNK1E</i>	22	55	0.021	0.217	0.050	0.266	0.033	0.257		
<i>NPAS2</i>	2	53	0.003	0.059	0.002	0.062	0.042	0.262		
<i>PER1</i>	17	20	0.004	0.059	0.012	0.184	0.015	0.229		
<i>PER2</i>	2	16	0.682	0.893	0.750	0.969	0.550	0.695		
<i>PER3</i>	1	26	0.985	0.997	0.965	0.995	0.771	0.838		
Pathway of 9 core circadian genes		256	0.0006		0.002		0.01			
<i>BHLHE40</i>	3	74	0.208	0.723	0.137	0.531	0.121	0.537		
<i>BHLHE41</i>	12	18	0.956	0.997	0.739	0.969	0.427	0.644		
<i>BTRC</i>	10	22	0.210	0.723	0.318	0.878	0.239	0.623		
<i>CREB1</i>	2	17	0.367	0.834	0.169	0.582	0.104	0.536		
<i>CSNK1D</i>	17	8	0.468	0.834	0.436	0.934	0.274	0.623		
<i>CUL1</i>	7	18	0.445	0.834	0.663	0.934	0.421	0.644		
<i>FBXL3</i>	13	11	0.538	0.834	0.555	0.934	0.413	0.644		
<i>FBXW11</i>	5	26	0.528	0.834	0.609	0.934	0.176	0.621		
<i>NR1D1</i>	17	12	0.301	0.834	0.203	0.628	0.234	0.623		
<i>PRKAA1</i>	5	16	0.244	0.757	0.134	0.531	0.180	0.621		
<i>PRKAA2</i>	1	30	0.525	0.834	0.600	0.934	0.340	0.644		
<i>PRKAB1</i>	12	10	0.699	0.893	0.901	0.995	0.529	0.695		
<i>PRKAB2</i>	1	27	0.997	0.997	0.995	0.995	0.696	0.800		
<i>PRKAG1</i>	12	40	0.491	0.834	0.927	0.995	0.437	0.644		
<i>PRKAG2</i>	7	146	0.167	0.723	0.660	0.934	0.365	0.644		
<i>PRKAG3</i>	2	19	0.848	0.997	0.556	0.934	0.261	0.623		
<i>RBX1</i>	22	9	0.449	0.834	0.340	0.878	0.518	0.695		
<i>RORA</i>	15	25	0.059	0.363	0.051	0.266	0.003	0.093		
<i>RORB</i>	9	40	0.988	0.997	0.971	0.995	0.784	0.838		
<i>RORC</i>	1	19	0.649	0.893	0.594	0.934	0.301	0.623		
<i>SKP1</i>	5	15	0.055	0.363	0.030	0.236	0.999	0.999		
<i>TIMELESS</i>	12	14	0.698	0.893	0.833	0.995	0.290	0.623		
Complementary pathway		616	0.73		0.56		0.14			
Pathway of 31 circadian genes		872	0.03		0.02		0.05			

¹ Number of SNPs genotyped in the gene region (gene coordinates +/- 50 kb)

² *P* values were calculated using the ARTP method and adjusted for age and PC

³ FDR, false discovery rate-corrected *P* values (correcting for the number of genes tested) in the pathway of 31 circadian genes

Table 3: *P* values for association between the top circadian genes variants in *NPAS2* and *PER1* (at $p < 0.05$) and prostate cancer risk and in EPICAP study

Gene Region	SNP	Chromosome	Position (GRCh37)	Function	Risk Allele	Common allele	All (732 cases / 783 controls)				Less aggressive tumor : Gleason score ≤ 7 [3+4] N=566 cases / 783 controls			Aggressive tumor : Gleason score ≥ 7 [4+3] N=155 cases / 783 controls		
							MAF	OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³	OR ¹	P ²	FDR-P ³
<i>NPAS2</i>	rs10165970	2	101456989	Intron	A	G	0.21	1.22	0.03	0.64	1.25	0.02	0.62	1.16	0.32	0.95
	rs2043534	2	101480885	Intron	G	A	0.29	0.83	0.02	0.64	0.78	0.01	0.62	0.99	0.94	0.98
	rs12472321	2	101487468	Intron	G	A	0.29	0.83	0.02	0.64	0.78	0.01	0.62	0.96	0.79	0.97
	rs34705978	2	101541872	Intron	A	G	0.2	1.23	0.03	0.64	1.24	0.03	0.62	1.16	0.35	0.95
	rs3754675	2	101549843	Intron	G	A	0.07	0.69	0.01	0.64	0.64	0.01	0.62	0.85	0.51	0.95
	rs11674199	2	101557566	Intron	A	G	0.42	1.2	0.01	0.64	1.21	0.02	0.62	1.23	0.1	0.91
	rs4851390	2	101571705	Intron	G	A	0.17	0.81	0.03	0.64	0.86	0.13	0.79	0.64	0.01	0.88
	rs1562313	2	101587455	Exon, synonymous.	A	G	0.18	0.74	0.002	0.64	0.76	0.01	0.62	0.72	0.06	0.91
	rs2278727	2	101598677	Intron of <i>RPL31</i>	A	G	0.23	0.81	0.02	0.64	0.79	0.02	0.62	0.91	0.5	0.95
rs2278722	2	101620136	Intron of <i>RPL31</i>	G	A	0.13	0.77	0.01	0.64	0.78	0.03	0.62	0.75	0.13	0.91	
<i>PER1</i>	rs3809881	17	7999957	Exon of <i>ALOXE3</i>	A	G	0.41	0.81	0.01	0.64	0.81	0.01	0.62	0.82	0.12	0.91
	rs3027213	17	8016013	Intron of <i>ALOXE3</i>	C	A	0.44	1.16	0.04	0.65	1.14	0.11	0.79	1.22	0.12	0.91
	rs2304911	17	8050979	5'-UTR	G	A	0.04	0.54	0.001	0.64	0.57	0.01	0.62	0.5	0.05	0.91
	rs2278637	17	8062102	Intergenic	C	A	0.37	1.22	0.01	0.64	1.25	0.01	0.62	1.12	0.37	0.95

¹Odds Ratios of association between SNPs and prostate cancer risk adjusted for age and principal components (PC)

²Observed p-values adjusted for age and PC

³FDR, false discovery rate-corrected *P* values (correcting for the number of SNPs tested)

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the clinical research nurses who were in charge of participants' interview, anthropometric measurements and biological sample collection (Anne-Laure Astolfi, Coline Bernard, Oriane Boyer, Marie-Hélène De Campo, Sandrine Margaroli, Louise N'Diaye, Sabine Perrier-Bonnet).

We also would like to thank Christian Prad and Nadine Soller for help with patient medical data collection within the Hérault Cancer Registry (Registre des tumeurs de l'Hérault, Montpellier, France), and Cécile Gaffory and Valérie Ondet for technical assistance (CeRePP).

Finally, we are grateful to the EPICAP study Group:

Urologists: Drs Didier Ayuso, Bruno Ségui, Vincent Abd El Fattah (Centre Hospitalier Bassin de Thau, Sète, France), Alain Guillaume, Jean-Paul Constans, Olivier Delbos, Pierre Lanfray, Damien Rizet, Etienne Cuénant (Cabinet Urologie du Polygone, Montpellier, France), Michel Locci (Centre Hospitalier, Béziers, France), Etienne Cuénant (Clinique Ste Thérèse, Sète, France), Nicolas Drianno, Bernard Marc, Paulo Soares (Polyclinique Saint Privat, Béziers, France), Antoine Faix, Samer Abdel Hamid, Bruno Ségui (Service urologie, Clinique Beau Soleil, Montpellier, France), Samer Abdel Hamid (Clinique Saint Louis, Ganges, France), Thibaut Murez, Grégoire Poinas, Laurent Cabaniols, Maxime Robert, Rodolphe Thuret (Centre Hospitalo-Universitaire, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France).

Pathologists: Drs Didier Brel, Lysiane Schweizer, Philippe Nayraud, C. Lecam-Savin (Béziers), Roland Daniel, Jean Baptiste Perdigou, Chantal Compan, Mireille Granier, A Granier, Ruth Borges-Reis, A Badsy, Jean Louis Bouzigues, Elisabeth Broquerie, Joëlle Simony, Frédéric Bibeau, Pierre Baldet, Isabelle Serre, Valérie Costes (Centre Hospitalo-Universitaire, Hôpital Lapeyronie, Montpellier), Marie Laure Gaume (Sète).

Biologists: Drs F. Montels (Service de Biologie Médicale, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France), and Labosud laboratories: Drs François et Pascal Dumas (Béziers, France), Martine Buono (Sète, France), Isabelle Bonnefille (Lodeve, France), Georges Ruiz (Lunel, France), Didier Paleirac (Clermont-l'Hérault, France).

REFERENCES

1. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nature reviews Cancer* 2003;3(5):350-61. doi: 10.1038/nrc1072 [published Online First: 2003/05/02]
2. Gronfier C. Physiology of the endogenous circadian clock: From clock genes to clinical applications. *Médecine du Sommeil* 2009;6(1):3-11. doi: 10.1016/j.msom.2009.02.002
3. Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, et al. Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: a population-based case-control study. *Cancer Res* 2009;69(24):9315-22. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-0648 [published Online First: 2009/11/26]
4. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007;11(6):429-38. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.005 [published Online First: 2007/10/16]
5. Foster RG, Kreitzman L. The rhythms of life: what your body clock means to you! *Experimental physiology* 2014;99(4):599-606. doi: 10.1113/expphysiol.2012.071118 [published Online First: 2013/12/24]
6. Lamont EW, James FO, Boivin DB, et al. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med* 2007;8(6):547-56. doi: 10.1016/j.sleep.2006.11.002 [published Online First: 2007/03/31]
7. Merbitz-Zahradnik T, Wolf E. How is the inner circadian clock controlled by interactive clock proteins?: Structural analysis of clock proteins elucidates their physiological role. *FEBS Lett* 2015;589(14):1516-29. doi: 10.1016/j.febslet.2015.05.024 [published Online First: 2015/05/23]
8. Ukai H, Ueda HR. Systems biology of mammalian circadian clocks. *Annu Rev Physiol* 2010;72:579-603. doi: 10.1146/annurev-physiol-073109-130051 [published Online First: 2010/02/13]
9. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet* 2017;18(3):164-79. doi: 10.1038/nrg.2016.150 [published Online First: 2016/12/19]
10. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human molecular genetics* 2006;15(suppl_2):R271-R77.
11. Pett JP, Korencic A, Wesener F, et al. Feedback Loops of the Mammalian Circadian Clock Constitute Repressilator. *PLoS computational biology* 2016;12(12):e1005266. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005266 [published Online First: 2016/12/13]

12. Ercolani L, Ferrari A, De Mei C, et al. Circadian clock: Time for novel anticancer strategies? *Pharmacol Res* 2015;100:288-95. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.008 [published Online First: 2015/09/01]
13. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer letters* 2014;342(1):9-18. doi: 10.1016/j.canlet.2013.09.040 [published Online First: 2013/10/09]
14. Kondratov RV, Gorbacheva VY, Antoch MP. The role of mammalian circadian proteins in normal physiology and genotoxic stress responses. *Current topics in developmental biology* 2007;78:173-216. doi: 10.1016/s0070-2153(06)78005-x [published Online First: 2007/03/07]
15. Monsees GM, Kraft P, Hankinson SE, et al. Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shift workers. *Int J Cancer* 2012;131(11):2547-52. doi: 10.1002/ijc.27564 [published Online First: 2012/04/05]
16. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer* 2003;3(5):350-61.
17. Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The lancet oncology* 2007;8(12):1065-66.
18. Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses* 2011;77(3):430-6. doi: 10.1016/j.mehy.2011.06.002
19. Benna C, Helfrich-Forster C, Rajendran S, et al. Genetic variation of clock genes and cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(14):23978-95. doi: 10.18632/oncotarget.15074 [published Online First: 2017/02/09]
20. Mocellin S, Tropea S, Benna C, et al. Circadian pathway genetic variation and cancer risk: evidence from genome-wide association studies. *BMC medicine* 2018;16(1):20.
21. Grundy A, Schuetz JM, Lai AS, et al. Shift work, circadian gene variants and risk of breast cancer. *Cancer epidemiology* 2013;37(5):606-12.
22. Rabstein S, Harth V, Justenhoven C, et al. Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: results from the GENICA study. *Chronobiol Int* 2014;31(10):1115-22. doi: 10.3109/07420528.2014.957301 [published Online First: 2014/09/18]
23. Truong T, Liquet B, Menegaux F, et al. Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(4):629-38. doi: 10.1530/erc-14-0121 [published Online First: 2014/06/13]
24. Zienolddiny S, Haugen A, Lie JA, et al. Analysis of polymorphisms in the circadian-related genes and breast cancer risk in Norwegian nurses working night shifts. *Breast cancer*

- research* : *BCR* 2013;15(4):R53. doi: 10.1186/bcr3445 [published Online First: 2013/07/05]
25. Chu L, Zhu Y, Yu K, et al. Variants in circadian genes and prostate cancer risk: a population-based study in China. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2007;11(4):342-48.
 26. Chu LW, Till C, Yang B, et al. Circadian genes and risk of prostate cancer in the prostate cancer prevention trial. *Molecular carcinogenesis* 2018;57(3):462-66. doi: 10.1002/mc.22770 [published Online First: 2018/01/11]
 27. Gu F, Zhang H, Hyland PL, et al. Inherited variation in circadian rhythm genes and risks of prostate cancer and three other cancer sites in combined cancer consortia. *Int J Cancer* 2017;141(9):1794-802. doi: 10.1002/ijc.30883 [published Online First: 2017/07/13]
 28. Markt SC, Valdimarsdottir UA, Shui IM, et al. Circadian clock genes and risk of fatal prostate cancer. *Cancer causes & control : CCC* 2015;26(1):25-33. doi: 10.1007/s10552-014-0478-z [published Online First: 2014/11/13]
 29. Menegaux F, Anger A, Randrianasolo H, et al. Epidemiological study of prostate cancer (EPICAP): a population-based case-control study in France. *BMC Cancer* 2014;14:106. doi: 10.1186/1471-2407-14-106
 30. Amos CI, Dennis J, Wang Z, et al. The OncoArray Consortium: A Network for Understanding the Genetic Architecture of Common Cancers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2017;26(1):126-35. doi: 10.1158/1055-9965.epi-16-0106 [published Online First: 2016/10/05]
 31. Li Y, Byun J, Cai G, et al. FastPop: a rapid principal component derived method to infer intercontinental ancestry using genetic data. *BMC bioinformatics* 2016;17:122. doi: 10.1186/s12859-016-0965-1 [published Online First: 2016/03/11]
 32. Hung RJ, Ulrich CM, Goode EL, et al. Cross Cancer Genomic Investigation of Inflammation Pathway for Five Common Cancers: Lung, Ovary, Prostate, Breast, and Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(11) doi: 10.1093/jnci/djv246 [published Online First: 2015/09/01]
 33. Yu K, Li Q, Bergen AW, et al. Pathway analysis by adaptive combination of P-values. *Genetic epidemiology* 2009;33(8):700-9. doi: 10.1002/gepi.20422 [published Online First: 2009/04/01]

34. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the royal statistical society Series B (Methodological)* 1995;289-300.
35. Rana S, Mahmood S. Circadian rhythm and its role in malignancy. *Journal of circadian rhythms* 2010;8:3. doi: 10.1186/1740-3391-8-3 [published Online First: 2010/04/01]
36. Hoffman AE, Zheng T, Ba Y, et al. The circadian gene NPAS2, a putative tumor suppressor, is involved in DNA damage response. *Molecular cancer research : MCR* 2008;6(9):1461-8. doi: 10.1158/1541-7786.mcr-07-2094 [published Online First: 2008/09/30]
37. Xue X, Liu F, Han Y, et al. Silencing NPAS2 promotes cell growth and invasion in DLD-1 cells and correlated with poor prognosis of colorectal cancer. *Biochemical and biophysical research communications* 2014;450(2):1058-62. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.104 [published Online First: 2014/07/01]
38. Mukhopadhyay NK, Ferdinand AS, Mukhopadhyay L, et al. Unraveling androgen receptor interactomes by an array-based method: discovery of proto-oncoprotein c-Rel as a negative regulator of androgen receptor. *Experimental cell research* 2006;312(19):3782-95. doi: 10.1016/j.yexcr.2006.07.017 [published Online First: 2006/10/03]
39. Jenster G. The role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Semin Oncol* 1999;26(4):407-21. [published Online First: 1999/09/11]
40. Chen ST, Choo KB, Hou MF, et al. Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers. *Carcinogenesis* 2005;26(7):1241-6. doi: 10.1093/carcin/bgi075 [published Online First: 2005/03/26]
41. Fonnes S, Donatsky AM, Gogenur I. Expression of core clock genes in colorectal tumour cells compared with normal mucosa: a systematic review of clinical trials. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2015;17(4):290-7. doi: 10.1111/codi.12847 [published Online First: 2014/11/25]
42. Krugluger W, Brandstaetter A, Kallay E, et al. Regulation of genes of the circadian clock in human colon cancer: reduced period-1 and dihydropyrimidine dehydrogenase transcription correlates in high-grade tumors. *Cancer Res* 2007;67(16):7917-22. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-0133 [published Online First: 2007/08/19]

43. Cao Q, Gery S, Dashti A, et al. A role for the clock gene *per1* in prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69(19):7619-25. doi: 10.1158/0008-5472.can-08-4199 [published Online First: 2009/09/16]
44. Gery S, Komatsu N, Baldjyan L, et al. The circadian gene *per1* plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells. *Molecular cell* 2006;22(3):375-82. doi: 10.1016/j.molcel.2006.03.038 [published Online First: 2006/05/09]
45. Du J, Xu R. RORalpha, a potential tumor suppressor and therapeutic target of breast cancer. *Int J Mol Sci* 2012;13(12):15755-66. doi: 10.3390/ijms131215755 [published Online First: 2013/02/28]
46. Li J, Humphreys K, Heikkinen T, et al. A combined analysis of genome-wide association studies in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(3):717-27. doi: 10.1007/s10549-010-1172-9 [published Online First: 2010/09/28]
47. Lie JA, Kjuus H, Zienolddiny S, et al. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *Am J Epidemiol* 2011;173(11):1272-9. doi: 10.1093/aje/kwr014 [published Online First: 2011/04/02]
48. Yi C, Mu L, de la Longrais IA, et al. The circadian gene *NPAS2* is a novel prognostic biomarker for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(3):663-9. doi: 10.1007/s10549-009-0484-0 [published Online First: 2009/08/04]
49. Zhu Y, Leaderer D, Guss C, et al. Ala394Thr polymorphism in the clock gene *NPAS2*: a circadian modifier for the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2007;120(2):432-5. doi: 10.1002/ijc.22321 [published Online First: 2006/11/11]
50. Zhu Y, Stevens RG, Leaderer D, et al. Non-synonymous polymorphisms in the circadian gene *NPAS2* and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107(3):421-5. doi: 10.1007/s10549-007-9565-0 [published Online First: 2007/04/25]