

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques

État des connaissances

EN
RÉSUMÉ

AUTEURS :

G. Caetano, M.A. Gautier, A. Bijaoui, L. Weibel, département Études et assistance médicales; E. Bourgard, S. Boini, département Épidémiologie en entreprise; F. Clerc, département Métrologie des polluants, INRS.

Les effets combinés d'une exposition professionnelle aux horaires atypiques et aux substances chimiques sont peu documentés. Cet article dresse l'état des lieux des connaissances existantes sur ce sujet de multi-exposition dans un contexte où l'intérêt pour l'étude des polyexpositions grandit. Alors que très peu d'études en milieu de travail évaluent les effets sur la santé de cette combinaison de risques, des études expérimentales, de chronotoxicologie et, plus largement, les enseignements de la chronobiologie et les principes de la toxicocinétique incitent à développer ce sujet. Les besoins en recherche sont manifestes, aussi bien en toxicologie expérimentale que sur le terrain. Documenter les contraintes horaires et considérer le facteur temps lors de l'évaluation du risque chimique et de la biosurveillance sont nécessaires pour une meilleure prévention.

MOTS CLÉS

Multi-exposition /
Risque chimique /
Agent chimique /
Horaire atypique /
Horaire de travail / Travail de nuit / Évaluation des risques /
Organisation du travail

Les horaires atypiques de travail incluent toutes les configurations horaires en dehors des horaires de travail « standards » (cinq jours réguliers par semaine du lundi au vendredi, horaires compris entre 7 et 20 heures, avec deux jours de repos consécutifs hebdomadaires). Le travail de nuit et le travail posté sont les plus étudiés. Plus qu'une simple forme d'organisation du temps de travail, les horaires atypiques peuvent être considérés comme une exposition professionnelle à part entière avec des risques pour la santé et la sécurité des travailleurs exposés [1 à 3]. En pratique, le travail en horaires atypiques est rarement, voire jamais une exposition professionnelle unique. Il peut être associé à des risques physiques, chimiques, biologiques, à des contraintes biomécaniques et à des facteurs psychosociaux. Il s'agit d'une situation de polyexposition. En effet, les enquêtes disponibles montrent

que les travailleurs soumis à ces horaires de travail cumulent plus de risques que ceux travaillant en horaires standards [4 à 7], même après contrôle des caractéristiques individuelles, du travail et de l'entreprise [7]. Par ailleurs, malgré une amélioration générale des conditions de travail, cette différence observée entre les travailleurs en horaires atypiques et ceux en horaires standards a augmenté lorsque les périodes avant et après 1980 sont comparées, selon des données du Royaume-Uni (cohorte UK Biobank) [4]. L'intérêt pour l'évaluation des polyexpositions au travail se développe de plus en plus [8] et a constitué un objectif du Plan national de santé au travail 2016-2020 : « Action 1.11 : Améliorer la prise en compte de la polyexposition et cibler certaines filières professionnelles particulièrement exposées aux risques cumulés » [9]. Cependant, peu de données existent sur la relation entre

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

l'exposition aux substances chimiques et les horaires de travail atypiques, ce qui fait l'objet du présent article.

OBJECTIF

L'objectif est de faire une synthèse analytique de l'état actuel des connaissances sur l'exposition concomitante au travail en horaires atypiques et aux substances chimiques. L'objectif principal est d'identifier les études épidémiologiques, menées en milieu de travail, examinant les effets d'une telle co-exposition sur la santé. Parallèlement, il s'agira d'identifier les données permettant de caractériser cette combinaison d'expositions, ainsi que les mécanismes biologiques impliqués. L'analyse critique de l'ensemble des données permettra de dessiner les perspectives et de déterminer les besoins en termes de prévention et de recherche en santé au travail.

MÉTHODOLOGIE

Cet article suit la méthodologie d'une revue narrative de la littérature [10]. Les bases de données *PubMed* et *INRS Biblio* ont été interrogées avec des mots clés correspondants aux deux expositions professionnelles étudiées, sans limite de date ni de langue. La stratégie de recherche déjà existante pour la veille scientifique menée à l'INRS sur les horaires atypiques de travail a été complétée et combinée à d'autres mots-clés spécifiques, relatifs au risque chimique, à la chronotoxicologie, à la biométrie, aux biomarqueurs et aux valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP). La recherche a été

la plus exhaustive possible, afin de répondre aussi bien aux objectifs principaux que secondaires de ce travail. Elle a été complétée par une recherche sur *Google* afin d'identifier des documents d'expertise ou rapports d'organismes nationaux et internationaux traitant le sujet. Les bases *Prospero*, *Cochrane* et *Joanna Briggs Institute* ont aussi été consultées afin de rechercher l'existence de revues de la littérature publiées ou en cours sur le même sujet. Aucun résultat n'a été identifié dans ces bases. Néanmoins, les diverses recherches effectuées ont permis d'identifier que le *Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals* (NEG), qui a pour mission principale la production de documents d'expertise servant de base scientifique aux autorités régulatrices qui établissent des VLEP, est en cours de rédaction d'un rapport sur ce sujet dont le titre est « *Occupational chemical exposures in combination with unusual working hours* » (<https://www.av.se/en/the-nordic-expert-group/>).

La recherche bibliographique a été réalisée en avril 2021, avec une mise à jour en février 2023.

Les articles retenus, après un premier tri sur les titres et résumés, ont fait l'objet d'une lecture critique approfondie. Les références bibliographiques des articles d'intérêt ont permis de compléter les résultats de la recherche. Les documents identifiés ont été classés selon leur nature et le sujet traité :

- revues de la littérature et rapports d'expertise;
- caractérisation de l'exposition;
- effets sur la santé et / ou variabilité diurne des biomarqueurs d'exposition ou d'effet :
 - études en milieu de travail;
 - études de toxicologie chez des volontaires sains;
 - études expérimentales;

- études en population générale (intoxications volontaires, biométrie);

- adaptation des VLEP.

Afin de mieux comprendre cette problématique, d'étayer la discussion et de répondre aux objectifs secondaires du travail, des études expérimentales et humaines, y compris en dehors du milieu de travail, ont été prises en compte.

Toutes les configurations de travail en horaires atypiques ont été considérées. Le terme anglais « *night shiftwork* » a été traduit comme « travail de nuit posté » et « *shiftwork* » comme « travail posté ». Ce dernier contient habituellement des postes de nuit, sans que cela soit précisé de façon systématique. Ces précisions ont été rapportées à chaque fois qu'elles étaient disponibles.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

CARACTÉRISATION DE L'EXPOSITION : UNE PLUS GRANDE EXPOSITION AUX PRODUITS CHIMIQUES DANS LE TRAVAIL EN HORAIRES ATYPIQUES

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'exposition aux produits chimiques semble être plus fréquente chez les travailleurs ayant des horaires atypiques d'après plusieurs études de terrain. Une enquête nationale menée en Australie a révélé que les travailleurs de nuit étaient 1,5 fois plus nombreux à déclarer une co-exposition aux produits chimiques que les travailleurs de jour [6]. Dans un échantillon national de travailleurs néo-zélandais, ceux en horaires atypiques présentaient une prévalence environ 2 à 3 fois plus élevée d'exposition aux poussières, aux fumées,

↓ **Tableau I**

➤ **INDUSTRIES OU PROFESSIONS OÙ LE TRAVAIL DE NUIT POSTÉ EST COURANT ET PRINCIPAUX AGENTS CHIMIQUES RENCONTRÉS D'APRÈS [14].**

aux gaz, aux huiles et solvants, aux acides ou aux bases, aux fongicides, aux insecticides, aux herbicides ou aux produits de préservation du bois [5]. Limitant les analyses aux seuls produits chimiques cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR) classés 1A, 1B ou 2 par la réglementation européenne ou en 1 ou 2A par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), les résultats de l'enquête française SUMER (surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels) ont montré une prévalence et une intensité de l'exposition significativement plus importantes à ces produits chez les travailleurs de nuit et chez les travailleurs postés. Chez ces derniers, la durée de l'exposition aux CMR était aussi plus importante que celle des travailleurs non exposés à ces horaires [11]. Les trois substances les plus fréquentes étaient les gaz d'échappement diesel, les huiles minérales entières et les poussières de bois chez les travailleurs de sexe masculin ; le formaldéhyde, les médicaments cytostatiques et les gaz d'échappement diesel chez les travailleurs de sexe féminin [11]. De même, les Australiens en travail posté étaient 1,16 et 1,17 fois plus susceptibles d'être exposés, respectivement, à un ou à au moins deux agents cancérigènes, que les travailleurs non postés [12]. En Pologne, où le pourcentage de travailleurs exposés au travail de nuit est l'un des plus bas d'Europe, l'étude de 44 usines, la majorité en 3x8, a également démontré la co-exposition à des cancérigènes, l'un des plus rencontrés étant le formaldéhyde [13]. Une des limites dans l'interprétation de ces données de prévalence est la possible hétérogénéité des groupes de travailleurs, en lien avec des disparités d'emplois ou de secteurs d'activité. En effet, la majorité

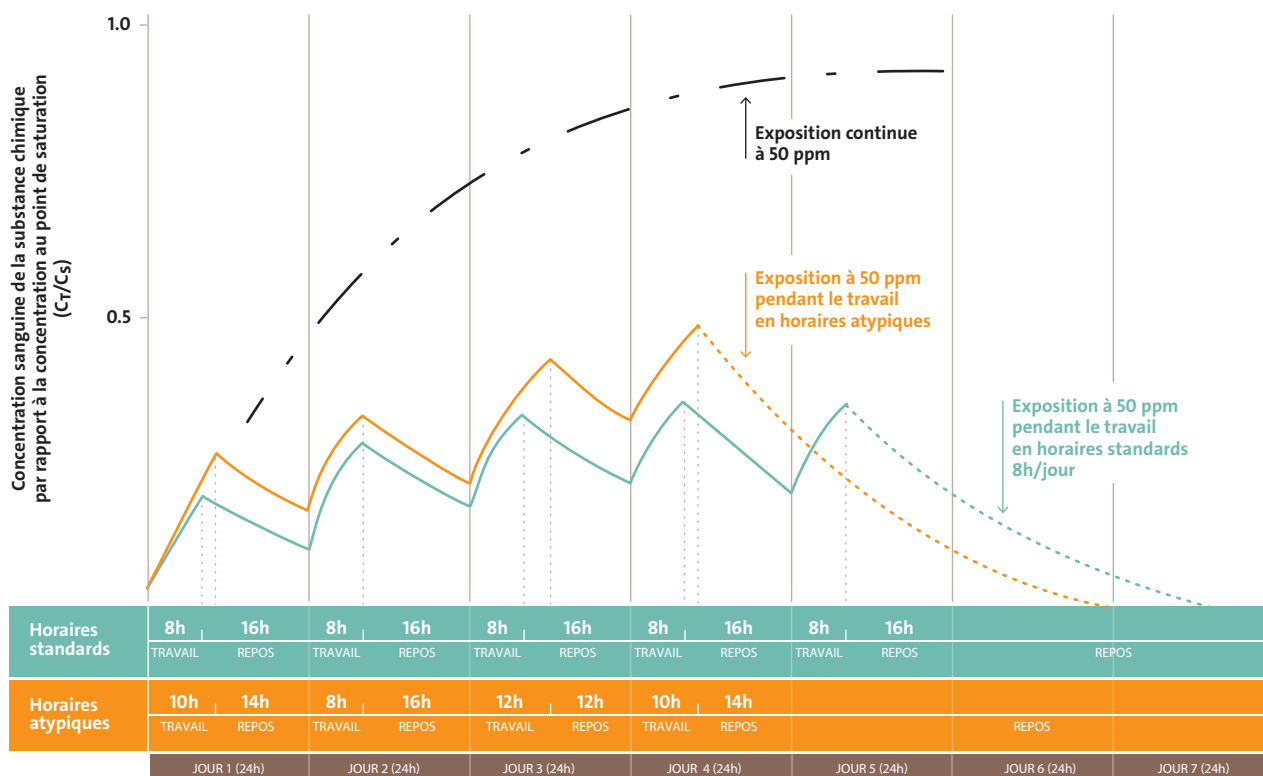
Industrie ou profession	Agents chimiques
<i>Industrie manufacturière</i>	
Raffinage du pétrole et pétrochimie	Bitume, benzène, 1,3-butadiène
Imprimerie	Trichloroéthylène, toluène, alcool éthylique, acétate d'éthyle
Textiles, tissage de tissus, teinture	Trichloroéthylène, formaldéhyde, colorants, solvants, métaux, coton et autres poussières, pesticides
Fabrication de chaussures	Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)
Fabrication de caoutchouc et de produits en caoutchouc	1,3-butadiène, noir de carbone, chlorure de vinyle, disulfure de carbone, silicates, N-nitrosamines, HAP, solvants
Fabrication de plastiques et composites	Chlorure de méthylène, styrène
Soudage, travail des métaux, brasage	Fumées de plomb, poussières d'oxyde de plomb, fluides de coupe, métaux, solvants, brouillards d'huile
Métallisation et revêtement	Métaux, brouillards d'acides, solvants
Fonderie	Benzo[a]pyrène, HAP
Fabrication d'électronique automobile	Poussières de fibre de verre, revêtements, soudure à base de plomb, 1,1,1-trichloroéthane, trichloroéthylène, amiante
<i>Transport (autre que l'avion)</i>	
Employés des chemins de fer	Amiante, gaz d'échappement diesel
Marins	Particules diesel, composés d'abrasion métalliques, amiante
Transport maritime	Gaz d'échappement diesel, HAP
Chauffeurs de poids lourds et bus	Gaz d'échappement diesel, HAP, essence, carburant diesel, amiante, métaux
<i>Commerce de détail et services</i>	
Coiffeurs, barbiers	Colorants, solvants, talc, formaldéhyde
Boucher, découpeur de viande	HAP, nitrosamines
Opérateurs de péage	Gaz d'échappement diesel, HAP, essence, carburant diesel
<i>Agriculture</i>	
Agriculteurs	Pesticides, engrais, métaux, solvants, essence et/ou carburant diesel et/ou gaz d'échappement
Ouvriers de serre	Pesticides
<i>Santé</i>	
Employés des hôpitaux, laboratoires, pharmacies, établissements de soins vétérinaires et soins à domicile	Médicaments antinéoplasiques, agents stérilisants, désinfectants (formaldéhyde et oxyde d'éthylène), gaz anesthésiques, fumées chirurgicales

des études ne fait pas de comparaisons entre les travailleurs de jour et de nuit au sein d'une même activité. Néanmoins, lorsque ces facteurs sont pris en compte dans les analyses, il ressort que travailler de nuit a un effet propre significatif sur l'exposition concomitante aux agents cancérigènes [7]. Il semble donc bien y avoir une possible surexposition aux substances

chimiques chez les travailleurs soumis à des horaires atypiques, en particulier de nuit. La monographie 124 du CIRC résume les principaux agents chimiques rencontrés dans les industries et les professions où le travail de nuit posté est courant (IARC 2019). Ils sont présentés dans le [tableau I ci-dessus](#).

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

Figure 1: Modèle d'accumulation d'une substance chimique dans l'organisme au cours de périodes irrégulières d'exposition pouvant survenir lors d'horaires de travail atypiques (d'après [15]).



MODÈLES DE PHARMACOCINÉTIQUE ET TOXICOCINÉTIQUE

Lorsqu'il s'agit d'étudier le devenir des substances chimiques dans l'organisme, une des principales préoccupations est la possibilité d'une accumulation quotidienne plus importante en cas d'horaires atypiques longs. Dans ces cas, la concentration d'une substance toxique dans l'organe cible pourrait augmenter de façon plus importante par rapport à ce qui est observé en cas d'une période de travail standard de 8h/j. Ceci est illustré par la figure 1, où une substance chimique avec une demi-vie biologique de 24 heures est considérée. Pour une concentration atmosphérique donnée, la charge corporelle maximale après 4 jours d'exposition à des journées de travail d'une

durée de 10, 8, 10 et 12 heures, successivement, serait supérieure à celle observée chez les travailleurs exposés 8h/jour pendant 5 jours. C'est-à-dire que lorsque le nombre d'heures d'exposition par semaine est le même, avec la même concentration atmosphérique, pour certains produits chimiques, la charge corporelle maximale pourrait être différente lorsque les horaires de travail varient [15].

Ces modèles mathématiques qui décrivent le comportement des substances dans l'organisme sont théoriques. Leur principale limite est l'utilisation de coefficients constants et la considération de relations linéaires. En effet, la probabilité et la vitesse d'accumulation d'une substance chimique donnée sont fonction des taux d'absorp-

tion, du métabolisme et de l'excrétion. Ces derniers vont dépendre de plusieurs paramètres, dont l'efficacité des moyens de protection collective et individuelle, la nature de la substance (par exemple solubilité, coefficients de partage), l'individu (par exemple effort physique et fréquence respiratoire, insuffisance rénale ou hépatique), et peuvent être variables dans le temps et selon le compartiment de l'organisme considéré. Néanmoins, ces modèles sont très utiles en toxicologie. Celui simplifié de la figure 1 suggère une possible différence d'effets toxiques selon les schémas horaires de travail, surtout pour les substances avec une demi-vie biologique plus longue et/ou avec un effet d'accumulation important. Sans aller plus loin dans des dis-

cussions mathématiques ou de toxicocinétique et sans prendre en compte les rythmes biologiques (cf. *infra* Mécanismes biologiques et interrogations), il est évident que certains horaires atypiques de travail sont associés à une durée d'exposition possible plus longue et à un intervalle de temps libre sans exposition (période de repos) réduit, par rapport à des horaires de travail standards. Par exemple, en considérant une exposition continue, un poste de 12 heures de travail en 2x12, par rapport à un poste de 8 heures de travail, a une durée 50 % plus importante, ainsi qu'un intervalle de temps libre avant une réexposition diminuée de 16 à 12 heures.

MÉCANISMES BIOLOGIQUES ET INTERROGATIONS

Afin d'avoir une vision la plus complète possible de l'exposition concomitante aux horaires de travail atypiques et aux substances chimiques, les principaux mécanismes et fondements théoriques impliqués sont ici brièvement discutés.

LA NOTION DE « MILIEU CONSTANT » DE CLAUDE BERNARD ET LES RYTHMES BIOLOGIQUES

Toutes les formes de vie sur la Terre sont organisées aussi bien dans l'espace (cellules, tissus, organes, systèmes) que dans le temps, avec des rythmes biologiques, c'est-à-dire des variations périodiques des fonctions vitales. Les rythmes dont la période approche 24 heures sont des rythmes « circadiens » (du latin "*circa*", environ, et "*dies*", jour). Il ne s'agit pas de réponses passives à l'environnement externe, mais bien de modifications endogènes, contrôlées au niveau génétique et moléculaire par un ensemble d'horloges biologiques : le chef

d'orchestre est l'horloge centrale située à la base de l'hypothalamus (les noyaux suprachiasmatiques - NSC) et les horloges périphériques sont les mécanismes d'horlogerie moléculaire, présentes dans chaque cellule de l'organisme [16]. Pour coordonner leur fonctionnement, les organes communiquent entre eux. Il s'agit d'un avantage évolutif permettant d'anticiper les variations cycliques de l'environnement. Le but est d'optimiser les processus génétiques, cellulaires, métaboliques, cognitifs, comportementaux, y compris les processus de réparation et de restauration, en fonction des périodes habituelles d'activité et de sommeil [17].

Les principales caractéristiques des rythmes circadiens sont :

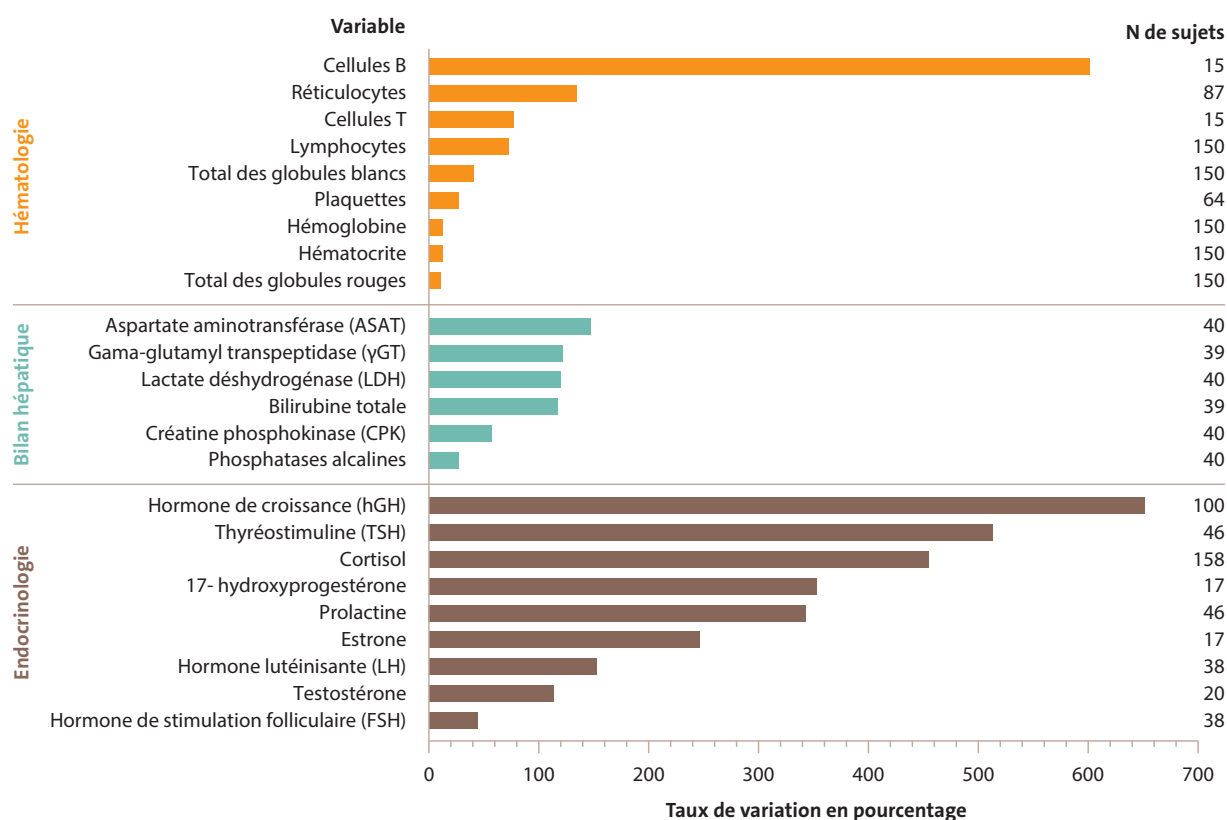
- leur variabilité au long des 24 heures, avec une valeur maximale (pic ou acrophase), une valeur minimale (nadir), et une amplitude (différence entre la valeur maximale ou minimale et la valeur moyenne) ;
 - leur persistance en l'absence de tout repère temporel, tout en se décalant de quelques minutes toutes les 24 heures (car le cycle imposé par l'horloge interne dure spontanément 24h10min en moyenne chez l'homme) ;
 - leur besoin d'être synchronisés en permanence pour rester alignés (en phase) avec le cycle terrestre de 24 heures, par une série de « donneurs de temps », le principal étant la lumière. Des synchroniseurs non photiques, tels que les repas, jouent aussi un rôle important, principalement dans la synchronisation des horloges périphériques [18].
- Un exemple de l'étendue de ces rythmes est illustré par la [figure 2 page suivante](#) (adaptée à partir de Smolensky [19]), qui représente l'ampleur de l'oscillation jour/nuit de plusieurs variables hématologiques, hépatiques et hormonales. Les données proviennent de plu-

sieurs études dans lesquelles des échantillons de sang ont été prélevés à des intervalles de 1 à 4 heures, sur une seule période de 24 heures, auprès d'hommes et de femmes adultes en bonne santé, adhérant à une routine d'activité diurne et de sommeil nocturne, et consommant le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner à des horaires réguliers. La longueur du vecteur horizontal représente l'amplitude moyenne de la variation sur 24 heures de chaque variable pour le nombre de sujets étudiés. Elle est calculée comme la valeur la plus élevée moins la valeur la plus basse divisée par la moyenne sur 24 heures, multipliée par 100 et exprimée en %. Pour certains paramètres sanguins la variabilité temporelle est négligeable ($\leq 10\%$, par exemple, globules rouges totaux), pour d'autres modérée (FSH – hormone de stimulation folliculaire, phosphatases alcalines – Phosp Alc), mais pour la plupart elle est élevée, voire extrêmement élevée ($\geq 100\%$, la majorité des paramètres hépatiques et hormonaux). La fluctuation diurne de certains biomarqueurs d'effet utilisés dans des études de santé au travail (inflammation, dommages à l'ADN) peut aussi être citée en exemple [20].

Cette illustration remet en question la notion de « milieu constant » développée par Claude Bernard au XIX^e siècle [21]. En effet, il n'est pas possible de considérer de façon systématique qu'il y a des variations physiologiques minimales, dans un milieu homéostatique, pour toutes les variables biologiques. Aucun organe ni cellule ne présente une composition constante au long des 24 heures de la journée [22]. D'une façon générale, les variations circadiennes ne sont pas simplement de « petites déviations » autour d'une moyenne de 24 heures ; pour certains paramètres, le maximum

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

Figure 2: Amplitude de la variabilité moyenne pour certaines variables biologiques sur 24 heures (d'après [19]).



Lecture: Au cours des 24 heures, la concentration sanguine de l'hormone de croissance varie en moyenne de 655 %, en fonction de l'heure de prélèvement dans un groupe de 100 sujets ayant une routine d'activité diurne et de sommeil nocturne, et consommant les repas à horaires réguliers.

peut être supérieur au double de la moyenne journalière tandis que le minimum peut approcher zéro. Des rythmes dont la période est plus longue (infradiens) ou plus courte (ultradiens) sont aussi étudiés.

La branche de la science qui étudie les rythmes biologiques des êtres vivants et qui vient remettre en question des postulats ancrés en médecine depuis des siècles est la «chronobiologie», dont les premières observations datent de 1700 [23]. La reconnaissance de l'importance de la chronobiologie s'est traduite, en 2017, par l'attribution du prix Nobel à Jeffrey Hall, Michael Rosbash et Michael Young ayant élucidé les mécanismes moléculaires de la rythmicité de l'horloge biologique.

LA MAXIME DE PARACELSE ET L'IMPORTANCE DU MOMENT DE L'EXPOSITION

En toxicologie, aussi bien expérimentale, clinique, qu'industrielle, la question de la dose est fondamentale. Ceci est bien illustré par la maxime de Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (mieux connu sous le nom de Paracelse): «*Tout est poison, rien n'est poison: c'est la dose qui fait le poison*» [24]. Cette notion, en plus de celle d'un «milieu constant», a conduit à considérer que le moment où se déroulent les re-

cherches en toxicologie animale ou le moment où les travailleurs sont exposés à des agents chimiques est sans importance pour les résultats observés. Or pour la même dose d'une substance donnée, des effets différents peuvent être observés, en fonction du moment de l'exposition [25, 26]. C'est l'objet d'étude de la chronotoxicologie, qui s'intéresse à la toxicité de certaines substances suivant les heures d'absorption dans la journée, ou de la chronopharmacologie, qui étudie les variations de l'action d'un médicament (effets thérapeutiques et indésirables) en fonction du moment où il est administré au patient [27]. Ces réponses changeantes en fonc-

tion du moment de l'exposition sont vraisemblablement corrélées à la variabilité circadienne des processus d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME), pouvant aussi impliquer une variabilité circadienne de la sensibilité de l'organe cible. En effet, l'absorption par voies respiratoire, cutanée et digestive est modulée par plusieurs paramètres qui expriment une rythmicité circadienne : par exemple, perméabilité des voies aériennes, flux sanguin, motilité gastro-intestinale. Le même phénomène est observé pour les processus de détoxification et excrétion des substances (variabilité circadienne des enzymes impliquées dans les réactions de phases 1, 2 et 3), notamment au niveau du foie.

LA VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE ET L'INTERPRÉTATION DES DONNÉES

Le médecin du travail s'aide d'indicateurs biologiques d'exposition et d'effet pour évaluer l'importance des expositions et déceler des atteintes à la santé des travailleurs. Or, d'une façon générale, l'intervalle des valeurs biologiques considérées « normales » est souvent assez large et la notion de « variabilité interindividuelle » est mise en avant [28]. Il est intéressant de noter que les paramètres présentant une forte variabilité interindividuelle sont également caractérisés par une grande amplitude circadienne. Ainsi, il a été suggéré que ces écarts peuvent résulter davantage d'une ignorance des considérations chronobiologiques, plutôt que d'une variabilité significative d'un individu à l'autre [29].

En toxicologie expérimentale, les études se déroulent normalement en journée, aux heures de travail du toxicologue. Or, cette période

correspond, chez la vaste majorité des rongeurs, à la période de repos et sommeil, à leur « nuit biologique », car ce sont des animaux nocturnes, actifs pendant la période d'obscurité. L'interprétation et l'extrapolation des données à l'homme devient ainsi plus difficile, si cette différence n'est pas prise en compte. L'inversion des rythmes des rongeurs par l'exposition à la lumière n'est pas répandue et n'empêche pas le besoin de réaliser plusieurs tests à différentes heures [30]. Lorsque les recherches sont faites à un seul moment arbitraire de la journée, elles permettent seulement de détecter ce qui se passe à une certaine phase définie de l'heure biologique.

D'autres éléments sont souvent négligés, notamment ceux en lien avec le sexe biologique (masculin vs féminin) et les hormones sexuelles. Les animaux utilisés sont le plus souvent des mâles, ce qui limite toute comparaison entre les deux sexes et l'étude du rôle des hormones féminines de la reproduction. Or, des études de laboratoire chez l'homme, aussi bien que des études de terrain chez des travailleurs postés montrent un effet important de ces paramètres sur l'expression de certains rythmes circadiens et sur les effets du travail en horaires atypiques [31 à 33]. Les mécanismes sous-jacents sont peu élucidés. Ils semblent impliquer un effet de l'axe neuroendocrinien, des différences dans la structure, les réponses et les réseaux de l'horloge entre les deux sexes.

LES EFFETS DU TRAVAIL EN HORAIRES ATYPIQUES SUR LA SANTÉ

De nombreuses études se sont intéressées aux conséquences du travail en horaires atypiques sur la santé des travailleurs. Des rapports d'experts en font la synthèse,

notamment des effets du travail posté et de nuit [34 à 36]. Il s'agit essentiellement d'effets sur le sommeil et la vigilance, sur les systèmes métabolique (obésité, prise de poids, syndrome métabolique, dyslipidémies), cardiovasculaire et immunitaire. Des conséquences néfastes sur la santé psychique et les performances cognitives, la fertilité et le développement sont aussi avancées [37, 38], ainsi que des effets cancérigènes [14] (cf. Risque cancérigène p. 28). Les horaires longs de travail et les autres horaires atypiques hors nuit semblent avoir aussi un effet délétère sur la santé cardiovasculaire et mentale, ainsi que sur la vie sociale et familiale [2, 3].

Les principaux mécanismes impliqués sont la désynchronisation des rythmes circadiens (horloges centrale et périphériques, traduisant un conflit entre les signaux lumière-obscurité de l'environnement, le comportement du travailleur et les oscillations internes de l'organisme), la dette de sommeil et une mauvaise qualité de sommeil, limitant les processus de réparation et restauration de l'organisme. La désynchronisation sociale jouerait aussi un rôle.

Malgré les nombreuses données, les mécanismes par lesquels le travail en horaires atypiques altère les capacités, la longévité et le bien-être général des travailleurs ne sont pas encore entièrement compris.

Il n'existe aucun rapport validé documentant une adaptation biologique complète au travail posté, ce dernier n'étant jamais physiologique [39].

QUESTIONS SOULEVÉES ET IMPLICATIONS POUR LES TRAVAILLEURS

À partir de ces raisonnements, il est pertinent de s'interroger, pour les travailleurs en horaires

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

atypiques exposés aux substances chimiques :

- si le fait de travailler en horaires atypiques rend le travailleur plus vulnérable, d'une façon générale, à des effets toxiques, aigus et chroniques, des substances chimiques, d'autant plus qu'ils peuvent être soumis à des horaires plus longs, avec un sommeil insuffisant et de mauvaise qualité;

- si les effets du travail en horaires atypiques, notamment du travail posté de nuit, modifient les effets toxiques connus de certaines substances chimiques, et dans quelle mesure (effet additif, multiplicatif, action sur le même organe cible...);

- si des fenêtres horaires de susceptibilité aux produits chimiques peuvent être identifiées (variabilité de la toxicité des substances selon le moment de l'exposition, le jour ou la nuit);

- si l'exposition à certaines substances chimiques peut, elle-même, être un facteur de perturbation des rythmes circadiens;

- si des différences de susceptibilité aux agents chimiques dangereux sont observées entre les travailleurs du sexe masculin et féminin, en lien avec des spécificités de l'horloge biologique et de l'influence des hormones sexuelles;

- si certains biomarqueurs d'effet ou d'exposition aux substances chimiques peuvent varier considérablement en fonction du moment de l'exposition et du prélèvement;

- comment interpréter les valeurs biologiques, en prenant en compte le facteur temps (fonction de l'heure biologique, de l'heure de la montre ou du poste de travail).

Les chapitres suivants apporteront des éléments de réponse et de discussion aux questions soulevées, notamment par la présentation de documents de consensus et de données d'études observationnelles

et expérimentales chez l'homme. Quelques études chez l'animal et chez des travailleurs de jour ou en population générale seront aussi prises en compte, afin d'étayer les réflexions.

TRAVAUX D'EXPERTS ET REVUES DE LA LITTÉRATURE

En 2019, le Comité scientifique sur le travail posté et le temps de travail de la Commission internationale de la santé au travail (*International Commission on Occupational Health* – ICOH) a commandé une série de travaux à la *Working Time Society* (WTS) afin d'obtenir un état des connaissances sur les horaires atypiques de travail, leurs effets sur la santé et la sécurité des travailleurs, d'identifier la recherche existante sur le sujet et de déterminer les orientations futures [40]. L'un des documents de consensus portait sur la pertinence de l'horloge biologique humaine en toxicologie industrielle, en particulier pour le choix des VLEP et pour la surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques (SBEP) [19]. Trois messages-clés sont issus de ce consensus (*traduction libre*).

« **1.** *Les travailleurs de nuit fixes et postés sont exposés à des agents chimiques à des concentrations égales ou supérieures à celles des travailleurs de jour. De nombreuses études (plus de 125) sur des animaux de laboratoire et chez l'homme démontrent que les effets néfastes des agents chimiques, biologiques, physiques et des xénobiotiques en général peuvent différer considérablement selon le moment de l'exposition. Les VLEP sont souvent établies sur la base de la théorie homéostatique (l'hypothèse non fondée d'une constance des fonctions et des processus biologiques), ainsi que*

sur des données d'événements aigus dépourvues d'information vis-à-vis du moment de l'exposition (heure biologique) ou de l'horaire de travail. L'horloge biologique de l'homme s'adapte de façon lente et souvent incomplète lorsqu'elle est modifiée par le travail de nuit. Ainsi, l'exposition des travailleurs de nuit fixes ou postés aux substances chimiques est susceptible de se produire à une heure biologique (« circadian time ») différente de celle des travailleurs de jour. Par conséquent, le niveau de protection a priori assuré par certaines VLEP pourrait être inapproprié lorsqu'il s'agit de travailleurs de nuit ou en horaires atypiques. Ainsi, il est recommandé :

a) *de rechercher des différences circadiennes des effets aigus et chroniques des agents rencontrés sur le lieu de travail, afin d'établir, si besoin, des VLEP adaptées aussi bien aux travailleurs de jour que de nuit;*

b) *de documenter les accidents/événements de toxicité aiguë en fonction de l'heure de la journée, des heures de travail dans un poste donné et, préférentiellement, de l'heure biologique du travailleur accidenté;*

c) *d'appliquer en toxicologie industrielle les nouvelles approches qui sont déjà utilisées en recherche sur les rythmes biologiques (impliquant la transcriptomique et la métabolomique), pour déterminer l'heure biologique à partir d'un seul échantillon de sang, d'air exhalé, de cheveux ou poils ou autre milieu biologique. L'objectif est d'identifier l'heure biologique la plus susceptible à la survenue d'événements indésirables lors de l'exposition à des agents chimiques sur le lieu de travail.*

2. *L'homme est une espèce diurne. Dans des conditions de vie ordinaires, l'horloge biologique est organisée pour une activité pendant la lumière naturelle du jour et un sommeil pendant l'obscurité naturelle*

de la nuit. Les horaires atypiques de travail exigent une réorganisation de cette horloge, particulièrement en fonction du travail nocturne et du sommeil diurne. L'ajustement biologique à une telle altération du cycle veille/sommeil n'est ni instantané ni harmonieux. Il entraîne un état transitoire de perturbation circadienne, c'est-à-dire une inadéquation entre les rythmes de 24 heures des processus et fonctions corporels et les exigences cycliques de l'environnement externe, et/ou une modification de la période d'un cycle circadien, qui devient plus court ou plus long que 24 heures. Les études expérimentales montrent que la perturbation circadienne, elle-même, peut augmenter la vulnérabilité aux agents chimiques. D'un autre côté, des expériences animales et humaines suggèrent que des agents chimiques peuvent avoir comme effet indésirable une perturbation circadienne. Ainsi, il est recommandé :

a) de développer des travaux de recherche pour déterminer si la perturbation circadienne causée par des horaires de travail atypiques est associée à un risque plus élevé de toxicité; de déterminer, le cas échéant, si cela doit être un critère supplémentaire à prendre en compte pour établir ou ajuster des VLEP (VLEP-8h, court-terme et plafond);

b) de développer des travaux de recherche pour déterminer si la perturbation de l'horloge biologique peut être un effet indésirable aigu et/ou chronique des expositions chimiques en milieu de travail. De déterminer si cela constituerait un critère supplémentaire à prendre en compte pour établir ou ajuster des VLEP.

3. Les méthodes actuelles de SBEP impliquent l'interprétation des données par rapport à des valeurs de référence « diurnes »; elles sont fondées sur la théorie homéostatique, qui se base, incorrectement, sur la

constance biologique. Par conséquent, la surveillance biologique est généralement limitée à des évaluations individuelles uniques ou avant/après les postes de travail. De nombreux indices biologiques d'exposition sont régis par des processus circadiens et présentent des variations jour/nuit prévisibles, parfois d'une ampleur considérable. Cela suggère la pertinence d'établir des valeurs de référence pondérées pour l'heure biologique ou l'horaire de travail pour une plus grande précision lors de l'interprétation des données (« biological-time or shift-qualified reference values »). Ainsi, il est recommandé :

a) d'intégrer/de mettre en œuvre plus largement la SBEP dans les milieux de travail où il y a des expositions chimiques importantes et des horaires de nuit fixes ou postés;

b) d'effectuer des automesures en série par les travailleurs tout au long de la période d'éveil, c'est-à-dire au travail et en dehors du travail. Ceci est illustré par des programmes de surveillance consistant en : (i) des automesures sériées du débit expiratoire de pointe (DEP) par le personnel dans certains environnements de travail, à l'aide d'instruments faciles à utiliser et peu coûteux, afin de détecter précocement des signes d'effets néfastes sur le système respiratoire, (ii) des auto-prélèvements sériés de fluides corporels, tels que l'urine et/ou la salive, par les travailleurs régulièrement exposés à des agents chimiques dangereux afin de mieux détecter le risque d'effets aigus et/ou chroniques;

c) de développer des travaux de recherche pour évaluer le besoin d'établir des valeurs de référence pondérées sur l'heure biologique ou les horaires de travail, afin d'améliorer l'interprétation des données lorsque les biomarqueurs présentent une forte variabilité circadienne (valeurs

minimale – maximale au long des 24 heures);

d) de développer des travaux de recherche afin de créer des biocapteurs, peu coûteux et acceptables par les travailleurs, pour une surveillance biologique pratique en temps réel, y compris pour les prélèvements de sang ou d'autres fluides corporels;

e) de gérer de manière responsable les informations personnelles lors de la collecte, du stockage et du traitement des données biologiques et d'autres données des travailleurs (règlement général sur la protection des données).»

Avant ce consensus, assez peu de revues de la littérature ou avis d'experts ont été publiés sur le sujet. Les auteurs s'accordent tous sur la nécessité de prendre en compte des données temporelles (heure de la journée, heure biologique, variabilité circadienne, saison de l'année) et déplorent le manque de connaissances pratiques sur les effets combinés du travail posté et des agents chimiques, aussi bien en toxicologie expérimentale qu'en milieu de travail [25, 29, 41 à 45]. L'ouvrage de référence en toxicologie *Patty's Industrial Hygiene* consacre un chapitre complet à la pharmacocinétique et au travail en horaires atypiques, avec la discussion de cas pratiques d'exposition chimique selon diverses configurations d'horaires de travail [15]. Plus récemment, Makris a élargi la discussion au-delà de la sphère professionnelle [26]. Il considère la totalité des expositions, tout au long de la vie du travailleur, l'exposome, et insiste sur l'importance des connaissances de la chronotoxicologie aussi bien pour la toxicologie que pour l'épidémiologie environnementale et la médecine de précision, personnalisée.

Dans le cadre de l'expertise en cours par le NEG, des résultats

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

préliminaires ont été présentés en 2019, sous forme de poster, lors du 24th *International Symposium on Shiftwork and Working Time* [46]. Les experts n'ont considéré que des études avec une caractérisation suffisamment précise de l'exposition aux horaires atypiques et aux substances chimiques, évaluant des effets sur la santé ou la sécurité des travailleurs. Au total, 8 articles ont été retenus, mettant en évidence :

- une réduction de la fonction pulmonaire pendant le travail de nuit chez les travailleurs exposés aux poussières dans des aciéries et aux endotoxines dans la transformation de pommes de terre;
- un effet synergique entre l'exposition aux horaires de travail atypiques et à des solvants organiques dans la survenue d'avortements spontanés chez le personnel de laboratoire;
- une augmentation de la mortalité par coronaropathie chez les travailleurs exposés au disulfure de carbone (CS₂) et à des horaires de travail atypiques;
- une réduction de la qualité de sommeil chez des travailleurs postés exposés à l'acétone.

Les mécanismes potentiels discutés par les experts sont la perturbation des rythmes circadiens et les oscillations métaboliques, notamment au niveau hépatique, altérées en raison des modifications des rythmes veille-sommeil et de l'ingestion alimentaire à des horaires inhabituels. Ils concluent que les données sont insuffisantes pour identifier des substances chimiques nécessitant une adaptation des VLEP aux horaires atypiques de travail. Ils suggèrent l'utilisation du modèle d'ajustement développé par l'IRSST (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail) pour les horaires longs de travail (*cf.* Ajustement

des VLEP aux horaires atypiques de travail p. 29).

Des différences dans la méthodologie de recherche et les objectifs peuvent expliquer que les études individuelles identifiées dans le présent article ne coïncident pas avec celles du NEG.

ÉTUDES PAR SUBSTANCE CHIMIQUE OU FAMILLE DE SUBSTANCES

SOLVANTS

Chez 8 travailleurs en rotation rapide matin-soir-nuit (06h-14h-22h) exposés à l'acétone dans une usine de fabrication d'acétate de cellulose, une interaction entre l'exposition, le quart de travail et l'heure de la journée a été observée pour un test de performance neurocomportementale évaluant la vigilance [47]. Par rapport au groupe témoin (8 travailleurs appariés selon l'âge, le sexe, les horaires et la charge de travail, mais non exposés aux substances chimiques), la perturbation des performances semblait plus importante lors du poste du matin. Les symptômes aigus tels que l'irritation des muqueuses et des mesures subjectives de mal-être (tension, fatigue, plaintes, agacement) étaient aussi significativement plus importants que ceux des témoins, avec une interaction entre l'exposition et l'heure de la journée. L'augmentation la plus importante des symptômes aigus était observée lors du poste de nuit.

Chez 8 autres travailleurs alternant poste du matin (05h-13h00) et du soir (13h-21h00) toutes les semaines, exposés à un mélange de 15 solvants dans une usine de production de revêtements de sol, les résultats moyens des tests de performance neurocomportementale étaient similaires pour les deux horaires [47]. Les symptômes aigus n'étaient pas significativement différents de

ceux des témoins, mais, pour certains indicateurs de mal-être (tension, fatigue), une interaction entre l'exposition et l'heure de la journée a été observée.

Dans les deux usines, par rapport aux témoins, les indicateurs de mal-être étaient les plus élevés lors du poste du matin. Des campagnes de métrologie tout au long de l'étude ont montré un dépassement important des VLEP réglementaires allemandes de l'époque pour l'acétone (dépassement pour 30 % des 123 prélèvements, concentration moyenne proche de 1000 ppm), mais majoritairement un respect des limites pour le mélange de solvants (dépassement pour 6 % des 110 prélèvements, en appliquant l'approche de l'additivité des solvants).

La qualité du sommeil après le poste du soir et de nuit a aussi été évaluée par questionnaire chez les travailleurs de l'usine de fabrication d'acétate de cellulose, pendant 3 cycles de travail et comparée à des travailleurs postés non exposés aux substances chimiques [48]. L'exposition à l'acétone a été quantifiée par des prélèvements atmosphériques individuels et par des dosages urinaires. Les travailleurs postés exposés à l'acétone rapportaient un sommeil moins récupérateur par rapport aux témoins, alors que la durée et les horaires de sommeil étaient similaires. Des corrélations ont été observées entre les niveaux d'exposition à l'acétone et plusieurs paramètres de qualité du sommeil diurne et nocturne.

Ces données sont insuffisantes pour conclure sur une plus grande susceptibilité aux solvants à des heures spécifiques. Néanmoins, elles mettent en évidence une fluctuation des effets sur la santé pendant le poste de travail, qui se traduit statistiquement par une interaction entre l'exposition

chimique et l'heure de la journée. Les altérations du sommeil pourraient traduire l'interaction des effets connus d'une exposition chronique aux solvants (trouble mental organique) et des horaires atypiques de travail (effets avérés sur le sommeil).

COMPOSÉS ORGANOCHLORÉS ET NETTOYANTS CHLORÉS

Chez 94 travailleurs postés d'une usine de production de composés organochlorés (exposés principalement à du chlorure d'allyle, de l'épichlorhydrine, du 1,3-dichloropropène et de l'hexachlorocyclopentadiène), des paramètres de la fonction hépatique et rénale ont été comparés à ceux de deux autres groupes de travailleurs, l'un en horaires de jour (n = 50, employés de maintenance), l'autre en horaires postés (n = 60, employés d'une raffinerie de pétrole), non exposés aux hydrocarbures halogénés [49]. Cette étude a été faite afin de mieux comprendre l'augmentation de l'albuminurie préalablement observée chez ces travailleurs exposés par rapport à un groupe de travailleurs de bureau, car aucune association avec la durée de l'exposition n'avait pu être identifiée [50]. Dans cette nouvelle étude, aucune autre différence des paramètres hépatorénaux n'a été observée entre les trois groupes, hormis un taux d'excrétion de l'albumine significativement plus bas chez les travailleurs de jour par rapport aux deux autres groupes de travailleurs. Les auteurs ont conclu que les différences observées seraient dues à des altérations des rythmes circadiens en lien avec le travail posté, plutôt qu'à une exposition prolongée à de faibles concentrations de produits chimiques potentiellement néphrotoxiques.

Chez des volontaires sains, une étude a cherché à évaluer si le moment de l'exposition à des sources

de trihalométhanes (THM) impactait leur variabilité en tant que biomarqueurs d'exposition et, possiblement, d'effet [51]. Pour cela, les volontaires (6 par groupe) ont effectué des activités de nettoyage domestique à différents moments de la journée avec des produits chlorés (nettoyant pour toilettes avec 4,5 g d'hypochlorite de sodium/100 g, nettoyant pour sols avec 1,62 g d'hypochlorite de sodium/100 g et nettoyant avec < 5 % de chlore). Lorsque les activités de nettoyage ont eu lieu le matin ou en début d'après-midi, les niveaux médians de THM urinaires ont diminué juste après la réalisation des activités, alors qu'une augmentation a été observée l'après-midi ou la nuit, pour les mêmes activités. Ces résultats sont compatibles avec le processus d'activation métabolique médié par le CYP2E1, dont la rythmicité a été étudiée. Cette étude montre un effet du moment de la journée sur la variabilité des biomarqueurs urinaires d'exposition aux sous-produits de chloration, suggérant une probable variabilité circadienne de leur toxicité. Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison de la petite taille de l'échantillon.

MÉTAUX

Chez 6 869 sidérurgistes, l'exposition au travail de nuit posté était significativement associée au débit de filtration glomérulaire (DFG). En effet, la durée d'exposition d'au moins 29 ans augmentait d'environ 40 % le risque d'avoir un DFG abaissé (≤ 89 mL/min/1,73 m²) par rapport aux travailleurs de jour, après ajustement avec les possibles facteurs de confusion [52]. Cette association était partiellement modifiée par la pression artérielle diastolique, suggérant que cette dernière est un potentiel médiateur de l'association retrouvée.

Chez des travailleurs postés (jour, soir, nuit) dans une usine d'acier inoxydable (n = 56), l'excrétion urinaire de chrome (Cr) et de nickel (Ni) a été étudiée, en fonction du moment de l'exposition [53]. Des travailleurs postés (jour, nuit, n = 40) non exposés aux métaux ont aussi été évalués. Les travailleurs exposés de l'usine présentaient une excrétion non uniforme de ces deux métaux (mesure avant-après le poste de travail). Après le poste du soir, l'excrétion de chrome augmentait de façon plus faible, alors qu'elle augmentait de façon plus importante le jour et la nuit. Des résultats similaires ont été observés pour le nickel, bien que non statistiquement significatifs. Dans le groupe non exposé aux métaux, aucune augmentation ou diminution de l'excrétion urinaire médiane de chrome ou de nickel n'a été observée. Cette étude pourrait suggérer une susceptibilité au chrome entre 16h-00h, avec plus d'accumulation de ce métal dans l'organisme pendant cette période horaire. Il est néanmoins difficile de juger si les résultats s'expliquent par la variabilité circadienne de l'excrétion des métaux ou par les horaires de travail.

Chez 19 travailleurs d'une fonderie, non exposés pendant la période de l'étude, la concentration de 7 métaux (plomb (Pb), zinc (Zn), cuivre (Cu), chrome (Cr), manganèse (Mn), mercure (Hg), cadmium (Cd)) dans les urines, le plasma et les érythrocytes à différentes heures de la journée a aussi été étudiée [54]. Une rythmicité circadienne a été mise en évidence pour la concentration urinaire de tous les métaux sauf le Zn ; la concentration plasmatique de Pb, Cd, Zn, Cu et Cr ; la concentration érythrocytaire de Pb, Hg inorganique, Zn et Cr. Il est intéressant de noter que la réduction nocturne du DFG semble contri-

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

buer à la diminution de l'excrétion urinaire de certains métaux (Cd, Cr, Mn) pendant la nuit. Pour d'autres métaux, la concentration urinaire au cours des 24 heures semblait plus dépendante de la rythmicité des taux plasmatiques et érythrocytaires (cas du Pb); aussi bien de la rythmicité des taux plasmatiques que du DFG (Cu); ou fonction de la rythmicité des taux érythrocytaires, indépendante du DFG (cas du Hg). Bien que le tabagisme et la fonction rénale aient été pris en compte, rien n'est précisé sur les horaires de ces travailleurs, ni sur leur alignement aux rythmes diurnes.

En population générale, plusieurs études sont disponibles, mais ce serait hors du champ de cet article d'entrer dans le détail de leurs discussions. Des différences d'habitudes alimentaires ou tabagiques de plusieurs populations non exposées professionnellement limitent encore plus les comparaisons. Il convient néanmoins de noter que, par exemple, pour le taux de Cd urinaire, en plus d'une rythmicité circadienne (le moment de l'échantillonnage était un facteur significatif dans les modèles statistiques), le sexe, le débit urinaire, l'âge et les protéines urinaires étaient également des déterminants significatifs [55]. Récemment, une biobanque avec des échantillons urinaires et sanguins collectés à différents moments au long des 24 heures, issus de la population suédoise (n = 60), a été rendue disponible en libre accès [56]. Il est important de noter que pour la majorité des métaux étudiés, une différence significative est mise en évidence entre les hommes et les femmes pour le taux d'excrétion urinaire de 24 heures [57].

Une revue de la littérature fait le point sur la perturbation neuroendocrinienne induite par le cadmium sur l'axe hypothalamo-

hypophysio-gonadique (HHG) [58]. Le cadmium semblerait induire une chronotoxicité sur cet axe neuroendocrinien, en altérant de manière significative la variation circadienne de la sécrétion d'hormones hypophysaires. Un des mécanismes avancés est une augmentation du stress oxydant, en altérant l'expression des enzymes redox et des gènes de l'horloge. Ces hypothèses sont appuyées essentiellement par des données expérimentales.

Chez l'animal, les taux de survie suite à une injection intrapéritonéale de 7 métaux dépendaient grandement de l'heure de l'administration [59]. Il a été observé une meilleure tolérance la nuit (obscurité, activité) pour le Ni; le jour (lumière, repos) pour le Cr; une tolérance biphasique (avec deux pics) pour le Hg et le Pb; une susceptibilité importante au Cu et au Zn quand les phases lumière/obscurité étaient inversées; et aucune différence pour le Fe. Pour le Cd, en particulier, 4 études mettent en évidence une variabilité circadienne importante des taux de létalité, de la toxicité hépatique et testiculaire [60 à 63]. Les résultats de ces études sont cohérents entre eux, et reproductibles pour différentes souches de souris et voies d'administration testées (intrapéritonéale, sous cutanée), avec une moindre toxicité observée pendant la période allant de la mi-obscurité au début de la lumière. La principale hypothèse mécanistique expliquant les résultats est le rôle du stress oxydant (le moment de la plus grande toxicité du CdCl₂ correspondait à une baisse de la concentration hépatique de glutathion (GSH)) [61].

La totalité des mécanismes mis en jeu reste encore à élucider. Si la différence des rythmes veille-sommeil entre l'homme et la souris est considérée, il pourrait être estimé

que les travailleurs seraient plus sensibles à la toxicité induite par le Cd pendant la nuit. Le rôle antioxydant de la mélatonine appuie cette hypothèse [64]: les effets hépatotoxiques du Cd seraient plus importants la nuit chez les travailleurs dont la mélatonine est inhibée par la lumière artificielle nocturne. S'il s'agit de mécanismes différents, l'extrapolation en fonction de la seule inversion des rythmes souris/homme ne peut pas se faire. L'interprétation de ces données expérimentales doit se faire avec prudence, d'autant plus que les voies d'administration testées ne reflètent pas les modes d'exposition en milieu professionnel.

ISOCYANATES

Chez des ouvriers exposés au 2,4-diisocyanate de toluylène, lors de la fabrication de mousse de polyuréthane, une variabilité diurne du débit expiratoire de pointe (DEP) a été observée, et ce de façon significativement plus importante par rapport aux travailleurs non exposés [65]. Compte tenu du manque d'informations sur les horaires de travail et de la petite taille de l'échantillon (26 exposés, chacun apparié à un témoin), cette étude ne permet que de suggérer une variabilité diurne de la susceptibilité de l'appareil respiratoire.

Chez 74 travailleurs (dont 14 postés et 5 de nuit fixe) d'une installation de maintenance d'avions aux États-Unis, exposés au diisocyanate d'hexaméthylène (HDI), des taux élevés d'anticorps spécifique HDI IgG (Hexamethylene diisocyanate (HDI)-specific serum immunoglobulin G (IgG)) étaient associés de façon significative au travail de nuit, ainsi qu'à certains métiers, à une exposition cutanée et inversement associés à l'utilisation d'appareils de protection respiratoire [66]. Ce test immunologique était plutôt un bio-

marqueur d'exposition que d'effet. Lors de la catastrophe de Bhopal, où de l'isocyanate de méthyle a été libéré en grande quantité pendant la nuit, il a été suggéré un moindre taux de morbidité aiguë et de mortalité chez les travailleurs de nuit de l'usine et les animaux nocturnes (rats), par rapport aux personnes et aux animaux diurnes (bétail) qui dormaient [67]. Néanmoins, il n'y a pas eu d'investigation supplémentaire permettant d'évaluer le rôle d'éventuels facteurs chronobiologiques et d'autres facteurs, notamment le déplacement du nuage toxique, la réaction des victimes, le délai de prise en charge ou des différences inter-espèces.

AUTRES SUBSTANCES

Des études anciennes mettent en évidence une variabilité diurne du DEP chez des travailleurs exposés aux poussières de coton [68], de PVC [69] et chez des travailleurs asthmatiques d'une usine de fabrication de composants électroniques exposés aux fumées de colophane [70]. Chez ces derniers, l'amplitude du DEP était plus importante et le pic survenait plus tôt les jours de travail par rapport aux jours de repos. Des études plus récentes ont confirmé la variabilité circadienne des mesures de spirométrie chez des volontaires sains [71]. Le rythme circadien de la balance sympatho-vagale semble avoir un effet modulateur sur le calibre des voies respiratoires [72]. S'agissant d'horaires de travail de jour dans ces études, il n'est pas possible de juger d'un éventuel effet des horaires de travail atypiques. Néanmoins, ces observations appuient la recommandation de la *Working Time Society* sur la réalisation d'auto-évaluations en série fréquentes pendant le travail et le repos à l'aide d'un débitmètre de pointe, afin de détecter le plus

précocement une atteinte de l'appareil respiratoire (par évaluation de la moyenne sur 24 heures, de l'amplitude et de l'heure de l'acrophase) [19]. D'une façon générale, en cas de troubles de la fonction respiratoire, la moyenne du DEP calculée sur 24 heures est abaissée (par rapport aux valeurs normales pour l'âge et le sexe), l'amplitude circadienne augmentée (jusqu'à 50 % de la moyenne des 24 heures) et l'heure de la journée où la fonction des voies respiratoires est optimale peut être considérablement avancée ou retardée [19]. Ces explorations auront leur place principalement dans le cadre de protocoles de recherche.

Chez des travailleurs fortement exposés au dichlorvos dans une étude ancienne, il a été montré une disparition de la variabilité circadienne de l'activité des cholinestérases, qui est normalement observée chez les individus non exposés, suggérant une perturbation de ces rythmes circadiens. Chez les souris, le même résultat a été observé. De plus, une relation inverse était observée entre la mortalité des souris et l'activité des cholinestérases sanguines. Ces données ont permis l'identification d'une possibilité d'intoxication plus importante le soir [73].

Chez des infirmiers de nuit dont l'exposition au risque chimique n'est pas clairement détaillée, une inversion complète de la phase du rythme de fer sérique a été observée [74].

Chez 306 travailleurs d'une usine sud-coréenne de semi-conducteurs potentiellement exposés à divers produits chimiques (benzène, trichloroéthylène, 2-éthoxyéthanol, arsine), le taux urinaire du principal métabolite de la mélatonine (sulfate de 6-hydroxymélatonine) était significativement plus bas chez les travailleurs en horaires

atypiques (06h-14h, 14h-22h ou 22h-06h) par rapport à ceux en horaires standards. Parmi les travailleurs en horaires atypiques, il était significativement plus bas en cas d'ancienneté d'au moins 10 ans par rapport à ceux avec une ancienneté inférieure à 5 ans [75]. Cela suggère une perturbation de la sécrétion de la mélatonine en lien avec l'exposition artificielle et irrégulière à la lumière.

Parmi les données disponibles chez les travailleurs postés, il importe de discuter des effets rénaux observés aussi bien dans les études les plus récentes (sidérurgistes) [52] qu'anciennes (production de produits organochlorés) [49, 50]. En effet, d'autres études ont mis en évidence une association entre le travail en horaires atypiques et la fonction rénale, sans préciser l'exposition chimique. Dans un échantillon représentatif de l'ensemble de la population coréenne (n = 3 000) issu d'une cohorte, il a été observé une association significative entre le travail de nuit fixe et la prévalence de microalbuminurie chez les femmes, par rapport au travail de jour (OR: 4.68 [IC 95 %; 1,29-17,00]) [76]. Chez des travailleuses manuelles de cette même cohorte (n = 3 504), il y avait une association significative entre le travail en horaires atypiques (tous types confondus) et la prévalence de maladie rénale chronique [77]. Dans une autre étude, chez des policiers (n = 354), le DFG était le plus faible chez ceux postés de nuit avec un IMC \geq 25 kg/m² et le DFG était significativement plus faible à mesure que le pourcentage d'heures travaillées de nuit augmentait [78]. Dans une autre étude, chez des travailleurs de l'industrie de la viscose exposés au disulfure de carbone (n = 117), l'ancienneté d'exposition au travail posté était significativement associée au ratio albumi-

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

nurie/créatininurie chez ceux qui avaient aussi une glycémie à jeun élevée [79]. Ces éléments suggèrent une apparente susceptibilité du système rénal chez les travailleurs postés, associée à des altérations métaboliques. Il paraît judicieux de s'interroger sur la possibilité d'une majoration des effets toxiques de certaines substances ayant pour organe cible le rein ou excrétées principalement par voie urinaire.

AUTRES DONNÉES EN DEHORS DU MILIEU DE TRAVAIL

Des données sur des intoxications volontaires mettent en évidence la chronotoxicité de plusieurs substances. Par exemple, le suivi de 14 840 cas d'intoxication a montré que la mortalité par le laurier-rose jaune (*Cascabela thevetia*) était fortement associée à l'heure de l'ingestion ($p < 0,001$): les patients qui ingéraient des graines de laurier-rose jaune en fin de matinée étaient deux fois plus susceptibles de mourir que ceux qui les ingéraient entre 16h00 et 24h00 (après ajustement sur la dose, l'âge, le sexe, le délai ainsi que l'heure de présentation à l'hôpital et l'année d'admission). L'hypothèse pouvant expliquer ces observations serait une augmentation de l'activité de la glycoprotéine P à la fin de la journée, avec réduction de l'absorption intestinale des glycosides de laurier-rose jaune, réduisant ainsi sa concentration sanguine et, donc, sa cardiotoxicité. Le rythme circadien de ces glycoprotéines dans l'intestin humain est peu connu, mais des modèles murins corroborent cette hypothèse [80]. Le moment de l'ingestion influençait aussi la mortalité humaine après empoisonnement par des insecticides organophosphorés ($p = 0,041$) [80]. Dans le cadre de l'optimisation thérapeutique, des connaissances de la chronopharmacologie sont déjà

appliquées. Il s'agit de certains traitements anticancéreux, principalement des molécules cytotoxiques ou cytostatiques (adriamycine, cisplatine, 5-fluouracile (5FU), methotrexate, vinblastine, cyclophosphamide) [27, 81], et, dans un moindre degré, de la radiothérapie [82, 83]. Plusieurs autres molécules, associées ou non à une technologie chronopharmacologique permettant une libération modifiée, sont utilisées en clinique (par exemple, famotidine pour les ulcères associés à l'augmentation de la sécrétion d'acide gastrique le soir; des statines pour l'hypercholestérolémie associée à l'augmentation de la synthèse du cholestérol le soir; des antihypertenseurs pour le pic tensionnel au réveil; des beta-2-mimétiques à longue durée d'action sous forme de patch pour l'asthme nocturne) [84]. Néanmoins, cette application est encore limitée et l'enseignement de la chronobiologie en médecine très parcellaire [30, 85]. Les études à visée thérapeutique ne s'intéressent pas à l'exposition professionnelle. Il manque une réflexion sur l'exposition du personnel soignant et des pharmaciens aux principes actifs médicamenteux en horaires de travail atypiques (cf. *tableau I p. 17*).

RISQUE CANCÉROGÈNE

Le CIRC a classé, en 2007, le « *travail de nuit posté impliquant une perturbation des rythmes circadiens* » dans le groupe des cancérigènes probables pour l'homme (catégorie 2A), pour le cancer du sein. En 2019, les experts ont réaffirmé cette classification pour le « *travail de nuit posté* », sans reprendre dans l'intitulé le mécanisme spécifique de la perturbation circadienne. Ainsi, ce mécanisme ne serait pas le seul impliqué. Les sites de cancer identifiés sont, en plus du sein, la prostate et le colon/rectum, avec

des indications limitées de cancer chez l'homme, des indications suffisantes de cancer chez l'animal de laboratoire et des indications mécanistiques fortes chez l'animal de laboratoire [14]. Le groupe d'experts a aussi mis en évidence les principaux facteurs pouvant influencer les effets du travail posté de nuit sur le cancer. Il s'agit de caractéristiques individuelles (âge, facteurs hormonaux et reproductifs, chronotype ou préférence diurne, sommeil), de facteurs liés au mode de vie (tabac, activité physique, comportement alimentaire et heures des repas, consommation d'alcool) et de l'exposition à la lumière.

Dans le contexte d'une exposition concomitante au travail en horaires atypiques et à des substances chimiques, il semble pertinent d'identifier celles qui ont été associées aux mêmes localisations de cancer.

Au niveau du classement fait par le CIRC, il est possible d'identifier les agents chimiques rencontrés en milieu de travail en fonction des localisations cancéreuses [86].

Il est pertinent de s'interroger sur les possibles mécanismes qui pourraient être mis en jeu lors de ces expositions concomitantes, notamment si une désynchronisation liée aux horaires de travail pourrait augmenter davantage le risque cancérigène spécifique de ces substances, et inversement. En attendant d'avoir plus de réponses, l'identification des substances chimiques ayant un éventuel effet cancérigène sur les mêmes organes cibles que les horaires atypiques aide à cibler et à prioriser les travaux de recherche et de prévention en santé au travail.

RISQUE ACCIDENTEL

Plusieurs accidents industriels mettant en jeu une exposition majeure à des produits chimiques

ont eu lieu à des horaires de travail atypiques, notamment la nuit ou après des horaires de travail longs. Ainsi, il est important de souligner que les défauts de vigilance et la fatigue en lien avec le manque de sommeil et les horaires décalés peuvent influencer sur les capacités des travailleurs à respecter les mesures d'hygiène, de sécurité et de prévention vis-à-vis des substances chimiques.

AJUSTEMENT DES VLEP AUX HORAIRES ATYPIQUES DE TRAVAIL

Des organismes et des experts scientifiques ont développé des outils pour l'adaptation des VLEP aux substances chimiques à la durée du poste de travail [15, 87 à 95]. Il s'agit de l'utilisation de coefficients multiplicatifs pour adapter la VLEP en fonction des propriétés toxicologiques de la substance, de la durée du poste de travail et de l'intervalle de temps entre les expositions. Lorsque le poste de travail est plus long que la durée habituelle de 8 heures par jour ou 40 heures par semaine, une VLEP alternative peut être calculée en utilisant le coefficient multiplicatif, abaissant ainsi sa valeur. Le principe est de s'assurer que la concentration atmosphérique ne va pas entraîner chez le travailleur en horaires atypiques une charge corporelle maximale et, donc, une toxicité supérieure à celle observée en horaires de travail standards. Ainsi, l'objectif est de garantir un degré de protection équivalent aux travailleurs en horaires atypiques et ceux en horaires standards.

Les modèles d'ajustement des VLEP diffèrent entre eux dans leur prise en compte ou non des données de toxicocinétique, telles que la demi-vie biologique, du mécanisme d'action toxicologique ou des effets toxiques. D'une façon générale, ils

ne s'appliquent pas aux substances sensibilisantes, ni aux substances principalement irritantes ou ayant une valeur plafond. Leur intérêt est très limité pour les substances à demi-vie d'élimination très courte (et entraînant des effets toxiques rapidement réversibles). Par exemple, l'outil développé par l'IRSST, inspiré de celui de l'OSHA (*Occupational safety and health administration*), propose un ajustement quotidien ou hebdomadaire, en fonction des substances ayant des effets à la suite d'une exposition de courte durée ou de longue durée, respectivement [96]. Une comparaison des principaux modèles - Brief and Scala, OSHA, ACGIH, modèles pharmacocinétiques - est faite par Paustenbach, avec des cas pratiques et exercices [15].

Ces modèles sont proposés depuis les années 70, dans un contexte d'interrogations vis-à-vis des postes de 12 heures par rapport à ceux de 8 heures et ceux impliquant une exposition continue ou prolongée (exemple du travail en sous-marins ou sur les plateformes pétrolières). Aucun ne tient compte des moments de l'exposition dans la journée ; seule la durée est prise en compte, ignorant le moment du jour ou de la nuit ou l'heure biologique. La non prise en compte des effets probables du rythme circadien sur la réponse toxique fait de l'approche de modélisation des VLEP une approximation grossière des processus biologiques qui ont probablement lieu lors des horaires de travail atypiques. Malgré cela, l'utilisation de ces modèles est globalement acceptée vu la complexité de prendre en compte simultanément les dizaines de phénomènes biologiques susceptibles de se produire. Leur utilisation nécessite une compréhension claire de la raison d'être d'une VLEP donnée. Une mauvaise utilisation

de ces modèles pourrait conduire, dans le pire des cas, à un manque de protection pour les travailleurs. Ces modèles n'ont pas de valeur réglementaire.

SYNTHÈSE ET RÉFLEXIONS EN SANTÉ ET PRÉVENTION AU TRAVAIL

Cet article propose un grand angle sur l'exposition concomitante aux horaires de travail atypiques et aux substances chimiques. Comprendre les effets de cette combinaison d'expositions sur la santé et la sécurité des travailleurs semble une priorité au vu de sa prévalence et du déploiement de ce type d'horaires. Le nombre d'études épidémiologiques disponibles en milieu de travail reste assez faible aujourd'hui, peu d'entre elles évaluent spécifiquement les effets sur la santé. Néanmoins, les données expérimentales, mécanistiques et en population générale déjà publiées confirment le besoin de s'y intéresser de façon plus approfondie.

Au total, il devient évident que la question du « quand ? » (horaire de travail et période d'exposition) doit être mieux intégrée en santé au travail. Cette notion doit être prise en compte au même titre que les paramètres de la nature des substances, de la concentration, de la fréquence, de l'intensité, de la durée et des conditions d'exposition aux produits chimiques en milieu de travail (y compris l'utilisation d'équipements de protection collective et individuelle).

Pour une exposition à dose hebdomadaire égale, la charge corporelle maximale, et donc les éventuels effets toxiques d'une même substance, pourraient ne pas être équivalents lorsque les schémas horaires de travail diffèrent. D'autre

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

part, l'interaction entre les effets des substances chimiques et les horaires de travail atypiques pourrait conduire à une majoration des effets connus de l'une des expositions ou à de nouveaux effets sur la santé. L'heure de l'exposition pourrait influencer l'expression des effets toxiques, en fonction des rythmes circadiens des mécanismes d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME). C'est-à-dire qu'il y a probablement des fenêtres de susceptibilité et de sévérité en fonction de l'heure biologique d'absorption, ceci étant valable pour tous les travailleurs, en horaires atypiques ou non. Enfin, l'action des substances chimiques pourrait aussi perturber les rythmes circadiens et conduire à des altérations de la santé. Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'identifier avec certitude des substances et des horaires de travail spécifiques en cause. En outre, il se peut que la pertinence de ces considérations soit probablement mineure dans certaines conditions (cas d'exposition à des asphyxiants simples ou accident d'exposition chimique massive par exemple).

À la lumière des éléments discutés, il faudra identifier les enjeux en prévention et les besoins en recherche. En plus de ceux identifiés par la *Working Time Society* (cf. Travaux d'experts et revues de la littérature p. 22), d'autres éléments peuvent être considérés.

ENJEUX EN PRÉVENTION

En santé au travail, les recommandations en termes de prévention organisationnelle, collective et individuelle existantes pour les travailleurs en horaires atypiques s'appliquent, d'une façon générale, qu'ils soient exposés au non à des substances chimiques [1 à 3,

97]. Au niveau collectif et organisationnel, il s'agit principalement d'une optimisation des plannings et des horaires, afin de limiter les désynchronisations et la dette de sommeil ; de l'adaptation du contenu et de l'environnement de travail, afin de limiter les accidents ; de l'instauration de micro-siestes ; et de l'information et de la formation des équipes sur l'hygiène de sommeil et de lumière [98 à 101].

Pour ce qui est du risque chimique, l'approche générale de prévention s'applique : évaluation des risques, mise en place d'actions de prévention (suppression, substitution, protection collective, individuelle, mesures d'hygiène, plan d'urgence, formation et information des salariés), évaluation de l'efficacité des actions [102]. Une réflexion doit être menée en amont sur la nécessité de manipuler des produits chimiques dangereux la nuit. Au vu de la fluctuation de la vigilance, certaines tâches pourraient être planifiées plutôt de jour ou en début de nuit. Un des principaux messages de prévention sera de ne pas multiplier les expositions et les risques, notamment la nuit.

En termes de perspectives, une des traductions pratiques des connaissances sera la réalisation de certaines tâches ou opérations potentiellement exposantes à certains agents chimiques aux moments où les effets toxiques anticipés sont les plus faibles. Il s'agirait d'une mesure de prévention organisationnelle supplémentaire, en plus des mesures classiques de prévention collective et individuelle. Ce serait particulièrement intéressant pour des opérations d'intervention ou de maintenance à risque accidentel ou d'exposition particulièrement élevés, le but étant toujours la réalisation des tâches de travail dans les condi-

tions le plus favorables possibles. Lors de la surveillance de l'état de santé des travailleurs, il s'agit principalement de la recherche de signes et symptômes en faveur de troubles du sommeil et de la vigilance, et de la surveillance de paramètres métaboliques (poids, IMC, circonférence abdominale...) [103 à 105]. Les données suggérant une perturbation du système rénine-angiotensine-aldostérone peuvent se traduire, en pratique, par le contrôle régulier de la tension artérielle. Dans tous les cas, la périodicité des examens médicaux et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires (explorations fonctionnelles respiratoires – EFR, bilan sanguin hépatique, rénal, biochimie, imagerie...) seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition. Cette décision s'appuie sur les données de toxicologie disponibles. S'agissant de la SBEP, au niveau de la « fiche de renseignements médicaux et professionnels accompagnant l'échantillon et la prescription médicale dans le cadre de la biométrie » [106], les informations concernant les horaires de travail (ainsi que les périodes d'exposition et l'heure de prélèvement) pourront être davantage complétées et exploitées lors de l'interprétation des résultats. La sensibilisation des préventeurs et des laboratoires d'analyse sur ce sujet est fondamentale. Dans le cadre de l'élargissement des missions des services de prévention et de santé au travail, des actions de promotion de la santé sur le lieu de travail pourront avoir lieu [107]. Pour ces travailleurs polyexposés, des actions de sensibilisation collectives et individuelles portant sur des facteurs de risque modifiables tels que la pratique d'une activité phy-

sique régulière, d'une alimentation équilibrée, d'une bonne gestion du sommeil et l'éviction du tabagisme sont à développer [103 à 105].

Enfin, au-delà du risque chimique, le processus cumulatif des multiples risques professionnels peut entraîner une aggravation des effets observés chez les travailleurs en horaires atypiques [7]. La prévention en santé au travail doit agir, en conséquence, sur l'amélioration globale des conditions de travail.

BESOINS EN RECHERCHE

En termes de recherche en santé au travail, il y aura besoin d'une meilleure compréhension des associations entre les risques et de la force de ces associations (d'un point de vue statistique cela se traduit par un effet indépendant, additif, antagoniste, synergique ou multiplicatif). Pour cela, il faudra caractériser le mieux possible l'exposition (données de métrologie, durée, fréquence et intensité de l'exposition, horaires de travail détaillés, ancienneté de l'exposition...), ce qui fait souvent défaut dans les études disponibles. En pratique, il est souvent difficile de constituer des groupes d'exposition similaires et des témoins pertinents pour l'évaluation d'un effet clinique donné. Le besoin est de bien identifier des travailleurs dans une tâche similaire à horaires de travail différents et/ou des travailleurs à horaires de travail similaires mais exposés ou non à une substance donnée.

Pour faire progresser l'état des connaissances, l'exploitation de données déjà disponibles (indicateurs biologiques d'exposition et d'effet issus d'études précédentes et pouvant être associés à un horaire de travail/exposition ou à l'heure de prélèvement) pourra être une démarche à privilégier.

La mise en place d'actions collaboratives, par exemple, par le partage de bases de données entre les différents chercheurs pourra faciliter des efforts d'analyse plus complets. Le choix des substances à évaluer et la priorisation des actions peuvent être guidés par des critères de prévalence des expositions ou d'effets importants sur la santé, ainsi que sur des données préexistantes (*cf.* Caractérisation de l'exposition p. 16, Études par substance chimique ou famille de substances p. 24, Risque cancérigène p. 28).

En toxicologie expérimentale, la prise en compte des principes de la chronobiologie devra être de plus en plus répandue, tout en respectant les principes éthiques de l'expérimentation animale (règle des 3 R). L'utilisation de modèles PBPK (*physiologically based pharmacokinetic modelling*, modèles mathématiques de pharmacocinétique physiologique pour prédire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de substances chimiques) pourrait, dans une certaine mesure, constituer une alternative aux études de chronotoxicologie qui exigent un plus grand nombre de mesures et d'animaux. Actuellement, les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) pour les essais de produits chimiques ne tiennent pas compte des données de chronotoxicologie. Il est seulement précisé que les rapports doivent indiquer l'heure d'administration des traitements et que les animaux doivent être soumis à un éclairage artificiel faisant alterner des séquences de 12 heures de lumière et de 12 heures d'obscurité [108].

En effet, le domaine de la chronotoxicité animale et humaine en est à ses balbutiements. Ce changement de paradigme pourrait potentiel-

lement éclairer la variabilité de la susceptibilité biologique à certaines substances chimiques en milieu de travail et aider à mieux cibler les mesures de prévention.

In fine, l'étude de cette combinaison d'expositions, chimie et horaires atypiques, et des polyexpositions en général, requiert un décloisonnement des connaissances et une mise en avant de la pluridisciplinarité et de la mutualisation des compétences.

CONCLUSION

Les connaissances disponibles suggèrent que le travail en horaires atypiques pourrait influencer les processus biologiques qui déterminent le risque associé à l'exposition aux substances chimiques, en raison à la fois de la fluctuation circadienne de la sensibilité biologique à celles-ci et de la désynchronisation des mécanismes de détoxification. Documenter les contraintes horaires et considérer le facteur temps lors de l'évaluation du risque chimique et de la biosurveillance constituent un grand pas vers une meilleure prévention des risques professionnels chez ces travailleurs.

POINTS À RETENIR
ET BIBLIOGRAPHIE
PAGES SUIVANTES



Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

POINTS À RETENIR

- Les travailleurs en horaires atypiques sont exposés à des substances chimiques à un degré souvent plus important que ceux en horaires standards et cumulent plusieurs autres risques professionnels.
- Peu d'études de terrain ont évalué les effets d'une exposition professionnelle concomitante aux horaires atypiques de travail et aux substances chimiques.
- Les données disponibles suggèrent que les effets des substances chimiques sur la santé peuvent différer en fonction du moment de l'exposition.
- Les possibles mécanismes mis en jeu sont un désalignement entre les comportements et les horloges circadiennes moléculaires, une perturbation circadienne par les horaires de travail et les substances chimiques, et une vulnérabilité du travailleur posté en lien avec un affaiblissement des processus de réparation.
- La variabilité circadienne des indicateurs biologiques d'exposition et d'effet devrait être davantage prise en compte, aussi bien en toxicologie expérimentale qu'industrielle.
- Il paraît justifié de consigner systématiquement les données temporelles (heures de la journée, horaire de travail) et de développer davantage de campagnes de surveillance des effets des substances chimiques sur la santé chez les travailleurs en horaires atypiques.
- Les mesures de prévention collective et organisationnelle impliquent à la fois des actions en lien avec la limitation des risques liés aux horaires atypiques de travail et l'approche générale de prévention du risque chimique.
- Lors du suivi de l'état de santé des travailleurs postés, la prévention de toute atteinte débutante doit tenir particulièrement compte de l'exposition à des substances chimiques ayant des effets cibles semblables à ceux identifiés pour le travail en horaires atypiques (effets néphrotoxiques, cardiovasculaires, psychiques, métaboliques et immunitaires, risque cancérigène...).
- Des modèles d'ajustement des VLEP sont disponibles pour les horaires longs de travail; ils n'ont pas de caractère réglementaire.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Travail en horaires atypiques. INRS, 2021 (<https://www.inrs.fr/risques/travail-horaires-atypiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>).
- 2 | WEIBEL L, CAETANO G - Horaires atypiques de travail (hors travail de nuit): quels effets sur la santé et la sécurité au travail? *Grand angle TC* 166. *Réf Santé Trav.* 2019; 159: 19-32.
- 3 | GAUTIER MA, CAETANO G - Effets sur la santé des horaires longs de travail: revue de la littérature. *Grand angle TC* 169. *Réf Santé Trav.* 2020; 161: 39-48.
- 4 | MIGUET M, RUKH G, TITOVA OE, SCHIÖTH HB - Important Difference between Occupational Hazard Exposure among Shift Workers and Other Workers; Comparing Workplace before and after 1980. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (20): 7495.
- 5 | JAY SM, GANDER PH, ENG A, CHENG S AND AL. - New Zealanders working non-standard hours also have greater exposure to other workplace hazards. *Chronobiol Int.* 2017; 34 (4): 519-26.
- 6 | Exposure to multiple hazards among Australian workers. Safe Work Australia, 2015 (<https://www.safeworkaustralia.gov.au/system/files/documents/1702/exposure-to-multiple-hazards-report.pdf>).
- 7 | HAVET N, HUGUET M, TONIETTA J - L'exposition des travailleurs de nuit aux facteurs de pénibilité en France: les enseignements de l'enquête SUMER 2010. *Rev Epidémiol Santé Publique.* 2017; 65 (6): 397-407.
- 8 | PATRASCU (Ed) - Risques multiples et polyexpositions: la prévention à l'épreuve de la complexité. Dossier DO 35. *Hyg Secur Trav.* 2021; 265: 16-61.
- 9 | Plan santé au travail (PST) 2016-2020. Ministère chargé du Travail, 2015 (<https://travail-emploi.gouv.fr/sante-au-travail/plans-gouvernementaux-sante-au-travail/article/plans-sante-au-travail-pst>).
- 10 | NAMBIEMA A, FOUQUET J, GUILLOTEAU J, DESCATHA A - La revue systématique et autres types de revue de la littérature: qu'est-ce que c'est, quand,

- comment, pourquoi? *Arch Mal Prof Environ.* 2021; 82 (5): 539-52.
- 11 | HAVET N, PENOT A, MORELLE M, PERRIER L ET AL.** - Varied exposure to carcinogenic, mutagenic, and reprotoxic (CMR) chemicals in occupational settings in France. *Int Arch Occup Environ Health.* 2017; 90 (2): 227-41.
- 12 | EL-ZAEMEY S, CAREY RN** - Variations in exposure to carcinogens among shift workers and non-shift workers. *Am J Ind Med.* 2019; 62 (4): 352-56.
- 13 | PEPEŁOŃSKA B, BURDELAK W, BUKOWSKA A, KRYSICKA J ET AL.** - Night shift work characteristics and occupational co-exposures in industrial plants in Łódź, Poland. *Int J Occup Med Environ Health.* 2013; 26 (4): 522-34.
- 14 |** Carcinogenicity of night shift work. IARC Monographs Vol 124 group. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (8): 1058-59.
- 15 | PAUSTENBACH DJ** - Pharmacokinetics and Unusual Work Schedules. In: ROSE VE, COHRSSSEN (EDS) - Patty's Industrial Hygiene. Sixth Edition. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc; 2001 2011: 957-1 046, 2 654 p.
- 16 | TAKAHASHI JS** - Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet.* 2017; 18 (3): 164-79.
- 17 | PATKE A, YOUNG MW, AXELROD S** - Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020; 21 (2): 67-84.
- 18 | GOPALAKRISHNAN S, KANNAN NN** - Only time will tell: the interplay between circadian clock and metabolism. *Chronobiol Int.* 2021; 38 (2): 149-67.
- 19 | SMOLENSKY MH, REINBERG AE, FISCHER FM** - Working Time Society consensus statements: Circadian time structure impacts vulnerability to xenobiotics-relevance to industrial toxicology and nonstandard work schedules. *Ind Health.* 2019; 57 (2): 158-74.
- 20 | KENDZIA B, PESCH B, MARCZYNSKI B, LOTZ A ET AL.** - Pre- and postshift levels of inflammatory biomarkers and DNA damage in non-bitumen-exposed construction workers-subpopulation of the German Human Bitumen Study. *J Toxicol Environ Health A.* 2012; 75 (8-10): 533-43.
- 21 | BERNARD C** - Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris: J.B. Baillière; 1865: 400 p.
- 22 | DYAR KA, LUTTER D, ARTATI A, CEGLIA NJ ET AL.** - Atlas of Circadian Metabolism Reveals System-wide Coordination and Communication between Clocks. *Cell.* 2018; 174 (6): 1571-85 e11.
- 23 | KUHLMAN SJ, CRAIG LM, DUFFY JF** - Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018; 10 (9): a033613.
- 24 | MICHALEAS SN, LAIOS K, TSOUCALAS G, ANDROUTSOS G** - Theophrastus Bombastus Von Hohenheim (Paracelsus) (1493-1541): The eminent physician and pioneer of toxicology. *Toxicol Rep.* 2021; 8: 411-14.
- 25 | SMOLENSKY MH, REINBERG AE, SACKETT-LUNDEEN L** - Perspectives on the relevance of the circadian time structure to workplace threshold limit values and employee biological monitoring. *Chronobiol Int.* 2017; 34 (10): 1439-64.
- 26 | MAKRIS KC** - Desynchronized circadian clock and exposures to xenobiotics are associated with differentiated disease phenotypes: The interface of desynchronized circadian clock and exposures to xenobiotics would lead to adverse response and recovery. *Bioessays.* 2021; 43 (11): e2100159.
- 27 | DALLMANN R, OKYAR A, LÉVI F** - Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol Med.* 2016; 22 (5): 430-45.
- 28 | ÖZÇÜRÜMEZ MK, HAECKEL R** - Biological variables influencing the estimation of reference limits. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018; 78 (5): 337-45.
- 29 | MAYERSBACH H** - Time: a key in experimental and practical medicine. *Arch Toxicol.* 1976; 36 (3-4): 185-216.
- 30 | CEDERROTH CR, ALBRECHT U, BASS J, BROWN SA ET AL.** - Medicine in the Fourth Dimension. *Cell Metab.* 2019; 30 (2): 238-50.
- 31 | BOIVIN DB, CAETANO G, KERVEZEE L, GONZALES-ASTE F ET AL.** - Exploratory study of the effects of sex and hormonal contraceptives on alertness, fatigue and sleepiness of police officers on rotating shift. *SLEEP Advances.* 2023. zpac049.
- 32 | KERVEZEE L, SHECHTER A, BOIVIN DB** - Impact of Shift Work on the Circadian Timing System and Health in Women. *Sleep Med Clin.* 2018; 13 (3): 295-306.
- 33 | SPITSCHAN M, SANTHI N, AHLUWALIA A, FISCHER D ET AL.** - Sex differences and sex bias in human circadian and sleep physiology research. *Elife.* 2022; 11: e65419.
- 34 | LUNN RM, BLASK DE, COOGAN AN, FIGUEIRO MG ET AL.** - Health consequences of electric lighting practices in the modern world: A report on the National Toxicology Program's workshop on shift work at night, artificial light at night, and circadian disruption. *Sci Total Environ.* 2017; 607-608: 1 073-84.
- 35 |** Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES), 2016 (<https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-confirme-les-risques-pour-la-sant%C3%A9-li%C3%A9s-au-travail-de-nuit>).
- 36 | MORENO CRC, MARQUEZE EC, SARGENT C, WRIGHT JR KP ET AL.** - Working Time Society consensus statements: Evidence-based effects of shift work on physical and mental health. *Ind Health.* 2019; 57 (2): 139-57.
- 37 | CAETANO G, BOZINOVIC I, DUPONT C, LEGER D ET AL.** - Impact of sleep on female and male reproductive functions: a systematic review. *Fertil Steril.* 2021; 115 (3): 715-31.
- 38 | AUGER N, HEALY-PROFITÓS J, WEI SQ** - In the arms of Morpheus: meta-analysis of sleep and fertility. *Fertil Steril.* 2021; 115 (3): 596-98.
- 39 | RITONJA J, ARONSON KJ, MATTHEWS RW, BOIVIN DB ET AL.** - Working Time Society consensus statements: Individual differences in

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- shift work tolerance and recommendations for research and practice. *Ind Health*. 2019; 57 (2): 201-12.
- 40 | WONG IS, DAWSON D, VAN DONGEN HPA - International consensus statements on non-standard working time arrangements and occupational health and safety. *Ind Health*. 2019; 57 (2): 135-38.
- 41 | DHAMI MS, MENON M, PARKE DV, DHAMI MF ET AL. - Chronotoxicity as related to chronobiology. *Drug Metabol Drug Interact*. 1997; 13 (4): 231-60.
- 42 | PONS M, CAMBAR J - La chronotoxicologie, une approche encore peu connue de la toxicologie. *Pathol Biol* (Paris). 1996; 44 (6): 555-63.
- 43 | CARR CJ - Regulatory implications of chronotoxicology and chronopharmacodynamics. *Ann N Y Acad Sci*. 1991; 618: 558-62.
- 44 | RUTENFRANZ J, BOLT HM, OTTMANN W, NEIDHART B - Combined effects of shiftwork and environmental hazards (heat, noise, toxic agents). *Arch Hig Rada Toksikol*. 1989; 40 (3): 257-76.
- 45 | FRANCO G, LORENA M - Cronobiologia e medicina del lavoro: approccio alla valutazione del rischio tossicologico nell'esposizione occupazionale a xenobiotici. *G Ital Med Lav*. 1987; 9 (3-4): 125-40.
- 46 | LIE JA S, BRATVEIT M, ZIENOLDDINY S - Occupational exposure to chemicals and unusual working hours - A literature review. 24th International Symposium on Shiftwork and Working Time, Idaho, 2019.
- 47 | KIESSWETTER E, SEEBER A, BLASZKEWICZ M, SIETMANN B ET AL. - Neurobehavioral effects of solvents and circadian rhythms. *Neurotoxicology*. 1996; 17 (3-4): 777-84.
- 48 | KIESSWETTER E, SEEBER A, GOLKA K, SIETMANN B - Solvent Exposure, Shiftwork, and Sleep. *Int J Occup Environ Health*. 1997; 3 (Supplement 2): S61-S66.
- 49 | BOOGAARD PJ, CAUBO ME - Increased albumin excretion in industrial workers due to shift work rather than to prolonged exposure to low concentrations of chlorinated hydrocarbons. *Occup Environ Med*. 1994; 51 (9): 638-41.
- 50 | BOOGAARD PJ, ROCCHI PS, VAN SITTERT NJ - Effects of exposure to low concentrations of chlorinated hydrocarbons on the kidney and liver of industrial workers. *Br J Ind Med*. 1993; 50 (4): 331-39.
- 51 | GÄNGLER S, CHARISIADIS P, SETH R, CHATTERJEE S ET AL. - Time of the day dictates the variability of biomarkers of exposure to disinfection byproducts. *Environ Int*. 2018; 112: 33-40.
- 52 | ZHANG S, WANG Y, ZHU Y, LI X ET AL. - Rotating Night Shift Work, Exposure to Light at Night, and Glomerular Filtration Rate: Baseline Results from a Chinese Occupational Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (23): 9 035.
- 53 | ITOH H, WANG RS, MAKI S, NIU Q ET AL. - Effects of work schedule and period of exposure on changes in urinary chromium and nickel excretion among rotating shift workers in a stainless-steel plant. *Chronobiol Int*. 2019; 36 (10): 1439-46.
- 54 | YOKOYAMA K, ARAKI S, SATO H, AONO H - Circadian rhythms of seven heavy metals in plasma, erythrocytes and urine in men: observation in metal workers. *Ind Health*. 2000; 38 (2): 205-12.
- 55 | AKERSTROM M, BARREGARD L, LUNDH T, SALLSTEN G - Variability of urinary cadmium excretion in spot urine samples, first morning voids, and 24 h urine in a healthy non-smoking population: implications for study design. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2014; 24 (2): 171-79.
- 56 | SALLSTEN G, BARREGARD L - Variability of Urinary Creatinine in Healthy Individuals. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (6): 3166.
- 57 | BARREGARD L, ELLINGSEN DG, BERLINGER B, WEINBRUCH S ET AL. - Normal variability of 22 elements in 24-hour urine samples. Results from a biobank from healthy non-smoking adults. *Int J Hyg Environ Health*. 2021; 233: 113 693.
- 58 | LAFUENTE A - The hypothalamic-pituitary-gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches. *Food Chem Toxicol*. 2013; 59: 395-404.
- 59 | YOSHIOKA H, NONOGAKI T, SHINOHARA Y, SUZUI M ET AL. - Lethal chronotoxicity induced by seven metal compounds in mice. *J Toxicol Sci*. 2018; 43 (2): 129-34.
- 60 | MIURA N, YANAGIBA Y, OHTANI K, MITA M ET AL. - Diurnal variation of cadmium-induced mortality in mice. *J Toxicol Sci*. 2012; 37 (1): 191-96.
- 61 | MIURA N, ASHIMORI A, TAKEUCHI A, OHTANI K ET AL. - Mechanisms of cadmium-induced chronotoxicity in mice. *J Toxicol Sci*. 2013; 38 (6): 947-57.
- 62 | MIURA N, YOSHIOKA H, ASHIMORI A, OHTANI K ET AL. - Multidirectional analyses of hepatic chronotoxicity induced by cadmium in mice. *J Toxicol Sci*. 2017; 42 (5): 597-604.
- 63 | OHTANI K, YANAGIBA Y, ASHIMORI A, TAKEUCHI A ET AL. - Influence of injection timing on severity of cadmium-induced testicular toxicity in mice. *J Toxicol Sci*. 2013; 38 (1): 145-50.
- 64 | ESTEBAN-ZUBERO E, ALATORRE-JIMÉNEZ MA, LÓPEZ-PINGARRÓN L, REYES-GONZALES MC ET AL. - Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: A review. *Pharmacol Res*. 2016; 105: 108-20.
- 65 | LEE HS, PHOON WH - Diurnal variation in peak expiratory flow rate among workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam manufacturing industry. *Br J Ind Med*. 1992; 49 (6): 423-27.
- 66 | WISNEWSKI AV, STOWE MH, NERLINGER A, OPARE-ADDO P ET AL. - Biomonitoring Hexamethylene diisocyanate (HDI) exposure based on serum levels of HDI-specific IgG. *Ann Occup Hyg*. 2012; 56 (8): 901-10.
- 67 | REINBERG A, SMOLENSKY MH - Chronobiologic considerations of the Bhopal methyl isocyanate

- disaster. *Chronobiol Int.* 1985; 2 (1): 61-62.
- 68 | MCKERROW CB, McDERMOTT M, GILSON JC, SCHILLING RS** - Respiratory function during the day in cotton workers: a study in byssinosis. *Br J Ind Med.* 1958; 15 (2): 75-83.
- 69 | LEE HS, NG TP, NG YL, PHOON WH** - Diurnal variation in peak expiratory flow rate among polyvinylchloride compounding workers. *Br J Ind Med.* 1991; 48 (4): 275-78.
- 70 | RANDEM B, SMOLENSKY MH, HSI B, ALBRIGHT D ET AL.** - Field survey of circadian rhythm in PEF of electronics workers suffering from colophony-induced asthma. *Chronobiol Int.* 1987; 4 (2): 263-71.
- 71 | GOYAL M, GOEL A, BHATTACHARYA S, VERMA N ET AL.** - Circadian variability in airways characteristics: A spirometric study. *Chronobiol Int.* 2019; 36 (11): 1550-57.
- 72 | GOYAL M, GOEL A, SINGH R, CHOWDHURY N ET AL.** - Circadian rhythm of airways caliber and its autonomic modulation. *Chronobiol Int.* 2020; 37 (6): 845-55.
- 73 | JIAN T, FENG ZY** - Chronotoxicologic studies on dichlorophos in mice and humans. *Prog Clin Biol Res.* 1990; 341A: 503-10.
- 74 | FIET J, PASSA P, DUBOS G, TABUTEAU F ET AL.** - Étude des valeurs de référence et du cycle nyctéméral du fer sérique. *Ann Biol Clin (Paris).* 1977; 35 (4): 305-13.
- 75 | KIM K, SUNG HK, JANG J, KANG CM ET AL.** - Biological Assessment of Potential Exposure to Occupational Substances in Current Semiconductor Workers with at Least 5 Years of Employment. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (14): 8737.
- 76 | KANG EK, KANG GH, UHM JY, CHOI YG ET AL.** - Association between shift work and microalbuminuria: data from KNHANES (2012-2014). *Ann Occup Environ Med.* 2017; 29: 37.
- 77 | UHM JY, KIM HR, KANG GH, CHOI YG ET AL.** - The association between shift work and chronic kidney disease in manual labor workers using data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2011-2014). *Ann Occup Environ Med.* 2018; 30: 69.
- 78 | CHARLES LE, GU JK, FEKEDULEGN D, ANDREW ME ET AL.** - Association between shiftwork and glomerular filtration rate in police officers. *J Occup Environ Med.* 2013; 55 (11): 1323-28.
- 79 | DOMERGUE J, LISON D, HAUFROID V** - No evidence of cardiovascular toxicity in workers exposed below 5 ppm carbon disulfide. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016; 89 (5): 835-45.
- 80 | CARROLL R, METCALFE C, GUNNELL D, MOHAMED F ET AL.** - Diurnal variation in probability of death following self-poisoning in Sri Lanka. Evidence for chronotoxicity in humans. *Int J Epidemiol.* 2012; 41 (6): 1821-28.
- 81 | INNOMINATO PF, BALLESTA A, HUANG Q, FOCAN C ET AL.** - Sex-dependent least toxic timing of irinotecan combined with chronomodulated chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Randomized multicenter EORTC 05011 trial. *Cancer Med.* 2020; 9 (12): 4148-59.
- 82 | BERMÚDEZ-GUZMÁN L, BLANCO-SABORÍO A, RAMÍREZ-ZAMORA J, LOVO E** - The Time for Chronotherapy in Radiation Oncology. *Front Oncol.* 2021; 11: 687672.
- 83 | NELSON N, LOMBARDO J, MATLACK L, SMITH A ET AL.** - Chronoradiobiology of Breast Cancer: The Time Is Now to Link Circadian Rhythm and Radiation Biology. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1331.
- 84 | OHDO S, KOYANAGI S, MATSUNAGA N** - Chronopharmacological strategies focused on chronodrug discovery. *Pharmacol Ther.* 2019; 202: 72-90.
- 85 | SELFRIDGE JM, GOTOH T, SCHIFFHAUER S, LIU JJ ET AL.** - Chronotherapy: Intuitive, Sound, Founded... But Not Broadly Applied. *Drugs.* 2016; 76 (16): 1507-21.
- 86 |** Classification du CIRC par localisations cancéreuses. Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard, 2023 (<https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/classification-du-circ-par-localisations-cancereuses/>).
- 87 | MAINA G, CAFARO R, SORASIO D, ROSSI F** - Modelli matematici e farmacocinetici per il calcolo del fattore di adattamento del valore limite degli agenti chimici. *G Ital Med Lav Ergon.* 2011; 33 (3 Suppl): 28-30.
- 88 | GOYAL R, KRISHNAN K, TARDIF R, LAPARÉ S ET AL.** - Assessment of occupational health risk during unusual workshifts: review of the needs and solutions for modifying environmental and biological limit values for volatile organic solvents. *Can J Public Health.* 1992; 83 (2): 109-12.
- 89 | FISEROVA-BERGEROVA V, VLACH J** - Exposure limits for unconventional shifts: toxicokinetic and toxicodynamic considerations. *Am J Ind Med.* 1997; 31 (6): 744-55.
- 90 | LAPARÉ S, BRODEUR J, TARDIF R** - Contribution of toxicokinetic modeling to the adjustment of exposure limits to unusual work schedules. *AIHA J (Fairfax, Va).* 2003; 64 (1): 17-23.
- 91 | BRODEUR J, VYSKOCIL A, TARDIF R, PERRAULT G ET AL.** - Adjustment of permissible exposure values to unusual work schedules. *AIHA J.* 2001; 62 (5): 584-94.
- 92 | ARMSTRONG TW, CALDWELL DJ, VERMA DK** - Occupational exposure limits: an approach and calculation aid for extended work schedule adjustments. *J Occup Environ Hyg.* 2005; 2 (11): 600-07.
- 93 | ELIAS J, REINEKE A** - Adjustments for unusual work schedules. Elias Consulting Occupational Hygiene, 2013 (<https://eliasconsulting.ca/home/wp-content/uploads/2013/06/Adjustments-for-Unusual-Work-Schedules.pdf>).
- 94 | BRIEF RS, SCALA RA** - Occupational exposure limits for novel work schedules. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1975; 36 (6): 467-69.

Effets sur la santé des polyexpositions professionnelles aux horaires atypiques et aux substances chimiques. État des connaissances

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- 95** | BRIEF RS, SCALA RA - Occupational health aspects of unusual work schedules: a review of Exxon's experiences. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1986; 47 (4): 199-202.
- 96** | Ajustement d'une VEMP du RSST en fonction d'un horaire non conventionnel. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), 2019 (<https://www.irsst.qc.ca/vemp-vema/>).
- 97** | Travail de nuit et travail posté: des ressources pour mieux prévenir les risques. Découvrez l'offre INRS. INRS, 2019 (<https://www.inrs.fr/actualites/Travail-de-nuit-et-travail-poste-decouvrez-offre-inrs.html>).
- 98** | Adaptez le contenu et l'environnement de travail. Travail de nuit / travail posté. Solutions de prévention. Solution n° 2. Édition INRS ED 6325. Paris: INRS; 2019: 1 p.
- 99** | Adoptez la micro-sieste au travail. Travail de nuit / travail posté. Solutions de prévention. Solution n° 4. Édition INRS ED 6327. Paris: INRS; 2020: 1 p.
- 100** | Formez et informez les équipes. Travail de nuit / travail posté. Solutions de prévention. Solution n° 3. Édition INRS ED 6326. Paris: INRS; 2019: 1 p.
- 101** | Optimisez les horaires et les rythmes de travail. Travail de nuit / travail posté. Solutions de prévention. Solution n° 1. Édition INRS ED 6324. Paris: INRS; 2019: 1 p.
- 102** | Risques chimiques. INRS, 2023 (<https://www.inrs.fr/risques/chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>).
- 103** | MORENO CRC, RAAD R, GUSMÃO WDP, LUZ CS ET AL. - Are We Ready to Implement Circadian Hygiene Interventions and Programs? *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (24): 16 772.
- 104** | COPERTARO A, BRACCI M - Working against the biological clock: a review for the Occupational Physician. *Ind Health*. 2019; 57 (5): 557-69.
- 105** | Surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit, mai 2012. Pratiques et métiers TM 25. *Réf Santé Trav*. 2012; 131: 73-99.
- 106** | Fiche de renseignements médicaux et professionnels (FRMP). In: Biotox. INRS, 2016 (<https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox.html>).
- 107** | Loi n° 2021-1018 du 2 août 2021 pour renforcer la prévention en santé au travail (1), Assemblée nationale, Sénat, Président de la République, 2021 (<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2021/8/2/2021-1018/jo/texte>).
- 108** | Essai n° 425: Toxicité aiguë par voie orale: méthode de l'ajustement des doses. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques, Section 4: Effets sur la santé. OCDE, 2022 (<https://www.oecd.org/fr/env/essai-n-425-toxicite-aigue-par-voie-orale-methode-de-l-ajustement-des-doses-9789264071056-fr.htm>).