

Maladies chroniques au Canada

Volume 20, n° 1
1999

Dans ce numéro

-
- 1 **Éditorial invité sur les aspects relevant de la santé publique du dépistage génétique du cancer du sein au Canada**
Simon B. Sutcliffe
-
- 4 **Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada**
Première partie : Risques et interventions
J. Mark Elwood
-
- 17 **Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada**
Deuxième partie : Sélection en vue d un dépistage et effets
J. Mark Elwood
-
- 25 **Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada**
Troisième partie : Un modèle des besoins et de la demande potentiels
J. Mark Elwood
-
- 31 **Décès attribuables à la démence : une analyse de données sur les causes multiples de décès**
Kathryn Wilkins, Greg F. Parsons, Jane F. Gentleman et William F. Forbes
-
- 42 **Article court**
Les conséquences du tabagisme sur la santé des fumeurs canadiens : Mise à jour
Larry F. Ellison, Howard I. Morrison, Margaret de Groh et Paul J. Villeneuve

(suite au verso)

Notre mission est d'aider les Canadiens et Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé

Santé Canada

Table des matières (suite)

46	Recensions de livres Population Health : Concepts and Methods <i>John Frank (a fait la recension)</i> Public Health and Preventive Medicine in Canada (quatrième édition) <i>Clyde Hertzman (a fait la recension)</i>
49	Calendrier des événements
51	Examineurs en 1998
52	Index du volume 19, 1998

Information à l'intention des auteurs (sur la couverture intérieure de derrière)



Éditorial invité sur les aspects relevant de la santé publique du dépistage génétique du cancer du sein au Canada

Simon B. Sutcliffe

La technologie médicale a pris le pas sur la sociologie de la médecine. [traduction]

Henry E. Sigerist (1891–1957)

Dans ce numéro de *Maladies chroniques au Canada*, Mark Elwood fait un tour d’horizon détaillé de nos connaissances sur les risques, les interventions, le choix des critères d’admissibilité et les modèles susceptibles de répondre aux besoins et à la demande liés aux tests de dépistage génétique du cancer du sein. Cette information a une large pertinence en santé publique tant pour les enjeux particuliers — détection des gènes BRCA1 et BRCA2 pour le dépistage du cancer du sein — que pour les enjeux généraux associés à la détermination de la prédisposition héréditaire au cancer et, peut-être, de façon plus générale, à la détermination de la prédisposition génétique au cancer sporadique.

Que pourrions-nous souhaiter d’un test de dépistage génétique du cancer? Je dirais disposer d’un essai fiable et reproductible qui, lorsqu’il est positif, indique que l’on va contracter la maladie et, lorsqu’il est négatif, que l’on ne va pas contracter la maladie; d’un essai spécifique d’un seul type de cancer, qui permette d’adopter des mesures curatives ou préventives grâce à l’identification précoce du gène avant l’apparition de la maladie, et que la population considère avec confiance comme une mesure de santé bénéfique.

C’est ce genre de test dont nous disposerions aujourd’hui d’après l’examen détaillé qu’a fait Elwood des faits entourant le test de détection des gènes BRCA1 et 2.

- Les mutations surviennent dans le ou les gènes supresseurs de tumeur qui prédisposent au cancer du sein, au cancer de l’ovaire et à d’autres tumeurs épithéliales.
- Le risque de cancer observé chez les porteurs de mutations génétiques pourrait être considérablement

moindre dans les études récentes basées sur des populations que dans certaines études plus anciennes de familles à cas multiples.

- La fréquence de la détection de mutations chez les cancéreux ou dans les familles présentant de lourds antécédents de cancer est plus faible dans les études récentes basées sur des populations.
- On obtient des résultats faussement positifs à cause de l’identification de mutations dont on ignore la signification.
- On obtient des faux négatifs (omission de mutations spécifiques, autre gène connu responsable, gène inconnu responsable, multiples gènes à faible pénétrance, facteurs familiaux et environnementaux communs, cas sporadiques dans des familles à haut risque); un test négatif n’est informatif que lorsqu’on connaît la mutation pertinente et qu’on la recherche.
- La disponibilité du dépistage fondé sur des preuves et son accessibilité varient.
- La qualité des preuves pour évaluer l’utilité des interventions selon qu’elles permettent ou non de déceler une mutation conférant une susceptibilité au cancer du sein est faible.
- Parmi les femmes qui reçoivent un counselling du fait de leurs antécédents familiaux, nombreuses sont celles qui ont une perception grandement exagérée du risque qu’elles courent, dont l’anxiété est exacerbée et qui comprennent mal les avantages, les limites et les risques des tests génétiques.
- Le counselling, aussi rigoureux et approfondi soit-il, pourrait n’avoir aucune incidence sur la perception exagérée du risque.
- La publicité sur les facteurs génétiques conférant un risque élevé de cancer peut influencer de façon positive

Références de l’auteur

Simon B. Sutcliffe, vice-président, Services régionaux, Région de Vancouver, British Columbia Cancer Agency, 600 West 10th Avenue, Vancouver (British Columbia) V5Z 4E6

ou négative sur la participation aux programmes de prévention et de détection précoce, selon que la perception du risque est justifiée ou non.

- Il faudra mettre en place un système de surveillance basé sur la population si l'on veut maximiser les chances d'offrir des services aux personnes les plus susceptibles d'en profiter (c.-à-d., les porteurs de mutations génétiques), soit, en grande partie, en s'assurant d'obtenir des antécédents familiaux exacts et normalisés et en fournissant des services de counselling cohérents et vérifiables, qui permettent de sélectionner les personnes les mieux à même de profiter des tests génétiques, tout en atténuant suffisamment l'anxiété des sujets qui subissent le test et de ceux à qui le test est refusé.

Comme les gènes autosomaux dominants donnant lieu à des syndromes cancéreux semblent rares et que les syndromes de cancer héréditaire comportent souvent des supresseurs de tumeur ou des syndromes de réparation de mésappariement de l'ADN à la base de la prédisposition aux mutations et aux risques de cancer, les conclusions d'Elwood devraient aussi s'appliquer aux cancers familiaux autres que le cancer du sein. Comme en outre ce genre de mutations pourrait caractériser l'évolution génétique d'un processus cancérogène acquis, les mêmes problèmes techniques, cliniques et socio-comportementaux pourraient prévaloir.

Que pourrait-on donc attendre d'une meilleure connaissance des tests génétiques et de la prédisposition génétique au cancer et de la définition d'un nombre plus élevé de gènes associés à une prédisposition au cancer?

- *Aspects scientifiques* (les paramètres de performance des «tests») : Quelles sont les mutations pertinentes? Quelle(s) maladie(s) permettent-elles de prédire? Quels sont les taux de faux positifs et de faux négatifs? Quelle est la valeur prédictive positive? Autres questions importantes : Quelles méthodes sont utilisées pour les tests? Quelles sont les normes de laboratoire? Quelle est la reproductibilité du test? En quoi ces données se comparent-elles au sein d'un même laboratoire et entre laboratoires, dans une même province et entre les provinces ou les pays?
- *Aspects cliniques* : Qui devrait examiner les personnes en bonne santé présentant une prédisposition génétique au cancer : les généticiens cliniciens, les conseillers génétiques, les médecins de famille, les oncologues? Qui donne aux professionnels de la santé la formation nécessaire pour agir à titre de biologistes moléculaires et de thérapeutes auprès de la population bien portante, mais «à risque»? Quand et comment le relevé de mémoire des antécédents familiaux devient-il une carte généalogique détaillée pour les études de la prédisposition héréditaire? Qui

déterminera ceux ou celles qui doivent subir des tests et/ou recevoir un counselling génétique en fonction du degré de risque (et comment s'y prendra-t-il)?

Comment réglera-t-on le problème de la disponibilité et de l'évaluation des interventions (p. ex., dépistage par opposition à chimioprévention par opposition à chirurgie prophylactique) capables de modifier l'évolution et l'issue du cancer selon la prédétermination génétique du risque?

- *Aspects socio-économiques* : À l'heure actuelle, la majorité des fonds affectés aux soins de santé servent à alléger le fardeau de la maladie des personnes malades. La détermination du risque de maladie au moyen de tests génétiques pose un dilemme : doit-on accroître les fonds affectés aux «bien portants» pour prévenir la maladie? Si la détermination du fardeau de la prédisposition familiale au cancer peut représenter une tâche limitée et gérable, la détermination de la prédisposition au cancer sporadique chez des séries de sujets «bien portants» pourrait par contre avoir d'énormes implications. Dans le contexte d'une médecine socialisée, l'utilisation et l'abus des tests génétiques menaceraient les ressources allouées aux laboratoires, au counselling et aux soins cliniques. Comme l'enveloppe est «limitée», comment peut-on payer à la fois pour que les bien portants demeurent en bonne santé et pour que les malades profitent de la médecine curative et palliative? Quel impact cela aura-t-il sur les cotisations et les contributions aux soins de santé... des bien portants, des malades, réparties entre tous les citoyens, adaptées aux besoins de chacun en matière de soins?
- *Pratique des soins de santé* : Notre paradigme des soins de santé penche de plus en plus en faveur de l'intégration des soins chroniques et épisodiques (communautaires et tertiaires), de la prise en charge totale de la maladie et de l'agrégation du risque dans des populations entières. Nos systèmes de gestion et d'information devront surveiller les risques pour la santé et les lier au développement de la maladie, au traitement et au pronostic. Comment pourra-t-on concilier la «protection des renseignements génétiques personnels», le counselling intensif et hautement personnalisé et la confidentialité avec l'enregistrement des événements documentables au cours de la cancérogenèse, et la pratique des «soins intégrés», qui cherche à établir ce qui constitue la «meilleure pratique» pour des populations entières pendant toutes les phases reconnues du continuum du bien-être et de la maladie?
- *Aspects éthiques et juridiques* : Qu'est-ce que la protection des renseignements génétiques personnels? Qui a accès à l'information et dans quelles circonstances? La situation diffère-t-elle pour les membres de la famille et pour les autres? Quelles

questions éthiques soulève l'exécution de tests pour dépister des maladies pour lesquelles il n'existe peut-être aucune intervention efficace? Quelle est la nature du consentement éclairé et du counselling dans de telles circonstances? Si l'on doit «enregistrer» la prédisposition génétique comme un élément du continuum du bien-être pouvant conduire à la maladie, comment assure-t-on la confidentialité et qui a droit de savoir? ... L'employeur? La compagnie d'assurance?

- *Aspects personnels et socio-comportementaux* : Comment transmet-on une information exacte et utile, qui atténue en même temps l'anxiété et conduit à adopter une attitude responsable à l'égard de la pratique des soins de santé et de l'utilisation des ressources de santé? Comment s'assure-t-on que les études appropriées sont effectuées, avec l'appui du public et sa confiance, en vue de recueillir l'information scientifique, clinique et sociologique nécessaires pour aborder un test génétique dans une perspective vraie et exacte? Comme les comportements des «bien portants» relèvent largement du domaine public, comment s'assure-t-on de la confiance et du soutien nécessaires pour confier le dépistage génétique du cancer, qu'il soit héréditaire ou sporadique, au système de santé public?

Dans les articles qui suivent, Elwood présente une interprétation personnelle de l'évolution des connaissances concernant les impacts cliniques et sociologiques de la détection des mutations génétiques conférant une susceptibilité au cancer du sein. Son opinion pourrait être teintée d'un certain pessimisme reflétant l'état peu avancé de la science ou évoquer le pire des scénarios possibles dans le cas du cancer du sein héréditaire. Mais une chose reste claire : les connaissances nouvelles n'ont pas apporté de solutions faciles. En fait, les questions sont toujours plus nombreuses que les réponses, et les problèmes soulevés doivent être abordés dans le contexte d'une recherche et d'une pratique rigoureuses et éthiques de la santé publique.

La santé n'est pas une chose que l'on peut imposer. Elle ne peut être donnée aux gens. Ceux-ci doivent vouloir préserver leur santé et être prêts à faire leur part et à collaborer sans réserves à quelque programme que leur pays décide de mettre sur pied. [traduction]

Can J Public Health 1944;35:260

Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada

Première partie : Risques et interventions

J. Mark Elwood

Résumé

Les risques (pénétrance) de cancer du sein ou de l'ovaire chez les porteuses des gènes BRCA1 ou BRCA2 sont élevés, mais les évaluations fondées sur certaines familles à cas multiples sont vraisemblablement gonflées en raison d'un biais de sélection; les estimations fondées sur une enquête portant sur les Juifs ashkénazes sont plus faibles, mais d'autres évaluations basées sur une population sont toujours attendues. Le pourcentage des cancers du sein ou de l'ovaire héréditaires est de même plus faible dans les échantillons basés sur une population que dans certaines familles choisies aiguillées vers des centres, et même chez les sujets où le cancer est survenu en bas âge ou qui ont des antécédents familiaux, il demeure passablement faible. D'autres gènes moins prévalents sont également importants, et des données montrent qu'il existe une interaction entre le bagage génétique et l'environnement. La prise en charge des porteuses des gènes BRCA comprend une surveillance intensive, une chirurgie préventive et l'utilisation du tamoxifène. À part le dépistage justifié par des essais randomisés dans la population générale, par exemple la mammographie, les recommandations en matière de surveillance et de chirurgie préventive se fondent seulement sur l'avis d'experts, et on a accordé peu d'attention aux comparaisons risques-avantages ou coûts-avantages. Le tamoxifène a réduit la fréquence du cancer du sein chez des femmes à haut risque dans un essai, mais non dans deux autres essais de moindre envergure, et l'effet sur la mortalité demeure indéterminé. Il convient de bien examiner les limites du dépistage génétique et, particulièrement, des stratégies d'intervention.

Mots clés : BRCA1; BRCA2; Canada; dépistage génétique; dépistage de masse; gènes; risque; tumeurs de l'ovaire; tumeurs du sein; valeur prédictive

Introduction et méthodes

Le présent rapport est le premier d'une série de trois documents qui porteront sur les questions clés touchant le dépistage génétique de la susceptibilité au cancer au Canada, dans une perspective épidémiologique et de santé publique^{1,2}. Ces documents porteront essentiellement sur les gènes BRCA1 et BRCA2 du cancer du sein et de l'ovaire, étant donné que ces gènes sont au cœur de la plupart des questions qui se poseront au sujet de nouvelles découvertes similaires. La première partie présente des renseignements généraux sur les risques génétiques et les interventions chez les sujets dont le test est positif.

Ce travail s'appuie sur un examen préalable de la littérature, utilisant principalement MEDLINE, sur des

discussions avec de nombreux autorités au Canada tenues d'août à octobre 1997 et sur une mise à jour de l'examen de la littérature jusqu'en novembre 1998. Les termes clés ayant fait l'objet d'une recherche ont été : *breast neoplasms, ovarian neoplasms, BRCA1, BRCA2, genetic screening, mass screening, genetic counselling, predictive value, attitude to health, decision making, risk, genes et Canada.*

Gènes conférant des risques élevés de cancer du sein

Le cancer survient à la suite de lésions cumulatives d'un ou plusieurs gènes, ce qui entraîne soit des mutations somatiques dans les cellules qui formeront le cancer, soit des mutations des lignées germinales qui transmettront une susceptibilité en augmentant la

Références de l'auteur

J. Mark Elwood, Department of Preventive and Social Medicine, University of Otago, PO Box 913, Dunedin, New Zealand; Télécopieur : 64-3-4797164; Courriel : melwood@gandalf.otago.ac.nz

probabilité de transformation maligne et de progression. Deux loci génétiques associés à une augmentation du risque de cancer du sein ont été identifiés et clonés, et de nombreux autres gènes sont liés aux risques de cancer du sein. Ces recherches ont été facilitées par l'*International Breast Cancer Linkage Consortium* (IBCLC), qui a colligé à l'échelle mondiale des données sur plus de 200 familles à haut risque.

En 1990, le gène de susceptibilité au cancer du sein BRCA1 a été situé sur le chromosome 17q dans 23 familles comptant chacune en moyenne six cas de cancer du sein; la liaison a été confinée aux familles où l'âge moyen à la survenue du cancer du sein était inférieur à 46 ans³. Ce gène a été décelé dans presque toutes les familles comptant des cancers à la fois du sein et de l'ovaire^{4,5}, mais dans seulement la moitié des familles touchées uniquement par le cancer du sein.

Le locus du BRCA1 a été cloné en 1994⁶. Plusieurs centaines de mutations ont jusqu'ici été décrites. La plupart sont des mutations à trame décalée, non-sens, perturbant l'épissage ou de régulation produisant une protéine tronquée; ainsi, les tests des types courants de mutations pourront déceler environ 80 % de toutes les mutations génétiques⁷. La fiabilité des tests est maximale lorsqu'une mutation précise a été déterminée dans un cas de cancer dans la famille, et que d'autres membres de la famille subissent alors des tests pour détecter cette même mutation. Les mutations les plus fréquentes décrites jusqu'ici sont les mutations 185delAG et 5382insC. Le BRCA1 est vraisemblablement un gène suppresseur du cancer^{8,9}; ainsi, la thérapie génique, introduisant le gène sauvage actif, pourrait en principe restaurer la fonction de suppression tumorale¹⁰.

Le deuxième gène de susceptibilité au cancer du sein, le BRCA2 sur le chromosome 13q, a été décelé dans des familles caractérisées par une transmission dominante sans liaison avec le BRCA1, et il a été isolé en 1995¹¹. Jusqu'ici, toutes les mutations reconnues comportent une fin prématurée de la synthèse protéique⁹. Le BRCA2 semble être lié à une augmentation du cancer du sein masculin, mais non à une forte hausse des cancers de l'ovaire. Des études des familles à haut risque indiqueraient que le BRCA2 est actif dans 12 % des familles comptant quatre ou cinq cas de cancer du sein et dans 61 % des familles comptant six cas ou plus¹². Une mutation spécifique du BRCA2, 6174delT, est fréquente chez les Juifs ashkénazes, soit dans environ 1 % de cette population. Sa pénétrance pourrait être moindre que celle du BRCA1 185delAG, mais jumelées, ces mutations pourraient être à l'origine de 25 % des cancers du sein précoces chez les femmes ashkénazes⁹.

BRCA1 et BRCA2 : risques de cancer chez les porteuses

Jusqu'à tout récemment, les évaluations les plus souvent citées des risques de cancer se fondaient sur certaines familles à haut risque qui avaient participé aux

études de l'IBCLC (tableau 1). Ford et coll.¹³ ont analysé les données sur 33 familles, chacune comptant au moins quatre cas de cancer du sein ou de l'ovaire diagnostiqués avant l'âge de 60 ans, et ont évalué les risques prévus de récurrence chez les sujets atteints de cancer du sein. Le risque cumulé de cancer du sein (ou pénétrance) chez les porteuses était évalué à 73 % à l'âge de 50 ans, et à 87 % à 70 ans, et les risques correspondants de cancer de l'ovaire étaient respectivement de 29 % et 44 %. On a également noté une augmentation du risque de cancer du côlon et de la prostate chez les porteuses. Des évaluations passablement différentes ont été établies en recourant à une autre méthode, qui maximisait le score LOD sur un éventail de fonctions de pénétrance possibles¹⁴, ce qui a diminué les risques prévisibles chez les sujets plus jeunes. On a obtenu une courbe mieux ajustée aux données en présumant deux allèles différents (tableau 1). Toutefois, on ne devrait pas généraliser ces estimations sans tenir compte de leur variabilité, de leurs limites de confiance relativement larges et, surtout, du fait que ces familles ont été sélectionnées selon des critères très restreints.

D'autres résultats de ces études indiquent que le risque d'un deuxième cancer du sein controlatéral chez les porteuses qui ont eu un cancer du sein est élevé (48 % à 50 ans, 64 % à 74 ans) et que le risque de cancer de l'ovaire s'accroît aussi fortement (29 % à 50 ans, 44 % à 70 ans)¹³. Les risques peuvent varier selon une mutation particulière : pour les cancers de l'ovaire, les mutations dans la portion 3' du gène BRCA1 sont associées à des risques moins élevés que d'autres mutations⁷. Le gène BRCA1 ne semble pas être associé au cancer du sein masculin. Et comme le diagnostic précoce du cancer de l'ovaire est difficile et que le taux de survie est très faible, un cancer de l'ovaire pourrait diminuer l'espérance de vie des porteuses du BRCA1 de façon plus importante qu'un cancer du sein.

Pour le BRCA2, Easton et coll.¹⁵ ont étudié les risques dans deux familles nombreuses, en utilisant une méthode du score LOD maximum, évaluant les risques de cancer du sein à 60 % à l'âge de 50 ans et à 80 % à 70 ans, et un risque de cancer du sein chez les porteurs masculins à 6 % à l'âge de 70 ans (tableau 1). Ces chercheurs ont également mis en évidence un risque accru de cancer de l'ovaire en s'appuyant sur trois cas, ainsi qu'un nombre excessif de cancers laryngiens ou de la prostate.

On a noté des risques plus faibles dans des séries basées sur une population. Struwing et coll.¹⁶ ont évalué la prévalence des mutations du BRCA1 et du BRCA2 dans un échantillon de 5 318 Juifs ashkénazes de Washington, DC, recrutés par la voie des médias. Une mutation a été observée chez 120 sujets (2,3 %). Les risques de cancer, évalués en comparant les données des antécédents familiaux des porteurs et des non-porteurs, étaient comparables chez les porteurs du BRCA1 et du BRCA2 et se sont montrés largement inférieurs aux

TABLEAU 1
Risques de cancer du sein ou de l'ovaire chez les porteuses de mutations du BRCA1 ou BRCA2, selon l'âge

Étude	Population	Risques (%) chez les porteuses suivant l'âge indiqué (intervalle de confiance à 95 %) ^a					
		Cancer du sein			Cancer de l'ovaire		
		50 ans	60 ans	70 ans	50 ans	60 ans	70 ans
<i>Dérivé de familles nombreuses à haut risque</i>							
Ford et al. ¹³	Familles à haut risque à cas multiples de l'IBCLC; 33 familles: BRCA1 ^b	73 (49-87)		87 (72-95)	29 (16-40)		44 (28-56)
Easton et al. ¹⁴	Familles à haut risque à cas multiples de l'IBCLC; 33 familles: BRCA1 ^b	51	54 (27-71)	85	23	30 (8-47)	63
Easton et al. ¹⁵	(Allèle dans 71 % des cas) (Allèle dans 29 % des cas) 2 familles BRCA2 Cancer du sein masculin	60 (26-79)	62 39	80 (29-98) 6 (1-26)		11 42	
<i>Dérivé d'un échantillon pris dans une population</i>							
Struewing et al. ¹⁶	Juifs ashkénazes, Washington (DC); recrutés par les médias: BRCA1 ou BRCA2	33 (23-44)		56 (40-73)	7 (2-14)		16 (6-28)

^a Intervalle de confiance indiqué seulement lorsque précisé dans l'original.
^b Les deux études de l'IBCLC utilisent des méthodes différentes : voir le texte.
 IBCLC = International Breast Cancer Linkage Consortium

estimations antérieures établies d'après les familles de l'IBCLC, se situant à seulement 56 % à l'âge de 70 ans (tableau 1). On n'a observé aucun taux en excès de cancer du côlon. Trente et un porteurs (25 %) n'ont signalé aucun antécédent de cancer parmi les parents de premier ou deuxième degré, ce qui n'était pas attribuable uniquement à la petite taille de la famille. Cet échantillon, tout en étant prélevé dans la communauté, était probablement biaisé en raison de la méthode de recrutement portant à inclure des sujets ayant de forts antécédents familiaux, et les rapports de cancers chez les parents n'ont pas été vérifiés. L'étude indique néanmoins que les risques estimés à partir de familles nombreuses comptant des cas multiples et aiguillées vers de grands centres de recherche pourraient être beaucoup plus élevés que chez les porteurs de mutations en général.

BRCA1 et BRCA2 : proportion des cancers dus à ces gènes

En s'inspirant des analyses de l'IBCLC, Ford et coll.⁵ ont calculé une fréquence génique de 0,0006 pour le BRCA1. Ils ont évalué qu'environ 5,3 % des cas de cancer du sein dans la population survenant avant l'âge de 40 ans sont liés au gène BRCA1, comparativement à 2,2 % des cas entre 40 et 49 ans et 1,1 % des cas entre 50 et 70 ans; les estimations pour le cancer de l'ovaire étaient respectivement de 5,7 %, 4,6 % et 2,1 %. Dans l'ensemble, environ 1,7 % de tous les cancers du sein et 2,8 % des cancers de l'ovaire à tout âge avant 70 ans surviennent chez des porteurs du gène BRCA1. Les

études de l'IBCLC indiqueraient que dans 50 % des familles dont au moins quatre membres ont souffert d'un cancer du sein avant l'âge de 60 ans, et dans plus de 80 % des familles comptant des cancers à la fois du sein et de l'ovaire, les cancers sont dus au BRCA1¹⁷. Ces estimations sont plus faibles que des évaluations antérieures obtenues à partir d'un plus petit nombre de familles^{18,19}.

Les estimations plus directes proviennent de tests de détection de mutations génétiques chez des séries de patients (tableau 2). De nombreuses séries se basent sur des patients aiguillés vers des cliniques de génétique. Couch et coll.²⁰ ont produit un rapport sur les femmes aiguillées vers les centres d'évaluation dans l'est des États-Unis et qui n'étaient pas membres de grandes familles à cas multiples connues. On a découvert des mutations du BRCA1 chez 16 % des 169 femmes qui ont participé en raison de leurs antécédents familiaux, et chez 13 % des 94 femmes dont le cancer du sein avait été diagnostiqué avant l'âge de 40 ans. Les auteurs ont évalué les facteurs liés au portage du BRCA1 et établi une table de probabilités estimées. La prévalence des mutations du BRCA1 augmentait en présence des facteurs suivants : antécédents familiaux de cancers à la fois du sein et de l'ovaire, diagnostic à un âge moins avancé et ascendance juive ashkénaze. Elle ne variait pas cependant en fonction d'antécédents de cancers du sein bilatéraux ou du nombre de cancers du sein dans la famille. Il ressort donc que le dépistage chez les femmes dont même plusieurs parentes ont souffert d'un cancer

TABLEAU 2						
Prévalence des mutations génétiques découvertes dans un groupe défini de sujets						
Étude	Endroit	Critères	Test	N ^{bre} de sujets testés	Positifs	% positifs
<i>Femmes aiguillées vers les cliniques génétiques ou les hôpitaux</i>						
Couch et al. ²⁰	Femmes vues dans des cliniques génétiques aux E.-U.	Cancer du sein + antécédents familiaux (AF)	BRCA1	169	27	16
Shattuck-Eidens et al. ²¹	Femmes aiguillées vers des cliniques de génétique, plusieurs pays	Cancer du sein <40 ans	BRCA1	94	12	13
		Antécédents de cancer du sein ou de l'ovaire	BRCA1	798	102	13
Krainer et al. ²²	Boston, série de patientes hospitalisées	Cancer du sein <32 ans	BRCA1	73	9	12
			BRCA2	73	2	3
<i>Cas de cancer d'après des registres représentatifs</i>						
Langston et al. ²⁴	État de Washington, selon les registres	Cancer du sein <35 ans	BRCA1	80	6	8
		Sous-groupe : AF cancer du sein ou de l'ovaire		41	4	10
Malone et al. ²⁵	État de Washington, selon les registres	Sous-groupe : aucun AF		39	2	5
		Cancer du sein <35 ans	BRCA1	193	12	6
		Cancer du sein <45 ans	BRCA1	208	15	7
<i>Résultats d'une enquête basée sur une population chez les Juifs ashkénazes</i>						
Struewing et al. ¹⁶	Washington (DC), d'après l'enquête	Recrutés par les médias, population totale	BRCA1, BRCA2	5 318	120	2
		Cancer du sein ou de l'ovaire <50 ans		143	20	14
		Même chose, >50 ans		153	7	5
		Aucun antécédent personnel, AF cancer du sein ou de l'ovaire		786	30	4
		Aucun antécédent personnel, aucun AF		2 648	32	1
		Les hommes : AF cancer du sein ou de l'ovaire		275	14	5
		Les hommes : aucun AF		1 301	17	1

du sein permettrait de détecter un faible nombre de cas (< 10 %), sauf si au moins une parente a eu un cancer du sein avant l'âge de 35 ans.

Dans une étude internationale récente menée auprès de 798 femmes venant de familles soupçonnées d'être à haut risque, Shattuck-Eidens et coll. ont rapporté que des mutations délétères ont été découvertes chez 12,8 % des sujets; les chercheurs ont utilisé une analyse séquentielle complète, et 50 nouvelles altérations génétiques ont été découvertes²¹. Les facteurs prédictifs de mutations du BRCA1 comprenaient entre autres le nombre de parents ayant souffert d'un cancer du sein ou de l'ovaire.

Les résultats des séries basées sur des populations présentent un intérêt particulier et tendent à produire des fréquences plus faibles de troubles génétiques. Dans une étude d'une série de 73 femmes hospitalisées chez

lesquelles un cancer du sein avait été diagnostiqué avant l'âge de 32 ans dans la région de Boston, Krainer et coll.²² ont montré que seulement 2 femmes (2,7 %) possédaient des mutations du BRCA2, alors que 9 d'entre elles (12 %) possédaient des mutations du BRCA1. Si ces deux mutations affichent des prévalences semblables dans une population (comme c'est le cas chez les Juifs ashkénazes), de tels résultats montrent une pénétrance plus faible du BRCA2 comparativement au BRCA1, ce qui est conforme à d'autres résultats d'études révélant la présence de mutations du BRCA2 chez seulement 13 % des 75 parentes ayant eu un cancer du sein lorsque la liaison au BRCA1 a été exclue^{12,23}.

Langston et coll.²⁴ ont étudié 80 femmes identifiées grâce à un registre des cancers dans une population (État de Washington) et qui avaient eu un cancer du sein avant l'âge de 35 ans. En utilisant le séquençage de l'ADN, ils

ont découvert que six femmes (8 %) présentaient des mutations du BRCA1, dont deux n'avaient aucun antécédent familial de cancer du sein ou de l'ovaire. Quatre autres femmes présentaient des variantes séquentielles de signification inconnue. Une autre étude effectuée à partir du même registre par Malone et coll. a révélé 6 % de mutations du BRCA1 dans 193 cas de cancer du sein avant l'âge de 35 ans, et 7 % de mutations dans 208 cas de cancer du sein avant l'âge de 45 ans lorsqu'une parente de premier degré avait également été atteinte²⁵. Dans l'étude sur les Juifs ashkénazes citée précédemment, Struewing et coll.¹⁶ ont découvert une prévalence de 14 % de mutations du BRCA1 ou du BRCA2 chez les sujets ayant souffert d'un cancer du sein ou de l'ovaire avant l'âge de 50 ans (tableau 2).

Fréquence de portage dans la population

Ford et coll.⁵ ont évalué la fréquence du gène BRCA1 en supposant que l'augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les parentes de premier degré des patientes atteintes d'un cancer du sein, et du risque de cancer du sein chez les parentes de premier degré des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, était toujours due au BRCA1 : cela donnait une fréquence du gène (f) de 0,0006, avec des limites de confiance à 95 % de 0,0002 et 0,001. La prévalence des mutations du BRCA1 dans la population générale est alors de $2f-f^2$, ou à peu de chose près $2f = 0,0012$, soit 1,2 cas pour 1 000 habitants. La prévalence semble similaire dans les études britanniques et américaines²⁶. Cependant dans l'étude mentionnée ci-dessus chez les Juifs ashkénazes, la prévalence des mutations du BRCA1 ou du BRCA2 était de 2,3 %¹⁶. La prévalence d'une mutation particulière, 185delAG, était de 0,9 % dans une population de Juifs ashkénazes aux États-Unis^{16,27}. Des programmes de dépistage visant cette communauté particulière ont été mis sur pied, malgré certaines réserves.

Cette fréquence élevée peut être due à un effet fondateur⁹, c'est-à-dire que la plupart des membres de la communauté seraient des descendants de quelques ancêtres fréquemment porteurs du gène. Des études exhaustives des mutations du BRCA1 et du BRCA2 dans différentes populations ont maintenant été publiées. Elles mettent en lumière des variations considérables dans la proportion de familles à haut risque présentant des mutations du BRCA1 et dans la fréquence de mutations particulières dans des groupes d'origine européenne, dues à des effets fondateurs²⁸, bien que certaines des variations observées puissent être dues à des facteurs de sélection liés à l'aiguillage et à la variation d'échantillonnage.

Par conséquent, il importe de réunir des données sur de nombreuses communautés de diverses origines ethniques au Canada. Certaines données sur les familles canadiennes-françaises ont été publiées^{12,29}. Dans des résumés récents, Wong et coll.³⁰ signalent que dans les communautés juives ashkénazes de Toronto et de Montréal, sur les 117 femmes ayant eu un cancer du sein

avant l'âge de 65 ans, 10,3 % possédaient des mutations du BRCA1. Tonin et coll.³¹ ont évalué 94 familles canadiennes-françaises comptant des cas de cancer du sein chez les femmes avant l'âge de 65 ans, des cancers de l'ovaire ou des cancers du sein masculins; jusqu'ici, des mutations ont été détectées dans 34 familles (36 %), soit 19 cas de mutation du BRCA1 et 15 du BRCA2. Soixante-dix-neuf pour cent des familles présentant des mutations comptaient quatre cas ou plus de cancer du sein ou de l'ovaire.

Pour ce qui est d'autres groupes ethniques, il semble que les mutations du BRCA1 soient plus rares dans les familles japonaises³². En Islande, la plupart des familles comptant à la fois des cancers du sein et de l'ovaire sont associées au BRCA2 et à une mutation particulière, 999del5^{33,34}; ces familles peuvent également afficher un taux excessif de cancer du pancréas.

Autres gènes conférant un risque accru de cancer du sein

De nombreuses études ont démontré qu'environ 20 % des familles à haut risque comptant des cas multiples ne montrent à la suite de nombreux tests aucune liaison factorielle avec le BRCA1 ou le BRCA2^{9,35}. Cela pourrait s'expliquer par des mutations encore inconnues de ces gènes, mais il est vraisemblable que d'autres gènes (BRCA3, etc.) seront décelés chez certaines de ces familles. Une autre affection génétique à transmission dominante entraînant un risque accru de cancer du sein est le syndrome de Li et Fraumeni, lié au gène suppresseur p53, lequel pourrait expliquer jusqu'à 1 % des cancers du sein survenant avant l'âge de 35 ans^{9,36}. Parmi d'autres affections plus rares, citons la maladie de Cowden, une mutation des récepteurs androgéniques qui a été liée au cancer du sein masculin, et les gènes associés au cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC)⁹.

Plusieurs autres gènes sont raisonnablement fréquents, mais ont une faible pénétrance, c'est-à-dire que le risque de cancer du sein ou d'autres cancers ne sont que modérément accrus. Les cas hétérozygotes d'ataxie-télangiectasie (AT) courent un risque modérément accru de cancer du sein (risque relatif de 3,9 d'après une étude³⁷), ce qui donne un risque cumulé de quelque 20 % à 30 % avant l'âge de 70 ans. Vu qu'entre 0,5 % et 1 % de la population peut présenter ce facteur de risque génétique, celui-ci pourrait être à l'origine de 2 % à 8 % des cancers du sein dans la population. Il semblerait que les sujets présentant des mutations de p53 et d'AT pourraient être plus sensibles aux rayonnements ionisants et que les risques de cancer du sein chez les mères d'enfants souffrant d'AT (lesquels sont hétérozygotes pour ce gène) seraient accrus par l'exposition aux rayonnements^{38,39}.

Le gène HRAS1 augmente le risque de cancer du sein de près de deux fois la normale; comme la fréquence de portage du gène se situe entre 5 % et 20 %, environ 3 %

à 8 % de tous les cancers du sein pourraient être attribuables au HRAS1. Cette association pourrait être plus élevée chez les Noires et chez les porteuses de tumeurs dépourvues de récepteurs œstrogéniques (RE)⁴⁰. Les loci du métabolisme des substances cancérigènes encodent des enzymes actives dans le métabolisme du tabac, de l'alcool, des solvants industriels et des constituants alimentaires; on a rapporté des risques élevés de cancer du sein associés à des génotypes particuliers⁴⁰.

Effets interactifs des facteurs génétiques et environnementaux

Dans une étude cas-témoins du cancer du sein chez des sujets porteurs du BRCA1 ou du BRCA2, l'usage du tabac a été négativement associé au risque de cancer du sein, le rapport de cotes étant de 0,46 (intervalle de confiance à 95 % = 0,27–0,80) chez les sujets comptant quatre paquets/années d'usage⁴¹. Les auteurs de l'étude, coordonnée depuis Toronto, indiquent que l'effet anti-œstrogénique du tabac pourrait jouer un rôle. Antérieurement, l'usage du tabac dans la population générale semblait être un facteur de risque de cancer du sein postménopausique chez les acétylateurs lents, mais exercer un rôle protecteur chez les acétylateurs rapides, la différence étant liée au polymorphisme de la N-acétyltransférase 2⁴².

Dans une étude cas-témoins s'appuyant sur la *Nurses' Health Study* menée aux États-Unis, l'usage du tabac a été associé à un risque accru de cancer du sein chez les sujets possédant des variantes génotypiques du cytochrome P450 1A1, lequel influe sur l'activité de l'aryl-hydrocarbone-hydroxylase, ce qui indiquerait que l'usage du tabac pourrait jouer un rôle étiologique dans une population susceptible génétiquement⁴³.

Validité des tests de détection de la susceptibilité génétique

Comme c'est le cas avec d'autres épreuves de laboratoire, la capacité d'un test d'identifier correctement les sujets possédant une susceptibilité génétique (sa sensibilité) et les risques que les résultats du test soient positifs en l'absence d'une véritable susceptibilité génétique (taux de faux positifs, ou 1-spécificité) sont des paramètres importants. Ils ne peuvent être mesurés directement, vu que tous les sujets présentant une véritable susceptibilité génétique ne peuvent être identifiés, mais ils peuvent être présumés à partir d'études de couplage. Des tests plus simples d'utilisation courante peuvent être comparés avec des tests plus fouillés et détaillés (par exemple le séquençage de l'ADN) qui peuvent n'être utilisables que dans le cadre de recherches.

Pour le BRCA1, de nombreuses mutations spécifiques ont été déterminées⁴⁴; seul un dépistage fouillé et coûteux permettrait de déceler chacune d'entre elles et, dans une famille nouvellement étudiée, il existe de fortes

chances de découvrir une mutation non reconnue auparavant. On a découvert dans certaines familles des indications très fortes de liaison au BRCA1, mais sans mutation déterminée, ce qui laisse croire que d'autres mutations demeurent à découvrir⁹. De toute évidence, la sensibilité du dépistage du BRCA1 est loin d'être parfaite. Un résultat négatif est cliniquement utile dans une famille où une mutation précise du BRCA1 a été établie, car l'incapacité de déceler une mutation chez un individu peut être interprétée comme un résultat négatif valable. Le dépistage basé sur une population n'est réalisable que pour des mutations précises, par exemple la mutation 185delAG du BRCA1 qui est fréquente chez les Juifs ashkénazes²⁷.

Un test négatif pour un gène tel que le BRCA1 chez un sujet appartenant à une famille à haut risque pourrait être dû à plusieurs facteurs possibles : une mutation n'a pas été détectée parce que le test utilisé n'a pas décelé cette mutation particulière; un autre gène connu était responsable; un autre gène, à déterminer, était responsable; le risque familial était dû à des gènes multiples de faible pénétrance; le caractère «familial» était dû à des facteurs de risques environnementaux communs, ou au hasard; ou il s'agissait d'un cas isolé, en dépit de l'appartenance à une famille à haut risque⁹. Un résultat faussement positif peut également être obtenu, étant donné que les tests sophistiqués peuvent démontrer des mutations (c.-à-d. des différences par rapport à la séquence génique normale) qui peuvent être sans lien avec un risque accru et peu significatives.

Une étude des différents types de tests génétiques auxquels on pourrait avoir recours dépasse le cadre du présent examen. Une bonne part de la littérature s'appuie sur des études de grande qualité menées dans des centres de recherche et utilisant des méthodes optimales telles que l'électrophorèse de confirmation sur gel sensible et le séquençage de l'ADN. Des tests plus simples et moins coûteux, par exemple le test des protéines tronquées, déceleront la grande majorité des mutations, mais les risques de faux négatif doivent être pris en considération au moment d'interpréter les résultats.

Interventions pour les sujets à haut risque

Le dépistage de la susceptibilité génétique au cancer repose sur l'hypothèse (souvent implicite) suivante : chez les individus identifiés comme porteurs de mutations, les cancers prévisibles peuvent être prévenus, ou les risques de morbidité et de mortalité peuvent être réduits par un diagnostic précoce résultant d'une surveillance. Comme dans toutes les questions concernant le dépistage des maladies chroniques, il faut disposer de preuves objectives de grande qualité pour démontrer les avantages nets du mode de dépistage; les meilleures sources viennent des essais randomisés basés sur une population, puisque les études de surveillance sont souvent sujettes à divers biais statistiques. Il n'existe pas d'essai randomisé pour déterminer la valeur

du dépistage et d'une intervention visant précisément les personnes soumises à des tests de détection des marqueurs génétiques. Il y a lieu de se demander si les résultats des essais dans d'autres groupes, par exemple la population générale, peuvent être appliqués sans modification aux porteurs de mutations. Les essais, les études d'observation ainsi que la collecte systématique de données et le contrôle des résultats des interventions chez les porteurs de mutations constituent donc une priorité majeure.

Prise en charge clinique des porteurs du BRCA1 et du BRCA2 : surveillance du cancer du sein

Au nombre des modalités possibles de prise en charge clinique figurent le dépistage, la chirurgie préventive et la chimioprévention. Récemment (en 1997), le *Cancer Genetics Studies Consortium* (CGSC), un groupe multidisciplinaire aux États-Unis, a publié des déclarations ayant fait l'objet d'un consensus sur le traitement des porteurs de mutations des gènes BRCA⁴⁵. Le CGSC recommande un recours fréquent aux procédés de dépistage, dès le jeune âge, mais cette recommandation repose sur des preuves de classe 3 seulement (avis d'experts seulement) [tableau 3]. Comme il n'existe pas d'essai randomisé pour les

porteurs de gènes ou d'autres groupes à haut risque, ces recommandations s'appuient sur l'extrapolation des résultats obtenus dans la population générale et supposent qu'un niveau de preuve plus faible est acceptable pour les sujets à risque plus élevé.

Par exemple, l'auto-examen des seins (AES) est recommandé par le CGSC en dépit du fait que les preuves de ses avantages s'appuient sur des études sujettes à certains biais de sélection; les résultats d'un essai non randomisé en Grande-Bretagne et d'essais randomisés effectués en Russie et en Chine indiqueraient un avantage nul⁴⁶⁻⁴⁸. L'avantage apparent constaté dans les études d'observation s'expliquerait vraisemblablement par d'autres caractéristiques des femmes qui pratiquent l'AES plutôt que par l'examen lui-même, et tout avantage est susceptible d'être plus faible chez les femmes faisant l'objet d'autres contrôles étroits^{49,50}. Néanmoins, dans une étude cas-témoins faisant partie de l'essai randomisé canadien de dépistage du cancer du sein, on a établi une forte association entre le risque de cancer du sein fatal ou métastatique et la non-exécution d'éléments particuliers des méthodes d'auto-examen recommandées⁵¹.

TABLEAU 3

Recommandations en matière de surveillance et de prévention pour les porteurs de mutations du BRCA1 et BRCA2, d'après le Cancer Genetics Study Consortium (É.-U.)

Siège de cancer ciblé	Risques prévus à 70 ans (d'après les familles à cas multiples)	Intervention	Recommandation	Qualité des preuves	Avertissements signifiés
Sein	85 %	Auto-examen des seins (AES)	Informations en matière d'AES mensuel	3	Avantages non démontrés
		Examen clinique	Annuel ou 2 par an, à partir de 25-35 ans	3	Avantages non démontrés
		Mammographie	Annuel, à partir de 25-35 ans	3 (1 à l'âge de 50-69 ans)	Risques et avantages indéterminés avant 50 ans
		Mastectomie bilatérale préventive	Preuves insuffisantes pour recommandation pour ou contre	3	Efficacité douteuse; risques non entièrement éliminés
Ovaire	26-85 % (BRCA1) < 10 % (BRCA2)	Échographie transvaginale avec Doppler couleur et dosage du CA-125	Annuel ou 2 par an, à partir de 25-35 ans	3	Avantages non démontrés
		Ovariectomie bilatérale prophylactique	Preuves insuffisantes pour recommandation pour ou contre	3	Efficacité douteuse; risques non entièrement éliminés
Prostate	8 % (BRCA1)	Examen rectal, antigène prostatique spécifique	Informé au sujet du dépistage à partir de 50 ans	3	Avantages non démontrés
Côlon	6 % (BRCA1)	Sang occulte dans les selles	Annuel, à partir de 50 ans	1	Pertinence des données sur la population générale non concluante
		Sigmoïdoscopie à sonde flexible	À tous les 3 à 5 ans, à partir de 50 ans	2	

Comme la qualité de l'examen clinique des seins est susceptible de varier considérablement, il est également difficile d'évaluer l'apport propre d'un tel examen. Les données de quatre essais randomisés comparant l'examen clinique accompagné d'une mammographie à la seule mammographie ont mis en évidence des taux de détection supérieurs et une meilleure sensibilité en utilisant les deux méthodes, bien que la mammographie à elle seule ait donné de meilleurs résultats que le simple examen clinique⁵².

Le dépistage mammographique du cancer du sein constitue l'intervention proposée la mieux justifiée pour les porteurs des gènes BRCA, puisque de nombreux essais randomisés ont signalé une réduction de la mortalité chez les femmes dans la population générale de plus de 50 ans⁵³. Toutefois, l'intérêt des mammographies chez les femmes de moins de 50 ans demeure une question fortement débattue^{53,54}. À un plus jeune âge, la sensibilité est plus faible, les avantages en matière de mortalité apparaissant plus tard et étant moindres. Bien que quelques analyses récentes révèlent effectivement une réduction de la mortalité fort utile même à un âge plus jeune^{55,56}, cette baisse pourrait être en grande partie attribuable au dépistage effectué après l'âge de 50 ans^{54,57}. On ne dispose d'aucune preuve des effets de la mammographie chez les femmes de moins de 40 ans. Les femmes possédant une susceptibilité génétique pourraient être plus sensibles aux rayonnements de la mammographie, mais il y a peu de chances que l'effet soit important⁵⁸.

Résultats du dépistage mammographique chez les femmes à haut risque

Les effets des antécédents familiaux de cancer du sein sur les résultats du dépistage mammographique ont été évalués chez 31 814 femmes sans symptômes âgées de 30 ans ou plus qui avaient subi un premier examen de dépistage entre 1985 et 1992 à San Francisco⁵⁹. Le taux de faux positifs augmentait d'environ 10 % chez les femmes de moins de 50 ans ayant des antécédents familiaux, mais le taux de détection de cancer augmentait encore davantage, ce qui conférait au dépistage une valeur prédictive plus élevée pour les sujets ayant des antécédents familiaux (8,3 %) que pour les autres (3,9 %). Chez les femmes de plus de 50 ans, la valeur prédictive du dépistage était de 19,6 % pour celles qui avaient des antécédents familiaux et de 13,5 % pour les autres. La sensibilité du dépistage mammographique, évaluée d'après le nombre de cancers survenus dans un intervalle de 13 mois après un test négatif, était beaucoup moins élevée pour les femmes de moins de 50 ans ayant des antécédents familiaux (69 %) que pour les femmes sans antécédents (88 %)⁶⁰. Cet effet n'était pas lié à la densité mammaire. Les auteurs en ont conclu que ce phénomène était dû à une croissance accélérée des tumeurs chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, et ils ont recommandé un dépistage annuel pour ces femmes. Les antécédents

familiaux sont demeurés sans effet chez les femmes de plus de 50 ans, la sensibilité étant de 95 % pour celles qui avaient des antécédents familiaux et de 93 % dans le cas contraire.

Surveillance d'autres cancers chez les porteurs de BRCA

Dans les cas de cancers de l'ovaire, il n'existe aucune preuve suffisante des avantages d'une technique de dépistage en particulier, bien que des essais soient en cours dans la population générale⁶¹⁻⁶³. Le CGSC recommande une échographie avec Doppler couleur et dépistage du CA-125 à tous les douze ou six mois à l'âge de 25 ou 35 ans, ici encore uniquement d'après l'avis d'experts⁴⁵.

Les porteurs de BRCA semblent courir un risque modérément accru de cancers de la prostate ou du côlon (voir plus haut). Pour ce qui est du cancer de la prostate, le CGSC recommande uniquement d'informer les patients au sujet des options à envisager, vu l'absence de données sur les avantages du dépistage de cette maladie⁶⁴⁻⁶⁶. La recommandation touchant le cancer du côlon est la même que celle qui s'adresse à la population générale⁶⁷ : une recherche annuelle du sang occulte dans les selles et une sigmoïdoscopie à sonde flexible tous les 3 à 5 ans à partir de l'âge de 50 ans, cette recommandation s'appuyant sur les résultats d'essais randomisés⁶⁸⁻⁷⁰ et d'études cas-témoins^{71,72}.

Chirurgie préventive

Pour les sujets à très haut risque de cancer, la chirurgie préventive permettra d'enlever l'organe cible de manière à prévenir l'apparition du cancer. Une telle opération est aussi (et parfois plus) importante que celle qui est nécessaire pour traiter un cancer éventuel, et elle sera pratiquée bien des années plus tôt. Comme bon nombre des porteurs de mutations échapperont à la maladie ou mourront d'autres causes, certaines opérations préventives s'avéreront inutiles. Qui plus est, étant donné qu'on ne peut enlever tous les tissus intéressés et comme les risques de plusieurs cancers peuvent être accrus chez les porteurs de mutations, la protection apportée par la chirurgie ne sera que partielle.

Le CGSC ne fait aucune recommandation pour ou contre la mastectomie prophylactique ou l'ablation des ovaires. On a observé des cancers du sein chez des femmes qui avaient subi une mastectomie préventive; en effet, il peut toujours y avoir du tissu mammaire résiduel, et le tissu mammaire peut aussi être présent dans d'autres sites⁷³⁻⁷⁵.

Une conférence de concertation des *National Institutes of Health* (NIH)⁶⁵ a recommandé de proposer aux femmes dont deux parentes ou plus avaient souffert d'un cancer de l'ovaire, une ovariectomie à la fin de leur période fertile ou à l'âge de 35 ans. L'ovariectomie protégera contre le cancer de l'ovaire et pourra également diminuer les risques de cancer du sein.

Toutefois, ces avantages doivent être comparés aux inconvénients que comportent une ménopause chirurgicale précoce, aux risques probablement accrus d'ostéoporose et de maladie cardio-vasculaire et aux effets de toute hormonothérapie utilisée.

Schrag et coll.⁷⁶ ont fait état d'une analyse de décision en chaîne de la mastectomie et de l'ovariectomie chez les porteurs de mutations. Ils ont utilisé trois niveaux de risque de cancer (pénétrance) : les risques fondés sur les analyses factorielles des familles à haut risque étaient les plus élevés^{5,14}, les autres étant les risques estimés et la limite de confiance à 95 % plus faible rapportée par Struwing et coll.¹⁶. L'analyse de Schrag se fondait sur l'hypothèse d'une réduction de 85 % des risques de cancer du sein à la suite d'une mastectomie prophylactique et d'une réduction de 50 % des risques de cancer de l'ovaire après une ovariectomie. Ils ont supposé que ces interventions n'avaient aucun effet sur des pathologies autres que le cancer telles qu'une cardiopathie et que l'hormonothérapie substitutive n'avait pas non plus d'effet.

Les principaux résultats de l'analyse de Schrag⁷⁶ établissent que le gain sur le plan de l'espérance de vie résultant d'une mastectomie prophylactique chez les porteuses de mutations est important si l'opération a lieu avant l'âge de 40 ans et que l'ovariectomie peut être retardée sans danger accru jusqu'à cet âge. Les bienfaits estimés dans le cas d'une porteuse de mutation âgée de 35 ans sont comparables aux avantages d'une réduction de l'hypercholestérolémie et sont supérieurs à ceux associés à l'abandon de l'usage du tabac ou aux avantages d'une chimiothérapie adjuvante après un diagnostic de cancer du sein. Toutefois, cette analyse de décision n'a pas tenu compte de la qualité de vie. Dans une analyse de décision intégrant des mesures d'utilité des années-personnes sans invalidité et utilisant des méthodes du *time trade-off*⁷⁷, on a pu démontrer que la chirurgie préventive était avantageuse comparativement à la surveillance pour ce qui était des années de vie sauvées, mais non pour les années sans invalidité.

La chimioprévention : le tamoxifène

Une autre option pour les femmes à haut risque est la prévention du cancer du sein à l'aide d'interventions hormonales ou autres. Le tamoxifène, un anti-œstrogénique, a semblé réduire le risque de cancer du sein de 49 % dans un essai randomisé comportant un suivi de femmes à haut risque de cancer du sein pendant 69 mois et adoptant les critères suivants : âge supérieur à 60 ans, âge entre 35 et 59 ans avec risque élevé suivant le modèle de prédiction de Gail et coll.⁷⁸ ou antécédents de carcinome lobulaire in situ. Toutes les réductions ont été observées dans le cas de tumeurs possédant des récepteurs d'œstrogènes. Ces femmes n'ont montré aucun changement relativement à l'incidence de la cardiopathie ischémique, mais on a observé une hausse de l'incidence du cancer endométrial⁷⁹. Cette étude, le *US National Surgical Adjuvant Breast and Bowel*

Project (NSABBP), a donc pris fin au début d'avril 1998; les effets du tamoxifène sur la mortalité ne pourront pas ainsi être évalués.

Toutefois, deux essais, l'un en Grande-Bretagne et l'autre en Italie, du tamoxifène chez des femmes à haut risque n'ont ni l'un ni l'autre montré une quelconque réduction de l'incidence du cancer du sein^{80,81}. Ces études européennes étaient cependant de moindre envergure et l'étude italienne a connu des problèmes d'observance; par conséquent, un plus long suivi pour recueillir des données sur la mortalité s'impose⁸². Le tamoxifène a été approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) des États-Unis pour la réduction de l'incidence à court terme du cancer du sein chez les femmes à haut risque, mais la FDA n'a pas approuvé une mise en marché plus vaste à des fins de prévention du cancer du sein⁸³. Bien qu'on ait examiné divers autres agents chimioprophylactiques pour les cancers du sein et autres, on ne dispose pas pour l'instant de résultats d'essais randomisés comparables pour aucun d'entre eux⁸⁴.

Pronostic du cancer chez les porteurs de mutations

Une étude menée à Seattle a mis en évidence de meilleurs taux de survie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein âgées de 21 à 45 ans comptant un cas parmi leurs parentes du premier degré, comparativement à des femmes n'ayant pas d'antécédents familiaux, après correction pour tenir compte du stade de la maladie, des antécédents mammographiques et d'autres importants facteurs de confusion⁸⁵. Dans une petite étude menée en Écosse, 35 patientes atteintes de cancer du sein possédant le gène BRCA1 ont connu des taux de survie supérieurs aux attentes⁸⁶. Toutefois, d'autres études ont fait état de pronostics comparables ou plus péjoratifs chez les porteuses de mutations^{34,87}. Une étude canadienne menée auprès de 117 femmes juives ashkénazes ayant eu un cancer du sein avant l'âge de 65 ans (dont 10 % possédaient des mutations du BRCA1)³⁰ et une série de patientes atteintes du cancer du sein âgées de moins de 36 ans en France (dont 15 étaient porteuses du BRCA1)⁸⁸ ont toutes deux montré que le pronostic était plus péjoratif chez les porteuses de BRCA1. La pathologie du cancer du sein, évaluée dans une large série par l'IBCLC, diffère à plusieurs égards chez les porteuses de BRCA1 et de BRCA2⁸⁹, bien que l'effet pronostique global de ces différences demeure mal connu. Dans une petite série de femmes juives ashkénazes, les porteuses de BRCA1 étaient moins souvent porteuses de tumeurs RE⁺ et présentaient un grade nucléaire plus élevé, ce qui laisse craindre un pronostic moins favorable⁹⁰.

Discussion

Les études récentes basées sur une population indiquent que les risques de cancer chez les porteurs de mutations génétiques sont substantiellement moins

élevés que le laissaient croire des études plus anciennes basées sur certaines familles à cas multiples. La fréquence des mutations dans une série de patients atteints de cancer est également plus faible dans les études plus récentes basées sur une population. Il faut de nouvelles données empiriques sur les risques chez les porteurs qui échapperont aux biais statistiques des recherches menées auprès de familles à cas multiples choisies. On a également besoin d'informations sur les résultats des tests, vu le nombre croissant de tests et les modifications des critères d'aiguillage en la matière. Les aspects techniques du dépistage génétique évoluent rapidement. Par conséquent, la sensibilité des tests acceptables pour le dépistage systématique par rapport à celle des procédés optimaux, doit être évaluée dans la pratique courante. En outre, les répercussions des tests pour ce qui est des mutations nouvellement confirmées de gènes connus et des marqueurs génétiques récemment découverts devront faire l'objet d'une évaluation continue.

Les lignes directrices touchant la prise en charge clinique des porteurs de mutations s'appuient en grande mesure sur des estimations des risques plus anciennes, lesquelles sont susceptibles d'être trop élevées. Aucune des interventions recommandées auprès des porteurs de mutations ne s'appuie sur des résultats d'essais randomisés, contrairement à ce qu'on estime habituellement essentiel, ou du moins hautement souhaitable, pour justifier des interventions auprès de la population générale ou en thérapie individuelle⁹¹. En fait, en ce qui a trait à plusieurs des recommandations du CGSC, les données les plus fiables montrent qu'il est peu probable que des groupes dans la population générale en tirent un avantage net. Les recommandations du CGSC sont faites en fonction de ce qui est indiqué «dans le meilleur des cas» : on présume que, même si les preuves des avantages sont faibles, le recours à tous ces modes est justifié pour les femmes à haut risque. Si un mode de dépistage est efficace, le rapport net entre les avantages et les torts sera plus élevé chez les sujets à haut risque; toutefois, s'il est inefficace, les risques tant de faux positifs que de faux négatifs sera plus élevé chez les patients à haut risque que dans la population générale.

Le rapport du CGSC ne comprend aucune analyse de la forte probabilité des faux positifs résultant de l'utilisation simultanée de toutes les méthodes de dépistage ni des séquelles à la fois physiques et psychologiques éventuelles. Or, il se peut que le fait d'apprendre qu'elle est à haut risque engendre chez une personne des inquiétudes telles que des examens plus poussés et des résultats faussement positifs ne pourront les accroître; des examens supplémentaires de ces aspects s'imposent cependant. Bien sûr, il est essentiel de prendre en considération toute recommandation, surtout en ce qui a trait à un juste consentement éclairé. L'incertitude au sujet des avantages de la surveillance semble susciter relativement peu d'intérêt dans la

littérature sur le dépistage génétique. Les directives actuelles en matière de prise en charge accordent peu d'attention aux évaluations des coûts et coûts-avantages ou aux questions touchant la qualité de vie.

Remerciements

Ce document s'appuie sur un rapport d'abord rédigé par le Bureau du cancer, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, en vertu du contrat 502-8082 et du projet 502-0205.

Nous tenons à remercier Don Wigle, Christina Mills et Janet Beauvais du Laboratoire de lutte contre la maladie; Ian McDowell, Fay Draper et Mariella Pica de l'Université d'Ottawa; Richard Gallagher, Ivo Olivotto, Karen Panabaker et Mary McCullum de la British Columbia Cancer Agency; Jean-François Boivin et Renaldo Battista de l'Université McGill; Nancy Quattrocchi et Hussein Noorani de l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; et Steven Narod de l'Université de Toronto, pour des échanges stimulants et leur aide pratique dans la rédaction de ce rapport. Nous remercions également chacun de nos correcteurs.

Références

1. Elwood JM. Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada. Deuxième partie : sélection en vue d'un dépistage et effets. *Maladies chroniques au Canada* 1999;20(1):17-24.
2. Elwood JM. Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada. Troisième partie : un modèle des besoins et de la demande potentiels. *Maladies chroniques au Canada* 1999;20(1):25-30.
3. Hall JM, Lee MK, Morrow J, et al. Linkage analysis of early onset breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-9.
4. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991;338:82-3.
5. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457-62.
6. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
7. Cannon-Albright LA, Skolnick MH. The genetics of familial breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:1-5.
8. Holt JT, Thompson ME, Szabo C, et al. Growth retardation and tumour inhibition by BRCA1. *Nat Genet* 1996;12:298-302.
9. Greene MH. Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1997;72:54-65.
10. Holt JT. Breast cancer genes: therapeutic strategies. *Ann N Y Acad Sci* 1997;833:34-41.
11. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.
12. Phelan CM, Lancaster JM, Tonin P, et al. Mutation analysis of the BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13:120-2.
13. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Golgar DE, Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994;343:692-5.

14. Easton DF, Ford D, Bishop DT, Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA-1 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995;56:265–71.
15. Easton DF, Steele L, Fields P, et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet* 1997;61:120–8.
16. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401–8.
17. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP, Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52:678–701.
18. Easton D, Ford D, Peto J. Inherited susceptibility to breast cancer. *Cancer Surv* 1993;18:95–113.
19. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study. *Am J Hum Genet* 1991;48:232–41.
20. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1409–15.
21. Shattuck-Evans D, Oliphant A, McClure M, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997;278:1242–50.
22. Krainer M, Silva-Arrieta S, FitzGerald MG, et al. Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1416–21.
23. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13:123–5.
24. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Daling JR, Ostrander EA. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:137–42.
25. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population. *JAMA* 1998;279:922–9.
26. Eeles R. Testing for the breast cancer predisposition gene, BRCA1. Documenting the outcome in gene carriers is essential. *BMJ* 1996;313:572–3.
27. Bryant H. Genetic screening for breast cancer in Ashkenazi women. *Lancet* 1996;347:1638–9.
28. Szabo CI, King M. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997;60:1013–20.
29. Simard J, Tonin P, Durocher F, et al. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nat Genet* 1994;8:392–8.
30. Wong N, Brunet J, Narod SA, et al. Germ-line BRCA1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenazi Jewish women with breast cancer [résumé]. Terry Fox Workshop on Cancer Genetics (Collaboration canadienne sur la génétique du cancer); 1997 mai 31–juin 1; Toronto (Ont.).
31. Tonin PN, Mes-Masson A, Provencher D. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 hereditary breast-ovarian cancer families of French-Canadian descent [résumé]. Terry Fox Workshop on Cancer Genetics (Collaboration canadienne sur la génétique du cancer); 1997 mai 31–juin 1; Toronto (Ont.).
32. Inoue R, Fukutomi T, Ushijima T, et al. Germline mutation of BRCA1 in Japanese breast cancer families. *Cancer Res* 1995;55:3521–4.
33. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996;13:117–9.
34. Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: penetrating the clinical arena. *Lancet* 1998;352:1325–6.
35. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer susceptibility genes? *Am J Hum Genet* 1997;60:486–95.
36. Malkin D, Li FP, Strong LC. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1997;250:1233–8.
37. Easton DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994;55:S177–82.
38. Swift M, Reitnauer PJ, Morrell D, Chase CL. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987;316:1289–94.
39. Swift M, Morrell D, Cromartie E, et al. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325:1831–6.
40. Newman B, Millikan RC, King M. Genetic epidemiology of breast and ovarian cancers. *Epidemiol Rev* 1997;19:69–79.
41. Brunet J, Ghadirian P, Rebbeck TR, et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:761–6.
42. Ambrosone CB, Freudenheim L, Graham S, et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA* 1996;276:1494–501.
43. Ishibe N, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Cigarette smoking, cytochrome P450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *Cancer Res* 1998;58:667–71.
44. Couch FJ, Weber BL. Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene. *Hum Mutat* 1996;8:8–18.
45. Burke W, Daly M, Garber J, et al., for the Cancer Genetics Studies Consortium. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer 2. BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997;277:997–1003.
46. Austoker J. Screening and self-examination for breast cancer. *BMJ* 1994;309:168–74.
47. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, et al. The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol* 1992;8:498–502.
48. Baines CJ. Reflections on breast self-examination. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:339–40.
49. Hill D, White V, Jolley D, Mapperson K. Self examination of the breast: is it beneficial? Meta-analysis of studies investigating breast self-examination and extent of disease in patients with breast cancer. *BMJ* 1988;297:271–5.
50. Cole P, Austin H. Breast self-examination: an adjuvant to early cancer detection. *Am J Public Health* 1981;71:572–4.
51. Harvey BJ, Miller AB, Baines CJ, Corey PN. Effect of breast self-examination on the risk of death from breast cancer. *Can Med Assoc J* 1997;157:1205–12.

52. Baines CJ, Miller AB. Mammography versus clinical examination of the breasts. *Monogr Natl Cancer Inst* 1997;22:125-9.
53. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International workshop on screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1644-56.
54. Ferguson JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: breast cancer screening for women ages 40-49, January 21-23, 1997. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1015-25.
55. Bjurstam N, Björneld L, Duffy SW, et al. The Gothenberg Breast Screening Trial: First results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997;80:2091-9.
56. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995;75:1619-26.
57. de Koning HJ, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PMM, van der Maas PJ. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1217-23.
58. Chakraborty R, Little MP, Sankaranarayanan K. Cancer predisposition, radiosensitivity and the risk of radiation-induced cancers. IV. Prediction of risks in relatives of cancer-predisposed individuals. *Radiat Res* 1998;149:493-507.
59. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Eaton A, Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA* 1993;270:2444-50.
60. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996;276:33-8.
61. American College of Physicians. Screening for ovarian cancer: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 1995;121:141-2.
62. Gallion HH, Park R. Developing intervention/prevention strategies for individuals at high risk of developing hereditary ovarian cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1995;17:103-6.
63. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. Ovarian cancer: screening, treatment and follow up. *JAMA* 1995;273:491-7.
64. The prostate question, unanswered still [editorial]. *Lancet* 1997;349:443.
65. Fintor L, Hall I. Prostate cancer meeting confronts controversies. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1743-4.
66. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-8.
67. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
68. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
69. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
70. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
71. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7.
72. Selby JV, Friedman GD, Newcomb PA, Weiss NS. Re: Case-control studies of colorectal cancer mortality: is the case made for screening sigmoidoscopy? *J Natl Cancer Inst* 1993;85:503-4.
73. Stefanek ME. Bilateral prophylactic mastectomy: issues and concerns. *J Natl Cancer Inst* 1995;17:37-42.
74. Eldar S, Meguid MM, Beatty JD. Cancer of the breast after prophylactic subcutaneous mastectomy. *Am J Surg* 1984;148:692-3.
75. Goodnight JE Jr, Quagliana JM, Morton DL. Failure of subcutaneous mastectomy to prevent the development of breast cancer. *J Surg Oncol* 1984;26:198-201.
76. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis—effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997;336:1465-71.
77. Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive and BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol* 1998;16:979-85.
78. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
79. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
80. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
81. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998;352:93-7.
82. Pritchard KI. Is tamoxifen effective in prevention of breast cancer [commentaire]? *Lancet* 1998;352:80-1.
83. Ault A. Tamoxifen prevention claim will not be allowed in USA [nouvelles]. *Lancet* 1998;352:883.
84. Greenwald P, Kelloff G, Burch-Whitman C, Kramer BS. Chemoprevention. *CA Cancer J Clin* 1995;45:31-49.
85. Malone KE, Daling JR, Weiss NS, McKnight B, White E, Voigt LF. Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1996;78:1417-25.
86. Porter DE, Cohen BB, Wallace MR, et al. Breast cancer incidence, penetrance and survival in probable carriers of BRCA1 gene mutation in families linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21. *Br J Surg* 1994;81:1512-5.
87. Johannsson OT, Ranstam J, Borg A, Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998;16:397-404.
88. Ansquer Y, Gautier C, Fourquet A, Asselain B, Stoppa-Lyonnet D. Survival in early-onset BRCA1 breast-cancer patients. *Lancet* 1998;352:541.

89. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505–10.
90. Karp SE, Tonin PN, Begin LR, et al. Influence of BRCA1 mutations on nuclear grade and estrogen receptor status of breast carcinoma in Ashkenazi Jewish women. *Cancer* 1997;80:435–41.
91. Kramer BS, Screening Editorial Board of the Physician Data Query. NCI state of the art statements on cancer screening. Dans: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, rédacteurs. *Cancer Prevention and Control*. New York: Marcel Dekker, 1995:719–22. ○

Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada

Deuxième partie : Sélection en vue d'un dépistage et effets

J. Mark Elwood

Résumé

Les critères établis par les services cliniques en matière d'aiguillage vers les services de counselling et de dépistage génétique peuvent varier et sont souvent arbitraires. Il existe des données empiriques et des modèles informatiques pour évaluer la probabilité qu'une personne soit porteuse d'une mutation, d'après ses antécédents familiaux et personnels. Des études montrent qu'une forte proportion des femmes à risque de cancer et des femmes dans la population générale désirent subir un test, mais ce désir peut découler de perceptions exagérées du risque personnel et d'une mauvaise compréhension des tests utilisés et de leurs implications. Une forte proportion des femmes ayant des antécédents familiaux se font une idée gravement exagérée de leur propre risque, et même un counselling professionnel y changera peu de chose. Une telle perception des risques peut entraîner des troubles psychologiques et réduire en fait la participation aux programmes de dépistage. Le counselling, tout en améliorant la compréhension d'une situation, peut néanmoins avoir peu d'impact sur un désir préalable de subir un test. L'intérêt manifesté pour les tests est lié au désir d'évaluer les risques chez les enfants et on peut citer entre autres conséquences, un danger de discrimination en matière d'assurance-maladie. Le dépistage peut entraîner une diminution des perturbations psychologiques chez les femmes qui apprennent qu'elles ne sont pas porteuses, mais peu de changement chez celles qui le sont; par ailleurs, la réticence à subir un test peut être liée à un trouble psychologique. Les effets de la publicité concernant le dépistage génétique sur les perceptions des risques et sur les perturbations psychologiques, et les répercussions subséquentes du counselling et d'une intervention sont toutes des questions qui méritent d'être approfondies.

Mots clés : attitude envers la santé; counselling génétique; dépistage génétique; prise de décisions; risque; tumeurs de l'ovaire; tumeurs du sein

Introduction

Le présent rapport est le deuxième d'une série de trois documents; les méthodes sont décrites dans le premier^{1,2}. L'utilisation de marqueurs génétiques pour identifier les familles et les individus à haut risque de cancer du sein soulève de nombreuses questions d'ordre scientifique, éthique et économique³⁻⁵. Il est largement reconnu que les familles ayant des antécédents indiquant une mutation du BRCA1 ou du BRCA2 devraient être évaluées dans le cadre d'un protocole de recherche et encouragées à participer à des essais d'intervention et de prévention⁶⁻⁸.

Les tests de susceptibilité génétique comportent de nombreuses limites. La confirmation d'un état de porteur peut entraîner des troubles psychosociaux et une détérioration des relations familiales. La sensibilité et la spécificité du dépistage génétique sont limitées⁹. Un résultat négatif peut être dû aux limites du test, et un résultat positif peut être attribuable à une variation de la structure d'un gène qui n'augmente en rien les risques de maladie. L'existence de nombreux gènes et mutations présentant un intérêt clinique qui ont un retentissement variable sur le risque, la difficulté à interpréter les résultats dans des familles peu nombreuses, les problèmes de communication au moment de faire connaître les résultats, l'incertitude des avantages de la

Références de l'auteur

J. Mark Elwood, Department of Preventive and Social Medicine, University of Otago, PO Box 913, Dunedin, New Zealand; Télécopieur : 64-3-4797164; Courriel : melwood@gandalf.otago.ac.nz

plupart des modes de prise en charge, les coûts des tests, du counselling et du suivi ainsi que les répercussions éventuelles en matière d'assurance et d'emploi sont tous des éléments qui doivent être soigneusement pesés.

Critères de sélection pour le dépistage génétique

La plupart des cliniques ont défini des critères touchant le dépistage génétique, lesquels se fondent, de façon explicite ou non, sur la probabilité a priori qu'une mutation génétique pourra être déterminée¹⁰. Ainsi, les sujets provenant de familles qui comptent de nombreux cas de cancer, des cancers de survenue précoce ou des combinaisons de cancers, par exemple des cancers du sein et de l'ovaire, seront vraisemblablement admissibles. Il existe de nombreuses estimations de la probabilité de découvrir une mutation digne d'intérêt en présence de certains antécédents personnels et familiaux^{9,11-14}. De nombreuses autorités ont suggéré un seuil de probabilité a priori de 10 %; autrement dit, pour les gènes BRCA, on effectuerait un test de dépistage dans les familles comptant deux cas de cancer du sein ou plus survenus avant l'âge de 50 ans ou deux cas ou plus de cancer de l'ovaire avant l'âge de 60 ans; un seuil de 50 % n'inclurait que les familles comptant au moins quatre cas de cancer du sein et un cas de cancer de l'ovaire¹⁵. Ces estimations servent à la sélection en vue d'un dépistage génétique à partir d'un groupe déjà choisi, c'est-à-dire les personnes qui ont cherché à obtenir du counselling et une évaluation en raison de leurs antécédents familiaux ou personnels. Les critères touchant ce premier niveau de consultation dans la population générale doivent également être examinés.

Modèles informatiques des probabilités a priori

On a élaboré de nombreux modèles pour évaluer les probabilités a priori qu'une personne soit porteuse d'un gène BRCA, la plupart d'entre eux utilisant le théorème de Bayes. La logique sous-tendant un modèle qui a été bien décrit sera donnée ici en exemple. Berry et coll.¹⁶ ont calculé les rapports de probabilité qu'une personne soit porteuse du BRCA1 en s'appuyant sur les antécédents familiaux observés. Pour des antécédents familiaux donnés H, la probabilité d'être porteur du gène, P(M|H), est exprimée par $P(M|H) = LR/(LR + O)$, où LR est le rapport de probabilité basé sur les antécédents familiaux et O désigne les chances a priori de n'être pas porteur.

Si la prévalence du portage est 0,0012¹⁷, O correspond à $(1-0,0012)/0,0012 = 832$. La valeur LR est établie d'après les données sur les risques de cancer observés avec et sans le gène. Pour un sujet ayant un cancer du sein à l'âge x, LR désigne le rapport entre le risque cumulé de cancer du sein à l'âge x chez les porteurs du BRCA1 et le risque dans la population générale. Pour un sujet non touché, LR désigne le rapport des probabilités de n'être pas touché (1 - risque cumulé) chez les porteurs du gène et dans la population générale.

Ces rapports peuvent être établis suivant un éventail d'antécédents personnels et familiaux, et la probabilité d'être porteur du gène BRCA1 peut être calculée. Si un test génétique est effectué, les probabilités d'être porteur du gène sont alors évaluées de nouveau, en tenant compte de la sensibilité et de la spécificité du test. Ce modèle a été élargi de manière à inclure le BRCA2 et il est utilisé dans un essai randomisé afin de comparer l'utilité de ses résultats avec celle de la documentation imprimée traditionnelle en counselling¹⁸.

Il existe également d'autres modèles de prédiction¹⁹. Ces probabilités a priori dépendent des données provenant des familles à cas multiples; ainsi qu'il a été mentionné dans la première partie¹. Les estimations de la pénétrance fondées sur des séries représentatives de cas dans la population sont considérablement plus faibles, ce dont les futurs modèles devront tenir compte.

Intérêt du dépistage génétique dans divers groupes

Parents de patients cancéreux

Dans une enquête téléphonique menée aux États-Unis auprès de femmes qui étaient des parentes de premier degré non touchées de patientes ayant eu des cancers du sein ou de l'ovaire²⁰, 75 % des répondantes ont déclaré qu'elles voudraient «certainement subir un test» et 20 % ont répondu qu'elles voudraient «probablement subir un test» après avoir reçu des informations sur le gène BRCA1. L'intérêt manifesté pour le test était directement lié aux risques perçus. Les femmes ne comprenaient pas qu'un test négatif n'excluait pas la possibilité d'être à haut risque, même si on leur avait dit que seulement 5 % de tous les cancers du sein et de l'ovaire étaient liés au gène BRCA1. Ces auteurs ont ajouté des commentaires sur les obstacles à un consentement éclairé acceptable : la plupart des personnes surestiment leur risque personnel d'être victimes d'événements graves tels qu'un cancer, ont du mal à prendre une décision fondée sur des probabilités et peuvent être incapables de comprendre les informations qu'elles reçoivent en raison du stress ou de l'inquiétude.

Dans une étude semblable menée auprès de 105 femmes âgées de 30 à 75 ans et qui étaient des parentes de premier degré non touchées de patientes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire, de Silva et coll.²¹ ont montré que 91 % des répondantes désiraient subir un test. La principale raison invoquée était l'évaluation des risques courus par leurs enfants. La plupart des femmes estimaient qu'à la suite d'un résultat positif, elles seraient plus inquiètes et déprimées et que leur qualité de vie en souffrirait, et 72 % des femmes ont avoué qu'un résultat négatif ne mettrait pas fin à leurs inquiétudes. Une autre étude menée auprès de 238 femmes ayant une parente de premier degré atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire a porté essentiellement sur les questions touchant le consentement : seulement 57 % des répondantes estimaient qu'un consentement écrit était

nécessaire pour que les résultats soient communiqués à la famille immédiate, mais la plupart (87 %) étaient d'avis qu'un consentement écrit était nécessaire pour la communication des résultats à des assureurs ou employeurs²². Lerman et coll.²³ ont résumé la situation en concluant que plus de 90 % des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire désirent subir un test, mais que cet intérêt est lié à un sentiment gravement exagéré de courir un risque personnel, à des inquiétudes accrues concernant le cancer du sein et à une mauvaise compréhension des avantages, limites et risques du dépistage génétique.

Population générale

Tambor et coll.²⁴ ont mené une étude par entrevue téléphonique auprès de 473 femmes âgées de plus de 50 ans dans une HMO aux États-Unis en 1994-1995; le taux de réponse a été de 53 %. Au total, 10 % de ces femmes avaient une mère ou une sœur qui avait eu un cancer du sein, 51 % d'entre elles avaient entendu parler du gène du cancer du sein et 69 % étaient intéressées à subir un test — cet intérêt étant plus marqué chez les femmes plus jeunes, blanches, plus instruites, plus aisées et partisans de la mammographie. Toutefois, l'enquête ne comprenait aucune question sur les avantages présumés du test ou sur les interventions qui en résulteraient. D'autres études plus anciennes utilisant des échantillons de la population générale ont également évalué les degrés d'intérêt à plus de 80 % pour le dépistage de la susceptibilité génétique au cancer du sein²⁵ ou du côlon^{26,27}.

Rapport entre l'intérêt pour le dépistage et la participation

Un degré élevé d'intérêt pour le dépistage ne signifie nullement, bien sûr, que la demande sera du même ordre dans les faits. Dans une étude citée plus haut²³, 50 % des parentes de premier degré de patientes ayant eu un cancer du sein ont subi un prélèvement sanguin en vue d'un dépistage; pourtant, 80 % d'entre elles avaient indiqué au moment de l'enquête qu'elles désiraient subir un test. L'expérience dans le cas de la maladie de Huntington (une situation plus complexe, vu qu'aucune mesure préventive n'est possible) montre que même si plus de 60 % des parents avaient exprimé un intérêt pour un test, moins de 15 % d'entre eux ont effectivement subi un test par la suite²⁸.

Perception du risque et effets du counselling et du dépistage génétique

Perception du risque

La compréhension du risque personnel est une question complexe, et certains problèmes majeurs surgissent lorsque des personnes doivent prendre des décisions importantes qui reposent sur leur compréhension du risque auquel elles sont exposées. Par exemple, on a souligné qu'une femme à qui l'on apprend que son risque de cancer du sein est de 25 % peut penser

que le risque réel est moindre si sa sœur a reçu un tel diagnostic, estimant que la «malchanceuse» a été sa sœur²⁹. La plupart des centres de dépistage mettent l'accent sur le besoin de renseignements préalables sur les limites des tests de même que sur les avantages potentiels du dépistage et sur la nécessité d'un consentement éclairé acceptable. Le contenu et le mode de présentation des formulaires de consentement varient énormément³⁰.

De nombreuses études excellentes, y compris des essais randomisés, ont été effectuées aux États-Unis, évaluant le counselling individuel très intensif par des experts (voir plus loin). Il faut également étudier les méthodes moins intensives et moins directes de communication d'information, par exemple par la poste ou au téléphone ou par l'intermédiaire des médecins de famille. On dispose de peu de données permettant de déterminer si les craintes des sujets inquiets qui ne satisfont pas aux critères d'aiguillage reçoivent une attention satisfaisante. Les aspects sociocomportementaux soulevés par le counselling génétique et le dépistage génétique ont été étudiés dans un contexte canadien³¹, et un rapport sur la transmission des risques relativement au cancer familial a été publié en Colombie-Britannique³².

La façon dont des femmes perçoivent leur risque de cancer du sein peut être fort éloignée de la réalité. Aux États-Unis, une étude menée auprès de 145 femmes âgées de 40 à 50 ans n'ayant aucun antécédent personnel de cancer du sein a comparé les évaluations par les répondantes de leur risque de cancer du sein sur 10 ans avec le risque calculé selon le modèle de prédiction élaboré par Gail et coll.³³ Les répondantes ont surévalué leur risque de décès à la suite d'un cancer du sein d'au moins 20 fois et ont grandement surévalué la réduction du risque apportée par le dépistage³⁴. Dans une autre étude menée auprès de femmes identifiées comme parentes de premier degré de patientes touchées par le cancer du sein, plus de 75 % des femmes âgées de moins de 30 ans s'estimaient prédisposées au cancer du sein et un tiers des femmes de tout âge éprouaient des inquiétudes au sujet du cancer du sein telles que leur fonctionnement quotidien en souffrait. Bien que la moitié des femmes de 35 à 39 ans eussent subi une mammographie au cours de l'année précédente, la détresse psychologique a été associée à une réduction du recours à la mammographie et à une utilisation soit trop peu fréquente, soit excessive de l'auto-examen des seins³⁵.

Dans une autre étude américaine, 75 % des femmes ayant une parente de premier degré touchée croyaient que leur risque de cancer du sein était «plus élevé ou beaucoup plus élevé» que chez les autres femmes, alors que 25 % d'entre elles estimaient que leur risque était le même ou plus faible que chez les femmes en général. Une sensibilisation accrue au risque de cancer du sein était associée à un niveau de scolarité plus élevé³⁶. Dans

une étude évaluant le counselling relatif au risque de cancer du sein destiné aux femmes à haut risque, les femmes les plus susceptibles de participer étaient les femmes âgées de 40 à 49 ans, les femmes plus scolarisées, les femmes mariées et celles qui percevaient leur risque comme étant élevé et qui s'en inquiétaient. Les facteurs influant sur la participation différaient entre les femmes selon le niveau de scolarité, et les auteurs recommandaient que les stratégies de recrutement soient adaptées au niveau de scolarité des femmes³⁷.

Dans une autre étude menée aux États-Unis auprès de 672 jumelles de femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein³⁸, dont l'âge moyen était de 63 ans, 35 % des répondantes estimaient que leur risque d'avoir un cancer du sein à un certain moment de leur vie était le même que chez les autres femmes, 10 % le croyaient moindre, 51 % pensaient qu'il était légèrement ou beaucoup plus élevé et 4 % jugeaient qu'un cancer du sein était «presque inévitable».

Effets du counselling sur la perception du risque et le comportement

Des études ont montré que les femmes dont une sœur ou la mère avait souffert du cancer du sein et qui manifestaient une inquiétude accrue étaient *moins* nombreuses à participer au dépistage, tant aux États-Unis qu'au Royaume-Uni^{29,35,39}. Une étude a montré que 27 % de ces femmes manifestaient un niveau de détresse psychologique justifiant un counselling⁴⁰. Les mêmes auteurs⁴¹ ont établi que les obstacles au dépistage étaient notamment le manque d'information, des croyances erronées au sujet du cancer du sein et, surtout, l'inquiétude et le stress émotionnel. Ils ont recommandé la création de services de counselling permettant de surmonter de tels obstacles, et ont fait état dans une petite étude pilote de résultats encourageants touchant la réduction du risque perçu et l'augmentation de l'observance des recommandations en matière de dépistage; un essai randomisé est en préparation.

Lerman et coll.⁴² ont effectué un essai randomisé de counselling psychologique chez des patientes à haut risque de cancer du sein (tableau 1). Cette étude a porté

sur 200 femmes âgées de 35 ans ou plus dont une parente du premier degré avait des antécédents de cancer du sein. Au moment du recrutement, environ 65 % des femmes surévaluaient énormément leur propre risque de cancer du sein. Les femmes ont été dirigées au hasard soit vers un programme de counselling en santé générale (le groupe de comparaison), soit vers un programme particulier comportant une séance de counselling de 90 minutes avec une infirmière monitrice dûment formée qui portait sur la détermination du risque individuel suivant le modèle de Gail et coll.³³ et où l'on rappelait le degré d'incertitude de ces données sur les risques et fournissait des données sur les risques absolus et relatifs. Les chercheurs ont noté une amélioration techniquement significative de la compréhension du risque, en raison principalement du fait que les femmes du groupe de counselling ont corrigé leurs évaluations exagérées et en sont venues à des perceptions plus justes; toutefois, le counselling est demeuré sans effet sur les perceptions des femmes qui surévaluaient très fortement leur risque au début de l'étude. Ainsi, cette étude montre que chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, la majorité des sujets surévaluent considérablement leur propre risque, et que ces perceptions ne changeront que très peu même à la suite d'une séance de counselling fouillée et approfondie donnée par un éducateur formé.

Des résultats quelque peu différents ont été rapportés au Royaume-Uni⁴³, dans une étude menée auprès de femmes aiguillées vers une clinique d'étude des antécédents familiaux. Dans les questions, le risque à vie était exprimé sous forme de probabilités, alors qu'il aurait été plus juste de présenter les risques en fonction de l'âge actuel des sujets. Les résultats indiquent néanmoins que 25 % des femmes sous-évaluaient sérieusement leur risque au départ, alors que 25 % les surévaluaient à peu près d'autant, que le système de counselling utilisé à la clinique a permis d'améliorer l'évaluation des risques personnels, ainsi que l'a démontré la réévaluation de suivi effectuée un an plus tard.

Une bonne part de la littérature porte sur le counselling par des experts et dans les centres

	% des sujets témoins <i>n</i> = 110		% des sujets en intervention <i>n</i> = 90		Changement (%)	
	Avant	Après	Avant	Après	Témoin	Intervention
Estimation du risque réel						
Sous-estimation	2,7	0,9	0,0	3,4	-1,8	3,4
Exacte	11,0	9,4	6,6	14,6	-1,6	8,0
Surestimation	23,0	26,0	26,4	18,0	3,0	-8,4
Fortement surestimé	64,0	63,0	67,0	64,0	-1,0	-3,0

d'excellence. Malheureusement, on ne peut trouver des experts pour tous les sujets qui cherchent à obtenir des conseils. Les attitudes des femmes à risque, des médecins et des infirmières praticiennes à l'égard de diverses informations et des questions de consentement varient considérablement⁴⁴. Une enquête menée auprès de 98 femmes à haut risque a montré qu'un plus grand nombre d'entre elles préféraient qu'avant un test, les informations soient données par un conseiller en génétique plutôt qu'un oncologue, mais que ces préférences s'inversaient pour ce qui était du counselling après le test⁴⁵. Le rôle approprié d'autres personnes, par exemple les médecins de famille, qui pourraient être en mesure de traiter de nombreux autres sujets, mérite d'être étudié de plus près. L'efficacité de leur counselling, les façons dont celui-ci pourrait être optimisé et l'élaboration de bons instruments de soutien sont toutes des aspects importants. Les approches dans ces domaines comprennent entre autres la thérapie de groupe⁴⁶ et les programmes informatiques interactifs⁴⁷. Les questions touchant l'échange d'informations au sein des familles sont complexes. Dans une étude menée au Minnesota auprès de 544 familles à haut risque de cancer du sein⁴⁸, presque tous les parents de premier degré des sujets étaient au courant des antécédents familiaux avant d'en être avisés officiellement, mais seulement 74 % des parents de deuxième degré et 46 % des parents de troisième degré ou plus éloignés étaient au fait. De faibles pourcentages des sujets ont exprimé des inquiétudes au sujet de la confidentialité ou de la participation à une étude génétique familiale.

Effets du counselling sur le choix d'un dépistage génétique

Lerman et coll.²³ ont mené un essai randomisé auprès de 400 femmes qui comptaient une parente de premier degré victime d'un cancer du sein ou de l'ovaire, afin de comparer les effets d'une démarche éducative et d'une autre démarche comportant à la fois éducation et counselling sur leur décision de recourir au dépistage génétique. Les deux interventions étaient approfondies et individuelles : la démarche éducative comportait une séance individuelle de 45 à 60 minutes, et la démarche associant éducation et counselling, une séance de 75 à 90 minutes avec une infirmière formée en oncologie ou un surveillant en counselling génétique. Les deux démarches ont permis aux sujets d'acquérir des connaissances, et la démarche de counselling a amélioré la compréhension des limites et des risques du dépistage; mais ni l'une ni l'autre n'a influé sur le choix lui-même : 52 % des sujets ont donné un échantillon de sang pour le dépistage, pourcentage qui était comparable à celui des intentions exprimées avant l'intervention et qui est demeuré inchangé par la suite. Les participantes étaient en général à faible risque : 80 % d'entre elles ne comptaient qu'une seule parente de premier degré atteinte d'un cancer du sein. Le principal objectif de l'étude était d'utiliser le counselling pour amener les sujets à avoir une vision plus nuancée des risques et des

limites du dépistage génétique et, partant, de réduire la demande de tests. À cet égard, le counselling a été un échec. Les auteurs ont conclu que le processus de counselling peut seulement renforcer et valider les intentions préalables des sujets, ainsi qu'il a été constaté dans d'autres contextes, par exemple pour la greffe de moelle osseuse. Dans cette étude, plus sérieux étaient les antécédents familiaux et plus les sujets étaient prêts à donner un échantillon de sang pour le dépistage, mais la gravité des antécédents familiaux n'avait aucun effet sur les résultats du counselling. Enfin, les effets du counselling ont été plus faibles chez les Noirs américains.

Les conséquences du dépistage génétique

Dans une autre étude, Lerman et coll.⁴⁹ ont offert un counselling génétique et un dépistage du BRCA1 à 279 membres de 13 familles déjà connues comme étant porteuses du BRCA1 aux États-Unis et au Canada. En tout, 43 % des sujets ont participé pleinement et demandé à connaître les résultats; 31 % ont refusé toute forme de participation à l'étude; et les autres (26 %) ont pris part aux entrevues et au counselling mais n'ont pas demandé les résultats. Des personnes qui ont reçu les résultats, 46 % étaient porteuses du BRCA1. Le désir de subir un test augmente suivant la gravité des antécédents familiaux, les connaissances relatives au test et le fait d'avoir ou non une assurance-maladie; le sexe et le niveau de scolarité n'ont pas été des facteurs déterminants. La principale raison invoquée pour le test (92 %) a été le désir d'évaluer les risques courus par les enfants; 34 % des sujets ont cité la perte possible de leur assurance-maladie comme danger majeur du dépistage. Un mois après le test, les sujets identifiés comme porteurs ne présentaient aucune augmentation de troubles psychologiques, évalués en fonction de certains signes de dépression et de déficit comportemental ou sexuel, alors que des diminutions importantes à tous ces égards étaient observables chez les non-porteurs. À la suite du dépistage, 17 % des porteurs se proposaient de subir une mastectomie prophylactique, et 33 % une ovariectomie préventive. Un deuxième volet de l'étude, mené six mois plus tard auprès de 327 membres des familles des deux sexes⁵⁰, a montré que, parmi les sujets manifestant un niveau de stress élevé au départ, les taux de dépression avaient décliné chez les non-porteurs et n'avaient pas changé chez les porteurs, mais avaient augmenté chez ceux qui avaient refusé de subir le test.

Cette étude indique que le dépistage génétique apporte des bienfaits psychologiques aux personnes dont les résultats sont négatifs et améliore leur qualité de vie, sans que les personnes dont les résultats sont positifs s'en portent plus mal. Cette étude portait sur des sujets déjà reconnus comme membres de familles à cas multiples et porteuses du BRCA1, et qui étaient vraisemblablement déjà amplement informés et probablement inquiets de leur situation. Neuf des femmes qui ont subi le test avaient déjà subi une

mastectomie prophylactique, et 15 d'entre elles une ovariectomie préventive, dont cinq et quatre respectivement étaient des porteuses. Il n'est pas sûr qu'on puisse appliquer ces résultats à une plus grande échelle. Chez les sujets ayant des antécédents familiaux beaucoup moins sérieux, et même chez ceux dont les antécédents sont plus inquiétants, mais qui n'ont pas été prévenus et informés de la situation familiale, les degrés d'inquiétude préalables pourraient être beaucoup plus faibles et, par conséquent, ces personnes auraient moins à gagner et plus à perdre en apprenant les résultats du dépistage. Il importe que des études semblables soient menées dans d'autres contextes.

Une étude de quatre ans sur les effets comportementaux et psychologiques du dépistage a été lancée auprès d'un vaste échantillon de parents de porteurs du BRCA1 en Utah⁵¹. On recommande un dépistage fréquent du cancer du sein, de l'ovaire et du côlon, et des informations sont données sur la chirurgie préventive et la participation à des essais préventifs. Des 170 premiers sujets en counselling, 92 % ont demandé de subir un test. Les résultats à court terme ont indiqué des niveaux de stress plus élevés après le test chez les porteurs que chez les non-porteurs, et particulièrement chez les porteurs sans antécédents personnels de cancer⁵².

Dans une étude faisant suite à un dépistage du BRCA1⁵³, menée auprès de membres de familles à haut risque, 78 sujets ont obtenu des résultats positifs. Plus du tiers de ceux-ci ont dit éprouver des sentiments de tristesse, de colère ou de culpabilité, 35 % envisageaient de subir une mastectomie prophylactique et 76 % une ovariectomie préventive. Des 100 sujets qui ont obtenu des résultats négatifs, 80 % ont éprouvé un soulagement. Chez tous les sujets, les inquiétudes concernant les risques pour les enfants ainsi que la surveillance et la prévention ont été les principaux motifs incitant à subir le test; 25 % des sujets ont exprimé des préoccupations touchant une discrimination éventuelle en matière d'assurance.

Discussion

Suivant divers groupes d'experts, les critères régissant le dépistage génétique et l'aiguillage vers des services de counselling varient considérablement. On possède peu de données sur le nombre de sujets et de familles qui pourraient satisfaire à ces différents critères. Les divers critères utilisés devraient être comparés et contrôlés, de même que les données sur les résultats. Des critères d'aiguillage appropriés vers les divers niveaux de services devront être établis et évalués; par exemple, les mécanismes communautaires d'aiguillage vers les médecins de famille ont été peu étudiés. Le dépistage suscite un grand intérêt dans la population souvent sans rapport aucun avec les risques réels, et les essais randomisés indiquent clairement que le désir de subir un test de dépistage, une fois établi, demeurera peu ou prou inchangé en dépit des informations reçues.

Il ressort des publications que nous avons dépouillées qu'un certain nombre — et peut-être un fort pourcentage — de femmes à haut risque de cancer du sein en raison d'antécédents familiaux se feront une idée grandement exagérée de leur risque absolu, et les essais randomisés indiquent qu'un counselling par un expert aura peu d'effet sur ces perceptions. Une perception exagérée du risque peut entraîner des troubles psychologiques importants, lesquels peuvent diminuer la participation aux programmes de diagnostic précoce. Il en découle que la publicité accordée aux facteurs génétiques transmettant des risques très élevés pourrait avoir des effets préjudiciables, ce qui renforce l'importance d'évaluer les conséquences de la publicité et des méthodes de dépistage. D'excellents essais de dépistage sont en cours sur les effets du counselling par des experts dans de grands centres spécialisés, bien que les recherches sur les effets du counselling au moyen de méthodes moins intensives ou moins spécialisées dans la collectivité ou le cabinet du médecin de famille soient pour l'instant peu nombreuses.

Remerciements

Ce document s'appuie sur un rapport d'abord rédigé pour le Bureau du cancer, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, en vertu du contrat 502-8082 et du projet 502-0205.

On trouvera nos remerciements à la fin du premier de cette série de trois documents.

Références

1. Elwood JM. Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada. Première partie : risques et interventions. *Maladies chroniques au Canada* 1999;20(1):4-16.
2. Elwood JM. Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada. Troisième partie : un modèle des besoins et de la demande potentiels. *Maladies chroniques au Canada* 1999;20(1):25-30.
3. Brown ML, Kessler LG. The use of gene tests to detect hereditary predisposition to cancer: economic considerations. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1131-6.
4. Davis JG. Predictive genetic tests: problems and pitfalls. *Ann N Y Acad Sci* 1997;833:42-6.
5. Brody LC, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Medicine* 1998;77:208-26.
6. Collins FS. BRCA1 — lots of mutations, lots of dilemmas. *N Engl J Med* 1996;334:186-8.
7. Weber BL, Giusti RM, Liu ET. Developing strategies for intervention and prevention in hereditary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;17:99-102.
8. Evans DGR, Fentiman IS, McPherson K, Asbury D, Ponder BAJ, Howell A. Familial breast cancer. *BMJ* 1994;308:183-7.
9. Greene MH. Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1997;72:54-65.
10. American Society of Human Genetics. Statement of the American Society of Human Genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. *Am J Genet* 1994;55:471-4.

11. Shattuck Eidens D, McClure M, Simard J, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 1995;273:535-41.
12. Cannon-Albright LA, Skolnick MH. The genetics of familial breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:1-5.
13. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1409-15.
14. Shattuck-Evans D, Oliphant A, McClure M, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997;278:1242-50.
15. Eeles R. Testing for the breast cancer predisposition gene, BRCA1. Documenting the outcome in gene carriers is essential. *BMJ* 1996;313:572-3.
16. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:227-38.
17. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457-62.
18. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62:145-58.
19. Schmidt S, Becher H, Chang-Claude J. Breast cancer risk assessment: use of complete pedigree information and the effect of misspecified ages at diagnosis of affected relatives. *Hum Genet* 1998;102:348-56.
20. Lerman C, Croyle RT. Genetic testing for cancer predisposition: behavioral science issues. *Monogr Natl Cancer Inst* 1995;17:63-6.
21. de Silva D, Gilbert F, Needham G, Deans H, Turnpenney P, Haites N. Identification of women at high genetic risk of breast cancer through the National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP). *J Med Genet* 1995;32:862-6.
22. Benkendorf JL, Reutenauer JE, Hughes CA, et al. Patients' attitudes about autonomy and confidentiality in genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. *Am J Med Genet* 1997;73:296-303.
23. Lerman C, Biesecker B, Benkendorf JL, et al. Controlled trial of pretest education approaches to enhance informed decision-making for BRCA1 gene testing. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:148-57.
24. Tambor ES, Rimer BK, Strigo TS. Genetic testing for breast cancer susceptibility: awareness and interest among women in the general population. *Am J Med Genet* 1997;68:43-9.
25. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J. Localisation of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q 12-13. *Science* 1994;265:2088-90.
26. Croyle RT, Lerman C. Interest in genetic testing for colon cancer susceptibility: Cognitive and emotional correlates. *Prev Med* 1993;22:284-92.
27. Smith KR, Croyle RT. Attitudes toward genetic testing for colon cancer risk. *Am J Public Health* 1995;85:1435-8.
28. Craufurd D, Dodge A, Kerzin-Storror L, Harris R. Uptake of presymptomatic predictive testing for Huntington's disease. *Lancet* 1989;2:603-5.
29. Thirlaway K, Fallowfield L. The psychological consequences of being at risk of developing breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1993;2:467-71.
30. Durfy SJ, Buchanan TE, Burke W. Testing for inherited susceptibility to breast cancer: a survey of informed consent forms for BRCA1 and BRCA2 mutation testing. *Am J Med Genet* 1998;75:82-7.
31. Macdonald KG, Doan B, Kelner M, Taylor KM. A sociobehavioural perspective on genetic counselling and testing for susceptibility to breast, ovarian and colon cancer. *Can Med Assoc J* 1996;154:457-64.
32. Bortorff JL, Ratner PA, Johnson JL, Lovato CY, Joab SA. Uncertainties and challenges: communicating risk in the context of familial cancer. Report to the National Cancer Institute of Canada. Vancouver: School of Nursing and Institute of Health Promotion Research, University of British Columbia; 1996:1-97.
33. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
34. Black WC, Nease RF, Jr., Tosteson ANA. Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:720-31.
35. Lerman C, Kash K, Stefanek M. Younger women at increased risk for breast cancer: perceived risk, psychological well-being, and surveillance behavior. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994;171-6.
36. Audrain J, Lerman C, Rimer B, Cella D, Steffens R, Gomez-Caminero A. Awareness of heightened breast cancer risk among first-degree relatives of recently diagnosed breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:561-5.
37. Lerman C, Rimer BK, Daly M, et al. Recruiting high risk women into a breast cancer health promotion trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:271-6.
38. Richardson JL, Mondrus GT, Deapen D, Mack TM. Future challenges in secondary prevention of breast cancer for women at high risk. *Cancer* 1994;74:1474-81.
39. Lerman C, Schwartz M. Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:145-55.
40. Kash KM, Holland JC, Halper MS, Miller DG. Psychological distress and surveillance behaviors of women with a family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:24-30.
41. Kash KM, Holland JC, Osborne MP, Miller DG. Psychological counselling strategies for women at risk of breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1995;17:73-9.
42. Lerman C, Lustbader E, Rimer B, et al. Effects of individualized breast cancer risk counselling: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:286-92.
43. Evans DGR, Blair V, Greenhalgh R, Hopwood P, Howell A. The impact of genetic counselling on risk perception in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer* 1994;70:934-8.
44. Geller G, Bernhardt BA, Doksum T, Helzsouer KJ, Wilcox P, Holtzman NA. Decision-making about breast cancer susceptibility testing: how similar are the attitudes of physicians, nurse practitioners, and at-risk women? *J Clin Oncol* 1998;16:2868-76.

45. Audrain J, Rimer B, Cella D, et al. Genetic counselling and testing for breast-ovarian cancer susceptibility testing: what do women want? *J Clin Oncol* 1998;16:133–8.
46. Esplen MJ, Toner B, Hunter J, Glendon G, Butler K, Field B. A group therapy approach to facilitate integration of risk information for women at risk for breast cancer. *Can J Psychiatry* 1998;43:375–80.
47. Green MJ, Fost N. An interactive computer program for educating and counselling patients about genetic susceptibility to breast cancer. *J Cancer Educ* 1997;12:204–8.
48. Winter PR, Wiesner GL, Finnegan J, et al. Notification of a family history of breast cancer: issues of privacy and confidentiality. *Am J Med Genet* 1996;66:1–6.
49. Lerman C, Narod S, Schulman K, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996;275:1885–92.
50. Lerman C, Hughes C, Lemon SJ, et al. What you don't know can hurt you: adverse psychologic effects in members of BRCA1-linked and BRCA2-linked families who decline genetic testing. *J Clin Oncol* 1998;16:1650–4.
51. Botkin JR, Croyle RT, Smith KR, et al. A model protocol for evaluating the behavioral and psychosocial effects of BRCA1 testing. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:872–82.
52. Croyle RT, Smith KR, Botkin JR, Baty B, Nash J. Psychological responses to BRCA1 mutation testing preliminary findings. *Health Psychol* 1997;16:63–72.
53. Lynch HT, Lemon SJ, Durham C, et al. A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results. *Cancer* 1997;79:2219–28. ○

Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada

Troisième partie : Un modèle des besoins et de la demande potentiels

Résumé

Les centres qui offrent des services de counselling par des experts et de dépistage génétique sont déjà débordés, et pourtant la demande potentielle est de beaucoup supérieure à la demande actuelle. On a rarement cherché à évaluer la demande qui pourrait découler de l'adoption de lignes directrices particulières en matière d'aiguillage et de dépistage. Nous présentons ici un modèle des besoins et de la demande en matière de services de génétique; certaines pistes de recherche sont indiquées, ce qui pourrait permettre de mieux prévoir les exigences futures en matière de counselling et de dépistage génétiques. Les données systématiques intégrées sur les critères d'aiguillage, la demande et la charge des services cliniques sont d'une grande utilité. Une attention particulière doit être portée aux aiguillages au niveau des soins primaires et des spécialistes généralistes de même que vers des centres spécialisés.

Mots clés : Canada; counselling génétique; dépistage génétique

Introduction

Le présent rapport est le deuxième d'une série de trois documents; les méthodes sont décrites dans le premier^{1,2}. La littérature actuelle sur le dépistage d'une susceptibilité génétique au cancer, examinée dans les première et deuxième parties^{1,2}, s'avère très pauvre en ce qui a trait à l'évaluation des besoins et de la demande potentiels de services. Cela est dû en partie au fait que de nombreux centres de dépistage génétique n'ont pas adopté une perspective axée sur la population. Souvent, ils ont été créés à partir surtout d'une expertise dans les aspects techniques du dépistage, et ils accueillaient les sujets recommandés suivant divers processus d'aiguillage pour une bonne part non documentés. Bien que des critères en matière de dépistage aient depuis été élaborés, peu de recherches ont porté sur les liens entre ces critères de sélection et le bassin de population, ni sur les questions touchant la demande, les besoins et l'équité en matière d'accès.

Services et demande à l'heure actuelle au Canada

En 1997, le dépistage du BRCA1 et du BRCA2 ainsi que d'autres gènes majeurs liés au cancer était offert dans des centres de recherche de Montréal, Toronto, Vancouver, Victoria et Winnipeg (J. Beauvais,

Laboratoire de lutte contre la maladie, communication personnelle). Les listes d'attente étaient longues dans plusieurs des centres et les ressources existantes ne permettaient pas de répondre à la demande de services de counselling. Les lignes directrices en matière d'aiguillage vers des services de counselling et de dépistage varient suivant les centres; il s'agit en général de critères fondés sur une évaluation informelle de la probabilité qu'une mutation soit décelée chez les sujets et familles aiguillées vers des centres, qui est effectuée à partir des données accessibles (voir la deuxième partie de cette série). Le rapport entre les critères utilisés et la demande potentielle qui découle de ces critères n'a pas fait l'objet d'études approfondies.

Un modèle des besoins et de la demande en matière d'évaluation génétique

Il ne semble pas y avoir de données publiées sur la demande de services de dépistage au Canada; la demande potentielle est toutefois très forte. La prévalence du portage du BRCA1 établie à 0,0012³ équivaut à 1 200 porteurs de mutation par tranche d'un million d'habitants. Le plus souvent, le dépistage des gènes de susceptibilité au cancer du sein et de l'ovaire visait principalement les femmes âgées de 20 à 59 ans. Vu la composition selon l'âge et le sexe de la population

Références de l'auteur

J. Mark Elwood, Department of Preventive and Social Medicine, University of Otago, PO Box 913, Dunedin, New Zealand; Télécopieur : 64-3-4797164; Courriel : melwood@gandalf.otago.ac.nz

canadienne, on comptera donc quelque 320 femmes porteuses par tranche d'un million dans l'ensemble de la population. Si (ainsi qu'il est illustré dans la deuxième partie) un counselling génétique et un test de dépistage sont justifiés chez les femmes présentant un risque de portage de 10 %, alors quelque 3 200 femmes par tranche d'un million d'habitants seraient admissibles au dépistage. À cela, il faut encore ajouter les hommes et les femmes qui devront subir un dépistage d'autres gènes, par exemple les gènes de susceptibilité au cancer du côlon, et certains hommes devront également subir un dépistage des gènes BRCA. Bien sûr, ces chiffres établissent une prévalence, alors que la demande de services renvoie au nombre de sujets qui se présentent en counselling chaque année.

À l'heure actuelle, seul un faible pourcentage des sujets admissibles cherchent à obtenir un dépistage; toutefois, si cela devait changer, la demande pourrait augmenter énormément. Ultérieurement, on pourrait arriver à un point de saturation, tous les porteurs dans une population définie ayant été identifiés. Par conséquent, la période nécessaire pour identifier tous les porteurs de mutations dans une population et les critères (âge, sexe ou tout autre) utilisés pour cibler les évaluations et les tests constituent des facteurs cruciaux à considérer lorsqu'on veut déterminer la demande de services de dépistage. Aucun de ces aspects n'a reçu jusqu'ici beaucoup d'attention dans la littérature; toutefois, même si une évaluation complète est impossible à l'aide des seules données existantes, un modèle général de la situation peut s'avérer utile.

Pour que des sujets soient identifiés comme porteurs de certains gènes par des services cliniques ordinaires, ils doivent satisfaire à trois critères : avant de chercher à obtenir des conseils au sujet de leur risque accru, ils doivent être conscients du problème; ils doivent satisfaire aux critères de dépistage utilisés par l'organisme auquel ils s'adressent; et ils doivent effectivement posséder une anomalie génétique décelable. Avant d'aller plus loin, il sera bon d'établir des distinctions entre divers sous-groupes qui seraient visés dans une population totale ou dans une sous-population définie suivant le sexe, l'âge, le groupe ethnique ou d'autres critères.

1. *Anomalie génétique (G)* : nombre de sujets dans la population qui possèdent des mutations génétiques pertinentes décelables, c'est-à-dire la prévalence d'allèles pertinents. À ce stade, la sensibilité du dépistage ne sera pas relevée et la prévalence sera vue comme étant celle des anomalies décelables.
2. *Respect des critères de dépistage (C)* : nombre de sujets qui sont admissibles au dépistage et au counselling par des experts, suivant les critères en matière d'antécédents personnels et familiaux utilisés par le service clinique. Ce nombre sera plus élevé que G, et l'écart sera probablement important. Selon

de nombreux critères, par exemple, le dépistage est justifié si la valeur prédictive des antécédents familiaux est de 10 % — c'est-à-dire que jusqu'à 10 sujets seront testés pour chaque sujet dont l'état de porteur est confirmé (voir la deuxième partie).

3. *Perception/action (P)* : nombre de sujets qui se présentent effectivement pour obtenir des conseils. Il ne s'agira probablement que d'une fraction minime de tous les sujets à haut risque, étant donné que la recherche d'aide dépend de la motivation, de la connaissance des services existants et de l'accès à ces services. Beaucoup de sujets seront conscients de leur risque et pourront s'en inquiéter, mais ne demanderont pas une consultation soit parce qu'ils ignorent quels services sont offerts, soit parce qu'ils trouvent que les services ne sont pas accessibles ou sont coûteux ou qu'ils n'en connaissent pas la qualité ou l'utilité dans leur cas. Toutefois, de nombreuses personnes surévalueront leur risque, et les antécédents familiaux de bon nombre, voire de la plupart des personnes dans cette catégorie, peuvent être jugés relativement faibles suivant des critères objectifs. La valeur P, contrairement aux valeurs G et C, changera rapidement en fonction de la diversité des services existants et de l'évolution des perceptions du public. Une expansion des services offerts et des connaissances à leur sujet est susceptible d'accroître la demande.

Ces trois critères — portage d'une mutation génétique décelable (G), respect des critères objectifs (C) et perception du risque suffisante pour inciter à agir (P) — peuvent être représentés dans un diagramme de Venn, lequel comprend huit ensembles de sujets dans la population (figure 1). P', C' et G' indiquent les groupes qui ne satisfont pas à ces critères.

Les personnes qui se perçoivent comme étant à risque et qui sont suffisamment préoccupées pour chercher à obtenir des conseils (groupe P) s'adresseront à un service de génétique soit offert par des cliniques, par téléphone ou par d'autres moyens, à la suite de quoi les groupes de sujets suivants devraient se constituer.

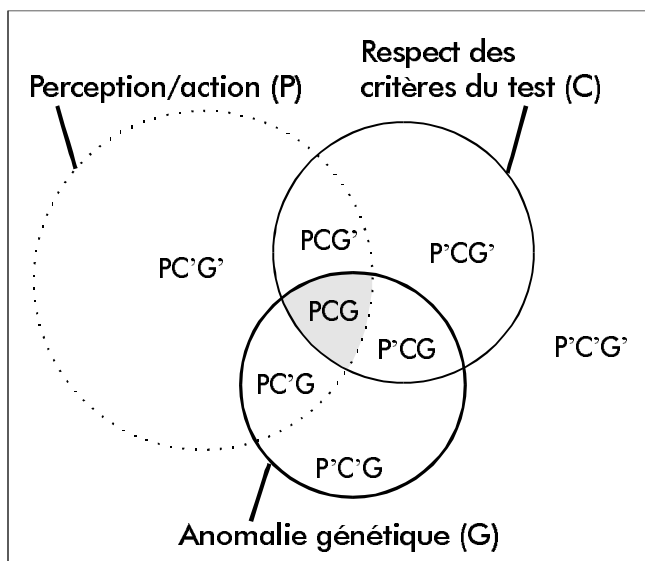
- i. Le groupe PCG sera correctement identifié.
- ii. Le groupe PCG' sera testé, mais le résultat sera négatif. Le rapport entre PCG et PCG' est déterminé suivant les critères d'admissibilité d'un test.
- iii. Les sujets du groupe PC'G' se perçoivent comme étant à risque, mais ne satisfont pas aux critères d'admissibilité et ne possèdent pas la mutation génétique recherchée. Ils devront recevoir de bons conseils et un counselling, mais sans autre test et à un coût raisonnable; le défi ici sera de rassurer correctement et efficacement les membres de ce groupe important.
- iv. Les sujets du groupe PC'G se perçoivent comme étant à risque, mais ne satisfont pas aux critères

établis; ils présentent toutefois l'état génétique recherché. Ils représentent les faux négatifs des critères d'admissibilité d'un test. Leur nombre augmentera si l'on resserre ces critères.

D'autres groupes (P') ne s'adresseront pas à un service clinique qui ne reçoit que les sujets qui se présentent d'eux-mêmes.

FIGURE 1

Diagramme de Venn montrant les interactions entre la perception (P), le respect des critères de dépistage (C) et le portage d'une susceptibilité génétique (G)
(simplifié dans l'hypothèse que P = perception suffisante pour passer à l'action, et que la susceptibilité génétique est décelable par les tests utilisés)



- v. Les sujets du groupe P'CG ne se perçoivent pas comme étant à risque, mais satisfont aux critères d'admissibilité et possèdent l'anomalie génétique. Ce groupe représente le nombre (probablement élevé) de porteurs du gène qui n'ont pas été identifiés en raison d'un recours incomplet aux services existants auxquels ils étaient admissibles, bien que certains d'entre eux puissent être identifiés par l'intermédiaire d'un autre membre de la famille (à la suite d'enquêtes dans la collectivité) ou par un programme de dépistage dans une population.
- vi. Les sujets du groupe P'CG' ne se perçoivent pas comme étant à risque et, bien qu'ils satisfassent aux critères d'indication d'un test, ils ne sont pas porteurs de l'anomalie génétique. S'ils sont aiguillés vers des centres, ils subiront un test inutilement. L'on pourrait dire qu'ils bénéficient de l'accès incomplet aux tests.
- vii. Les sujets du groupe P'C'G ne se perçoivent pas comme étant à risque et, après enquête, ne satisfont pas aux critères d'indication, bien qu'ils soient en fait porteurs de l'anomalie génétique; ils ne seront

identifiés que par un système de dépistage moins sélectif.

Enfin, le reste de la population formera le groupe P'C'G': ces personnes ne présentent pas l'état génétique recherché, ne se perçoivent pas (et avec raison) comme étant à risque et ne satisfont pas aux critères d'admissibilité d'un test. Toutefois, de nombreuses personnes de ce groupe seront alertées par la publicité sur cette question et devront être informées afin qu'elles ne puissent croire à tort être à haut risque.

En principe, il est possible de vérifier, dans une population définie disposant d'un service génétique fiable, le nombre de sujets qui se répartissent dans chacun des différents ensembles de la Figure 1 en alliant une bonne collecte systématique de données et des enquêtes spéciales. Les données systématiques identifieraient tous les sujets des groupes P, PC, PCG et PCG'. Une enquête bien préparée auprès d'un échantillon de population permettrait de préciser l'importance du groupe C, et un calcul fondé sur la fréquence connue du gène et sur une connaissance de la sensibilité du test permettrait d'évaluer l'importance du groupe G.

Le nombre de membres du groupe PC'G pourrait être calculé grâce à une enquête spéciale sur les tests génétiques menés dans un échantillon de sujets qui se présentent en counselling parce qu'ils se croient à haut risque, mais qui ne satisfont pas aux critères normaux. Le sous-groupe P'CG pourrait être déterminé par des dépistages génétiques dans un échantillon de sujets identifiés dans l'enquête menée dans la collectivité comme satisfaisant aux critères normaux d'admissibilité au dépistage génétique, mais qui n'ont pas perçu ce risque et qui n'ont pas eux-mêmes pris d'initiative.

À la suite de ces mesures, le nombre des sujets dans chacune des huit catégories pourrait être déterminé. En pratique, un tel exercice soulèverait de nombreuses difficultés. Comment pourrait-on par exemple s'assurer que les réponses aux questions posées dans une enquête dans la population pour évaluer les critères d'admissibilité d'un test concordent avec les réponses obtenues à l'aide des méthodes d'entrevue normalement plus intensives qui sont utilisées par le service clinique? Les résultats varieront selon le moment et l'endroit, puisque le total du groupe P (représentant les sujets qui ont perçu leur risque et agi) changera rapidement, alors qu'en principe, le total des groupes G et C demeurera assez constant.

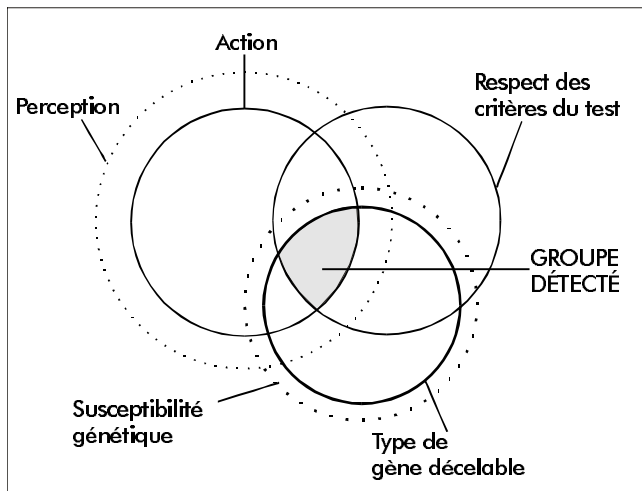
On peut examiner la situation plus à fond et de façon plus réaliste en ajoutant des facteurs de complexité. Afin d'éviter les deux principales simplifications du schéma énoncé plus haut, il est nécessaire de distinguer entre la perception du risque (en réponse à une enquête systématique) et une perception du risque suffisamment forte pour inciter à agir. Le rapport entre la perception et le passage à l'acte dépendra bien sûr de la facilité

d'accès aux services cliniques. Ainsi, l'on peut voir le groupe «perception» sous la forme de deux cercles concentriques, le cercle externe représentant la perception du risque et le cercle interne plus petit la perception du risque suivie d'une action.

De même, le cercle «génétique» peut être vu comme un cercle externe représentant la présence d'une anomalie génétique et renfermant un cercle concentrique représentant la présence d'une anomalie génétique décelable, ce qui montre bien que les tests génétiques n'ont pas une sensibilité totale. Un tel modèle ne tient aucun compte des faux positifs éventuels. L'ajout de ces deux situations rend le diagramme de Venn beaucoup plus complexe (figure 2), vu que le nombre de sous-groupes passe alors de 8 à 18. De ces 18 groupes, un seul représente les sujets dont la susceptibilité génétique sera reconnue par le service clinique («groupe détecté»). Comme ci-dessus, ce sera le groupe PCG, à l'intersection perception + action, dont les sujets satisfont aux critères et sont porteurs d'une anomalie génétique décelable.

FIGURE 2

Diagramme de Venn plus complexe, la perception étant séparée de l'action et les états génétiques décelables étant séparés de l'état de haut risque génétique



Pour évaluer la demande et les besoins en matière de dépistage génétique, certaines stratégies méritent d'être prises en considération.

1. Le relevé uniforme et normalisé des antécédents familiaux de patients chez lesquels on a récemment diagnostiqué un cancer du sein, de l'ovaire, du côlon ou autre, et qui sont représentatifs ou constituent l'échantillon total d'une population définie (d'une certaine tranche d'âge, par exemple), permettrait de déterminer le nombre de familles satisfaisant à divers critères de gravité des antécédents familiaux, établis suivant qu'un nouveau cas de cancer est survenu ou

non chez un membre de la famille durant un intervalle donné. Ces nombres sont en rapport direct avec les lignes directrices en matière d'interventions familiales basées sur la gravité des antécédents familiaux chez des nouveaux cas récents de cancer. Un tel indicateur du nombre annuel de familles devant faire l'objet d'une enquête est utile et peut être mesuré assez facilement. Toutefois, il n'identifie qu'une fraction, peut-être faible, de toutes les familles à haut risque dans la population, étant donné les limites associées au fait qu'il doit s'agir d'un nouveau cas survenu au cours d'une période donnée.

2. Une enquête dans la population donnera une estimation directe du nombre de personnes qui peuvent s'identifier comme possédant des degrés spécifiques d'antécédents familiaux de certains cancers. Une telle enquête devrait s'appuyer sur une série représentative de sujets, être limitée ou stratifiée selon l'âge et le sexe, et devrait comprendre des questions sur les parents touchés, le type de cancer et la date du diagnostic du cancer. Il serait bon de comparer ces résultats à ceux de l'enquête sur les nouveaux cas récents de cancer dans la même population, puisque cela indiquerait si les résultats obtenus en étudiant de nouveaux cas (ce qu'il serait plus facile de poursuivre) peuvent être utilisés pour évaluer les chiffres de population obtenus dans l'enquête. Les réponses aux questionnaires remplis par les sujets indiquent que les données sur les antécédents familiaux, du moins celles qui viennent de parents de premier degré, peuvent être raisonnablement fiables⁴.

Une telle enquête dans la population devrait identifier un nombre beaucoup plus important de familles à haut risque que la méthode basée sur les patients si les données sont aussi exactes, vu qu'elle ne comporterait aucune limite temporelle étroite concernant l'incidence du cancer. Cependant, en raison du caractère récent du diagnostic, la méthode axée sur les patients peut fournir des données plus exactes et plus détaillées. Le rapport entre le nombre de familles à haut risque identifiées par ces deux méthodes pourrait être évalué en analysant, à partir des nombreuses données existantes sur les familles à haut risque, la probabilité de survenue d'un cancer chez au moins un membre de la famille au cours d'une période donnée.

3. Une telle enquête dans la population pourrait également servir à évaluer le nombre de sujets qui se perçoivent comme étant à haut risque, ainsi que le nombre de sujets qui désirent obtenir des conseils, du counselling ou un dépistage. Il serait nécessaire de mesurer cette auto-perception du risque indépendamment du processus de collecte de données sur les antécédents familiaux véritables, vu qu'un tel processus peut influencer sur les perceptions. On pourrait le faire par des entrevues téléphoniques bien préparées ou des méthodes de collecte de

données sérielles. Le lien entre la perception du risque et le désir d'obtenir de l'aide variera selon les services disponibles et la connaissance et la perception de ces services.

Critères d'aiguillage et counselling en soins primaires

Dans une collectivité, le nombre de sujets dont les antécédents familiaux sont suffisamment sérieux pour qu'un dépistage génétique soit justifié est relativement faible, mais un plus grand nombre de personnes pourront bénéficier d'un counselling par des experts, même si elles n'ont pas à subir un test de dépistage. Toutefois, il se trouvera vraisemblablement un nombre beaucoup plus élevé de sujets qui nourrissent des inquiétudes, parfois très graves, au sujet de leur risque, mais qui ne présentent pas d'antécédents familiaux ou personnels suffisamment importants pour qu'il soit indiqué de les aiguiller vers des services de counselling spécialisé. On devra prendre en considération la façon dont les conseils et le soutien seront offerts à ces personnes, par exemple par des moyens de communication impersonnels ou des organismes bénévoles. Dans ce cas, il sera important d'élaborer et de valider du matériel d'information destiné directement au public ou de venir en aide à des conseillers relativement inexpérimentés. Il est probable que le médecin de famille sera le premier professionnel de la santé à être consulté. L'élaboration de plans de prise en charge de qualité, d'outils d'information et de services de soutien et de formation pour les médecins de famille est un point important.

Une démarche mise au point en Australie⁵ pour le risque de cancer du sein permet de répartir les sujets en trois groupes : 95 % des femmes sans antécédents familiaux ou ne faisant état que d'antécédents faibles, qui pourraient être conseillées par les médecins de famille seulement; jusqu'à 4 % des femmes à risque modérément accru, qui pourraient être conseillées par les médecins de famille en suivant les directives des centres spécialisés, et avec consultation s'il y a lieu; et jusqu'à 1 % des femmes présentant des antécédents familiaux sérieux, qui doivent être aiguillées vers des services de counselling spécialisé et peut-être subir des tests. L'évaluation de ce modèle est en cours.

Aspects économiques

On n'a pas encore publié d'évaluation économique fouillée du dépistage des gènes BRCA. En Angleterre, le coût par mutation décelée a été évalué, mais seulement de façon approximative⁶. Une analyse économique du dépistage du HNPCC (cancer colorectal héréditaire sans polypose)⁷ indique que les principaux déterminants de la rentabilité sont la prévalence du gène et les hypothèses formulées au sujet des avantages des interventions pour les porteurs du gène. En ce qui a trait aux gènes BRCA, cependant, les avantages des interventions sont loin d'être établis.

Discussion et recommandations

Il est d'ores et déjà possible de faire certaines recommandations touchant les activités de coordination et de promotion des travaux au Canada sur le dépistage génétique de la susceptibilité au cancer. Au Canada, comme dans d'autres pays, l'expertise dans le dépistage génétique en laboratoire a progressé plus rapidement que l'expertise en counselling, et les études sur son efficacité accusent également du retard. On ne dispose que de peu de données sur la prestation actuelle de services en matière de génétique, et on a jusqu'ici porté relativement peu d'attention à la demande et aux besoins dans une population. En outre, les données sont rares sur le rapport entre les critères d'aiguillage et de dépistage génétique utilisés et la demande potentielle suscitée lorsqu'on a recours à ces mêmes critères pour l'ensemble d'une population. Le modèle des besoins et de la demande de services présenté ici et les domaines de recherche indiqués pourraient aider à mieux évaluer les exigences futures en matière de counselling et de dépistage génétiques. Il existe peu d'informations sur les coûts et les aspects coûts-avantages du dépistage génétique.

Bien qu'il existe une bonne communication entre différents centres possédant une expertise similaire, en techniques de laboratoire par exemple, les échanges sont moins nombreux entre les groupes qui sont issus de différentes disciplines ou qui partagent différentes perspectives, par exemple les groupes spécialisés en médecine familiale ou en économie de la santé. Les ateliers de travail sur la génétique du cancer organisés par la Collaboration canadienne sur la génétique du cancer (CCGC) ont mis en lumière les points forts de la recherche canadienne dans ce domaine et l'utilité d'un forum de discussion. D'autres efforts visant à mettre en commun les points forts dans diverses disciplines au moyen de réseaux, de rencontres ou de groupes de travail seraient utiles. Un système de contrôle des données accordant une attention appropriée aux questions de confidentialité serait également utile pour établir un ensemble de données de base permettant de contrôler le counselling et le dépistage génétique dans divers centres au Canada.

Remerciements

Ce document s'appuie sur un rapport d'abord rédigé pour le Bureau du cancer, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, en vertu du contrat 502-8082 et du projet 502-0205.

On trouvera nos remerciements à la fin du premier de cette série de trois documents.

Références

1. Elwood JM. Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada. Première partie : risques et interventions. *Maladies chroniques au Canada* 1999;20(1):4-16.

2. Elwood JM. Santé publique et dépistage génétique du cancer du sein au Canada. Deuxième partie : sélection en vue d'un dépistage et effets. *Maladies chroniques au Canada* 1999;20(1):25–30.
3. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57:1457–62.
4. Theis B, Boyd N, Lockwood G, Trichler D. Accuracy of family cancer history in breast cancer patients. *Eur J Cancer Prev* 1994;3:321–7.
5. Genetic Testing Working Group of the NHMRC National Breast Cancer Centre. *Current best advice about familial aspects of breast cancer. A guide for general practitioners*. Sydney: NHMRC National Breast Cancer Centre, 1996.
6. Eccles DM, Englefield P, Soulby MA, Campbell IG. BRCA1 mutations in southern England. *Br J Cancer* 1998;77:2199–203.
7. Brown ML, Kessler LG. The use of gene tests to detect hereditary predisposition to cancer: economic considerations. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1131–6. ○

Décès attribuables à la démence : une analyse de données sur les causes multiples de décès

Kathryn Wilkins, Greg F. Parsons, Jane F. Gentleman et William F. Forbes

Résumé

Il s'agit ici d'une analyse de données sur les causes multiples de décès faite à partir de plus de 113 000 certificats de décès de Canadiens et de Canadiennes âgés de 65 ans et plus. Elle met en évidence les facteurs qui sont significativement associés ou non à la démence comme causes de décès. Elle fait état de la fréquence à laquelle la démence figure comme cause mentionnée ou comme cause initiale de décès ainsi que des taux de mortalité attribuables à la démence. La fréquence des démences mentionnées dans les certificats de décès était 2,4 fois plus élevée que la fréquence des démences enregistrées comme cause initiale de décès. Parmi les causes le moins souvent associées à la démence figuraient certaines formes de cancer, les maladies respiratoires chroniques et l'arthrite rhumatoïde. Il y aurait lieu d'approfondir les recherches sur les causes de décès rarement associées à la démence en vue de déterminer dans quelle mesure elles pourraient contribuer à prévenir la démence ou à en retarder la survenue. Il faudrait surtout étudier plus à fond le rôle des anti-inflammatoires et de la nicotine dans la réduction du risque de démence. Les causes associées positivement à la démence découlent essentiellement de la détérioration physique qu'elle entraîne.

Mots clés : Canada; cause de décès; certificat de décès; démence; vieillissement

Introduction

Avec le vieillissement de la population, la démence est en nette progression au Canada. On estime à 8 % la proportion de Canadiens et de Canadiennes de 65 ans et plus qui en sont atteints, ce qui représente plus de 250 000 personnes¹. Le fardeau économique annuel de la démence au Canada s'élèverait à plus de 3,9 milliards de dollars, soit environ 14 000 \$ par patient, par an².

S'il est vrai que l'on mesure de plus en plus l'importance de la démence, soit sa prévalence, ses effets débilissants et le fardeau qu'elle impose aux soignants, on comprend moins bien sa contribution comme cause de décès. La démence, état caractérisé par la confusion, la désorientation et le déclin des facultés intellectuelles, ne semble pas en soi une maladie létale. Toutefois, à mesure qu'elle progresse, la démence donne lieu à des complications qui entraînent une détérioration physique, et ce sont ainsi les conséquences de la maladie initiale qui provoquent le décès.

Lorsque la démence est le trouble à l'origine de l'enchaînement des phénomènes conduisant au décès, elle est considérée comme la cause *initiale* du décès et est enregistrée comme telle dans le certificat de décès, conformément aux conventions internationales qui régissent l'établissement de certificats médicaux de la cause de décès³. La démence peut aussi être *signalée* dans le certificat de décès (mais non comme la cause initiale) si on juge qu'elle a défavorablement influé sur l'évolution du processus morbide et contribué de la sorte à l'issue fatale sans pour autant être en rapport avec l'affection ou l'état qui a directement provoqué la mort³. Un code de démence peut ainsi être attribué soit comme cause initiale, soit comme cause non initiale. Toutefois, la démence ne figurera pas nécessairement sur le certificat de décès d'une personne atteinte de démence, si l'on considère que son décès a été provoqué par une autre affection ou d'autres circonstances.

Par convention, les statistiques publiées sur la mortalité ne signalent qu'une seule affection initiale comme cause du décès. Une telle façon de procéder

Références des auteurs

Kathryn Wilkins, Division des statistiques sur la santé, Statistique Canada, pré Tunney, 18C Immeuble R.H. Coats, Ottawa (Ontario) K1A 0T6
Greg F. Parsons, Division de la statistique du commerce, Statistique Canada, Ottawa (Ontario)
Jane F. Gentleman, Division des méthodes d'enquêtes sociales, Statistique Canada, Ottawa (Ontario)
William F. Forbes, Centre de santé Elisabeth-Bruyère, Ottawa (Ontario)

comporte toutefois une perte d'information, puisque la plupart des décès sont occasionnés par *plusieurs* affections, surtout dans la population âgée. En raison de leur âge, les personnes atteintes de démence présentent aussi, dans bien des cas, d'autres maladies. Les causes de décès qui viennent s'ajouter à la démence sur les certificats de décès sont peut-être des complications de la démence ou découlent d'une autre maladie. L'analyse de données sur les causes multiples de décès, qui tient compte de toutes les causes de décès enregistrées sur le certificat de décès, permet de dresser un tableau plus exact des causes de décès qu'une analyse des données sur les causes uniques³⁻⁵. Ces données deviennent de plus en plus facilement accessibles au Canada, mais rares sont les analyses publiées sur la question.

Des analyses de données sur les causes multiples de décès sont publiées depuis déjà un certain temps dans certains pays; un certain nombre d'entre elles mettent l'accent sur la démence. Ainsi, des données sur les causes multiples de décès ont servi à montrer que la démence est sous-déclarée comme cause de décès sur les certificats par rapport à la fréquence de déclaration de cette affection comme cause de morbidité avant le décès⁶⁻¹³. D'autres analyses de données sur les causes multiples ont insisté sur les causes de décès associées positivement à la démence^{14,15}.

Cette étude vise à approfondir nos connaissances sur le rôle de la démence comme cause déclarée de décès à la lumière de données sur les causes multiples de décès publiées au Canada et aux États-Unis. Elle établit des comparaisons entre les fréquences de déclaration de la démence comme cause initiale de décès et comme cause signalée, dans les certificats. Elle fait état des causes de décès associées positivement et négativement à la démence, en se fondant sur les données canadiennes.

Méthodes

La façon de procéder pour obtenir des données aux fins de l'analyse a déjà été décrite⁵. Grosso modo, nous avons modifié, à l'aide d'un logiciel spécialement conçu à cette fin, les enregistrements de causes multiples (par le traitement informatique de données médicales fournies sur les certificats de décès)¹⁶. Nous avons ensuite relié ces données aux enregistrements de décès applicables aux mêmes personnes, qui figurent dans la Base canadienne de données sur l'état civil, tenue par Statistique Canada. Ainsi, des données sur l'âge au moment du décès, le sexe et d'autres variables ont été ajoutées à chaque enregistrement dans les fichiers de causes multiples.

Après d'autres modifications, nous avons retenu, aux fins de notre analyse, 113 144 enregistrements de décès de personnes âgées de 65 ans et plus, ce qui représentait 19 % de tous les décès enregistrés dans la population âgée de 65 ans et plus au Canada, de 1990 à 1993. Dans le cas du Québec et de l'Ontario, nous avons analysé des échantillons aléatoires de 3 % de tous les

enregistrements de décès applicables à 1992 et 1993, respectivement. Dans le cas de l'Alberta, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve, de la Nouvelle-Écosse, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan, des Territoires du Nord-Ouest et du Yukon, nous avons utilisé pour ainsi dire la totalité des données. Dans le cas de la Colombie-Britannique et du Manitoba, les données sur les causes multiples n'étaient pas disponibles. Les données complètes de 1993 sur les causes multiples de décès aux États-Unis, accessibles sur CD-ROM par le biais du *National Center for Health Statistics*¹⁷, avaient été soumises au même traitement que les données canadiennes.

L'ensemble du fichier canadien sur les causes multiples a été vérifié au moyen de comparaisons avec d'autres sources. La répartition en pourcentage de l'âge au moment du décès dans les enregistrements contenus dans le fichier des causes multiples a été comparée à la même répartition applicable à tous les décès survenus au Canada en 1991. De plus, les âges médians et le pourcentage des décès pour lesquels la démence figurait comme cause initiale pour les groupes d'âge de 45 ans et plus, de 75 ans et plus et de 45-74 ans dans les fichiers de causes multiples ont été comparés aux mêmes données applicables à tous les décès¹⁸. Ces comparaisons n'ont mis en évidence que de très légères différences.

Dans cette étude, la démence renvoyait soit à des états psychotiques organiques séniles et préséniles (CIM-9, code 290), soit à la maladie d'Alzheimer (CIM-9, code 331.0). Les fréquences, les taux et les proportions de tous les décès survenus au Canada et aux États-Unis, pour lesquels la démence était signalée comme cause, ont été regroupés par sexe et par groupe d'âge. Dans le cas des données canadiennes, les calculs selon le sexe et l'âge ont été faits à partir des valeurs suivantes : taux de démence comme cause mentionnée et comme cause initiale du décès, rapport cause mentionnée-cause initiale (soit le nombre de fois où la démence a été signalée dans les certificats de décès divisé par le nombre de fois où elle a été retenue comme cause initiale du décès) et rapports de taux. Les taux normalisés selon l'âge ont été calculés au moyen de la méthode directe qui fait appel aux chiffres de population pour les groupes d'âge de 65-69 ans, 70-74 ans, 75-79 ans, 80-84 ans, 85-89 ans et 90 ans et plus, dans la population canadienne de 1991.

Pour estimer les associations bidimensionnelles entre la démence et chacune des autres causes figurant sur le même certificat de décès, on a procédé à un calcul du rapport de cotes (RC), par sexe et par groupe d'âge. Le RC désigne la probabilité que la démence soit signalée bien qu'une autre cause précise soit mentionnée, divisée par la probabilité que la démence soit signalée lorsque l'autre cause ne l'est pas. On a calculé le RC applicable à toutes les causes, au niveau des trois premiers chiffres utilisés dans la neuvième révision de la Classification internationale des maladies (CIM-9)³. Dans le cas des rapports cause mentionnée-cause initiale ou du RC, la

démence a été retenue tout au plus une fois par certificat de décès, comme toutes les autres causes. Il importe cependant de signaler que lorsqu'un code est enregistré dans un certificat de décès pour indiquer la nature d'un traumatisme à l'origine du décès (soit le code N), un code correspondant est toujours enregistré pour indiquer la cause extérieure du traumatisme (soit le code E). Pour les besoins du calcul du RC, on a inclus aussi bien le code N que le code E obtenus de chaque enregistrement qui contenait de telles données.

On a eu recours à des tests bilatéraux au seuil de signification de 0,05 pour déterminer si le RC était significativement différent de 1,00. Une telle opération équivaut à soumettre à un test d'indépendance la fréquence à laquelle la démence est mentionnée ou non sur l'enregistrement du décès, par rapport à la fréquence à laquelle l'autre cause est mentionnée ou non, selon un tableau de contingence deux par deux. Pour accroître la probabilité que les associations observées présentent un intérêt clinique, on n'a analysé le RC que dans les cas où chaque fréquence signalée dans le tableau deux par deux était d'au moins 10. Les gros échantillons ont conféré une puissance élevée aux tests de signification, en ce sens qu'ils ont permis aux tests de détecter un nombre important de résultats significatifs.

Résultats

Au Canada, 2 % de tous les enregistrements de décès de personnes âgées de 65 ans et plus ont indiqué la démence comme cause initiale du décès, et 6 % l'ont mentionnée comme une des causes du décès. Même si ces tendances rejoignent remarquablement celles qui se dégagent des données américaines, les proportions des enregistrements de décès qui mentionnaient la démence étaient systématiquement légèrement plus élevées au

Canada qu'aux États-Unis (tableaux 1 et 2; figures 1 et 2). De plus, le rapport cause mentionnée-cause initiale était légèrement inférieur dans les enregistrements de décès canadiens que dans les enregistrements américains, soit 2,4 contre 2,5.

Les taux de mortalité attribuables à la démence, aussi bien comme cause initiale que comme cause mentionnée, augmentent de manière marquée avec l'âge (tableau 3, figure 1). Parmi les Canadiens et les Canadiennes âgés de 85 ans et plus, le taux de mortalité dont la démence était la cause initiale (525 pour 100 000 habitants) était environ 26 fois plus élevé que dans le groupe des 65 à 74 ans (20 pour 100 000 habitants). La proportion était d'environ 32 fois plus élevée dans les mêmes groupes d'âge (1 348 et 42 pour 100 000 habitants, respectivement) dans les cas où la démence était mentionnée dans le certificat de décès. En comparaison, en 1992, le taux de mortalité imputable à toutes les causes pour le groupe d'âge de 85 ans et plus n'était que sept fois supérieur au taux enregistré chez les 65 à 74 ans¹⁹. C'est dire que les taux de mortalité attribuable à la démence augmentent plus rapidement avec l'âge que les taux de mortalité imputable à toutes les causes.

La proportion de certificats de décès dans lesquels la démence figure comme cause initiale ou comme une des causes du décès était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (tableaux 1 et 2, figures 1 et 2). Le taux normalisé selon l'âge de mortalité attribuable à la démence était cependant plus élevé dans la population masculine (tableau 3).

Afin de déterminer les causes associées positivement ou négativement à la démence dans les certificats de décès, on a soumis le RC à un test de signification (voir Méthodes). Au total, 153 tests ont été réalisés pour tous

TABLEAU 1

Nombre et pourcentage du nombre total de décès pour lesquels la démence est mentionnée ou indiquée comme cause initiale (CI), selon le groupe d'âge et le sexe, 65 ans et plus, Canada, 1990-1993

Groupe d'âge	Hommes			Femmes			Les deux sexes			
	Nbre total de décès	Décès pour lesquels la démence est indiquée comme CI (%)	Décès pour lesquels la démence est mentionnée (%)	Nbre total de décès	Décès pour lesquels la démence est indiquée comme CI (%)	Décès pour lesquels la démence est mentionnée (%)	Nbre total de décès	Décès pour lesquels la démence est indiquée comme CI (%)	Décès pour lesquels la démence est mentionnée (%)	Rapport de cause mentionnée à cause initiale
65-74	20 269	125 (0,6)	298 (1,5)	12 474	157 (1,3)	305 (2,4)	32 743	282 (0,9)	603 (1,8)	2,1
75-84	24 699	555 (2,2)	1 331 (5,4)	20 589	635 (3,1)	1 434 (6,9)	45 288	1 190 (2,6)	2 765 (6,1)	2,3
85+	13 793	391 (2,8)	1 082 (7,8)	21 320	862 (4,0)	2 137 (10,0)	35 113	1 253 (3,6)	3 219 (9,2)	2,6
65+	58 761	1 071 (1,8)	2 711 (4,6)	54 383	1 654 (3,0)	3 876 (7,1)	113 144	2 725 (2,4)	6 587 (5,8)	2,4

TABLEAU 2
Nombre et pourcentage du nombre total de décès pour lesquels la démence est mentionnée ou indiquée comme cause initiale (CI), selon le groupe d'âge et le sexe, 65 ans et plus, États-Unis, 1993

Groupe d'âge	Hommes			Femmes			Les deux sexes			
	N ^{bre} total de décès	Décès pour lesquels la démence est indiquée comme CI (%)	Décès pour lesquels la démence est mentionnée (%)	N ^{bre} total de décès	Décès pour lesquels la démence est indiquée comme CI (%)	Décès pour lesquels la démence est mentionnée (%)	N ^{bre} total de décès	Décès pour lesquels la démence est indiquée comme CI (%)	Décès pour lesquels la démence est mentionnée (%)	Rapport de cause mentionnée à cause initiale
65-74	279 606	1 459 (0,5)	3 399 (1,2)	208 213	1 403 (0,7)	3 167 (1,5)	487 819	2 862 (0,6)	6 566 (1,3)	2,3
75-84	313 559	4 712 (1,5)	11 807 (3,8)	324 479	6 695 (2,1)	16 482 (5,1)	638 038	11 407 (1,8)	28 289 (4,4)	2,5
85+	172 778	3 924 (2,3)	10 569 (6,1)	355 659	11 747 (3,3)	29 928 (8,4)	528 437	15 671 (3,0)	40 497 (7,7)	2,6
65+	765 943	10 095 (3,3)	25 775 (3,3)	888 351	19 845 (2,2)	49 577 (5,6)	1 654 294	29 940 (1,8)	75 352 (4,6)	2,5

les âges réunis (65 ans et plus), les deux sexes et tous les codes à trois chiffres de la CIM. Soixante-dix pour cent de ces tests étaient significatifs à un seuil de 0,05, ce qui dépasse largement le chiffre de 5 % qui pourrait être attribuable au simple fait du hasard. De même, 56 % des 231 tests réalisés pour trois groupes d'âge (65-74 ans, 75-84 ans et 85 ans et plus) se sont révélés significatifs.

Causes associées positivement à la démence

Pour 36 causes de décès, le RC était significativement élevé dans au moins un groupe d'âge, pour au moins un des sexes (tableau 4). Les causes de décès associées positivement à la démence s'inséraient dans plusieurs catégories générales : pneumonie et grippe, affections évoquant la démence, affections découlant des effets débilissants de la démence avancée (p. ex., les problèmes liés à l'alimentation, l'incontinence, l'immobilité) et les maladies vasculaires cérébrales. À l'intérieur de ces catégories, les causes spécifiques de décès pour lesquelles le RC était significativement élevé, tant chez les hommes que chez les femmes de 65 ans et plus, sont indiquées dans le tableau 5. Parmi les causes de décès dont le RC était systématiquement le plus élevé, peu importe le groupe d'âge et le sexe, figuraient la bronchopneumonie, micro-organisme non précisé (CIM-9 485); la pneumonie, micro-organisme non précisé (CIM-9 486); et la pneumonite due aux substances solides et liquides (CIM-9 507).

Affections associées négativement à la démence

Il existait une relation significative négative entre 41 causes de décès et la démence (tableau 6). Grosso modo, ces causes pourraient être classées dans les catégories suivantes : cancers, cardiopathies, maladies respiratoires chroniques et autres causes. À l'intérieur de ces catégories, les causes spécifiques de décès pour lesquelles le RC était significativement faible, tant chez

les hommes que chez les femmes, dans le groupe des 65 ans et plus, sont indiquées dans le tableau 7. On a observé systématiquement un RC faible dans le cas de l'infarctus aigu du myocarde (CIM-9 410), d'autres formes de cardiopathie ischémique chronique (CIM-9 414) et des troubles du rythme cardiaque (CIM-9 427). Même si l'arthrite rhumatoïde et d'autres polyarthropathies inflammatoires (CIM-9 714) sont rarement indiquées comme causes de décès, on a observé une association statistiquement significative (RC = 0,32) chez les femmes de 65 ans et plus. Chez les hommes, le RC applicable à cette cause de décès était de 0,39, à un seuil de signification de 0,06.

Discussion

Cette étude, qui repose sur des analyses de données sur les causes multiples de décès, révèle de nouvelles données sur la fréquence totale à laquelle la démence figure dans les certificats comme cause de décès, ainsi que sur les causes de décès le plus et le moins fréquemment associées à la démence. Le recours aux données sur les causes multiples de préférence aux données statistiques habituelles fondées sur une cause unique est particulièrement indiqué lorsqu'on étudie la démence, affection dont l'épidémiologie est encore mal connue.

Le constat selon lequel une plus forte proportion d'enregistrements canadiens que d'enregistrements américains mentionnent la démence pourrait s'expliquer par l'un des facteurs suivants ou par les deux : 1) un dépistage des cas de démence avant le décès qui serait plus complet au Canada qu'aux États-Unis, peut-être en raison de l'universalité et de la gratuité de l'accès aux services diagnostiques et aux soins médicaux au Canada; 2) une plus forte proportion de décès dus à la démence au Canada qu'aux États-Unis.

L'augmentation, avec l'âge, du rapport cause mentionnée-cause initiale dans les deux pays donne à penser que lorsque la démence est indiquée dans le certificat de décès, il est plus probable qu'elle soit enregistrée comme la cause initiale du décès des sujets plus jeunes que des sujets plus âgés. Cela tient possiblement au fait que l'on suppose que la démence est un phénomène «normal» chez les personnes âgées, et, partant, moins susceptible de déclencher l'enchaînement des événements qui mènent au décès. L'accroissement, avec l'âge, de la fréquence à laquelle la démence est mentionnée comme cause de décès peut se comparer à l'augmentation, avec l'âge, de la prévalence des cas signalés de démence dans la population. Ainsi, selon les résultats d'une étude de prévalence fondée sur une population, la proportion de la population canadienne atteinte de démence (tous genres confondus) s'élèverait à 2,4 % dans le groupe des 65 à 74 ans, et atteindrait 34,5 % chez les personnes de 85 ans et plus, ce qui est environ 15 fois plus¹. Pour sa part, le taux de mortalité fondé sur les cas mentionnés de démence augmente de 32 fois lorsqu'on compare ces mêmes groupes d'âge. Cette différence entre les deux rapports est probablement attribuable au fait que la démence fait proportionnellement moins de victimes chez les personnes âgées de 65 à 74 ans qui en sont atteintes que chez les sujets plus âgés.

Alors que l'on observe des taux de mortalité plus élevés chez les hommes que chez les femmes, les données de prévalence indiquent un taux supérieur de démence chez les femmes¹. Cet écart s'explique sans doute par le fait que le taux de survie est plus élevé chez les femmes atteintes de démence, constat qui est abondamment corroboré par des données^{13,14,20,21}.

À compter de l'âge de 86 ans environ, les taux de mortalité sont cependant plus élevés chez les femmes que chez les hommes (figures 1 et 2). Divers facteurs pourraient être à l'origine de ce changement de tendance. Bien que les hommes et les femmes de plus de 85 ans forment une population très restreinte, il est possible que les hommes de cet âge soient généralement mieux portants que les femmes, si une plus forte proportion d'hommes en moins bonne santé sont déjà décédés et ont été éliminés de la cohorte. Ou encore, dans cette population d'âge très avancé, les femmes qui ont une plus grande espérance de vie sont proportionnellement plus nombreuses à présenter une démence profonde, de sorte

qu'il est plus probable qu'elle soit signalée dans les certificats de décès des femmes que des hommes.

Une hypothèse pourrait être avancée pour expliquer que le rapport cause mentionnée-cause initiale soit systématiquement plus élevé chez les hommes que chez les femmes, à savoir que les affections associées, comme les cardiopathies ischémiques, sont plus souvent fatales chez les hommes que chez les femmes, même si les femmes ont généralement signalé plus d'affections associées (données inédites, Enquête nationale sur la santé de la population, 1994-1995). Ainsi, les causes de décès autres que la démence seraient plus souvent désignées comme la cause initiale chez les hommes que chez les femmes.

FIGURE 1

Fréquence, par âge et sexe, à laquelle la démence est mentionnée ou indiquée comme cause initiale, selon le sexe, Canada, 1990-1993

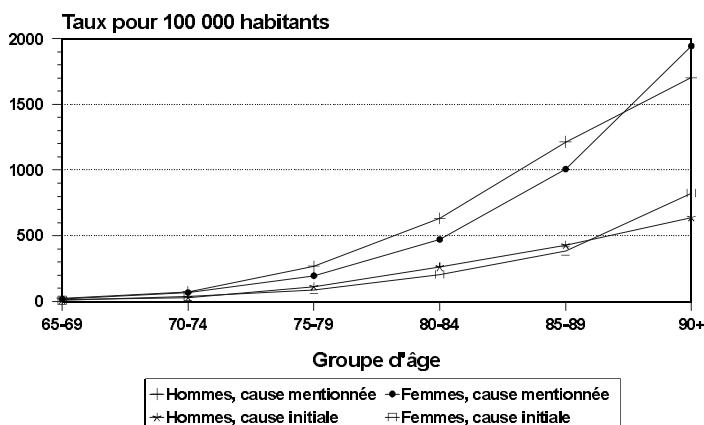
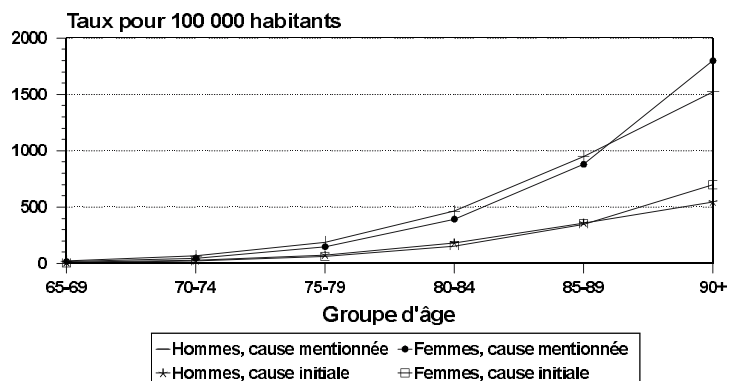


FIGURE 2

Fréquence, par âge et sexe, à laquelle la démence est mentionnée ou indiquée comme cause initiale, selon le sexe, États-Unis, 1993



Causes associées positivement à la démence

On a déjà souligné la forte et constante association entre la démence et la broncho-pneumonie, la pneumonie et la grippe¹⁴, qui s'explique probablement par le caractère opportuniste de ces maladies. Les personnes dont l'état de santé général est compromis par les effets physiques de la démence présentent sans doute une moins grande résistance à des affections qui par ailleurs n'entraîneraient pas la mort. De plus, il est possible que les médicaments et autres traitements soient prescrits de manière moins stricte aux personnes atteintes de démence qu'à celles qui n'en souffrent pas.

Certaines causes de décès associées positivement à la démence dans les certificats de décès découlent des symptômes de la démence. La dépression, par exemple, pourrait être la manifestation initiale ou un symptôme précoce de la démence. De même, d'autres causes de décès associées positivement à la démence découlent de la détérioration physiologique, comme la difficulté à s'alimenter, l'incontinence, les troubles moteurs, voire l'immobilité, qui s'observe à mesure que la démence progresse. Par exemple, la difficulté à s'alimenter pourrait engendrer la malnutrition, des troubles de l'équilibre acido-basique et du métabolisme de l'eau et des électrolytes, la pneumonite et des symptômes intéressants l'appareil digestif (par exemple la difficulté à avaler).

Les causes de décès découlant des affections vasculaires et vasculaires cérébrales n'étaient pas systématiquement associées à la démence. On a noté une corrélation positive entre la démence et d'autres maladies vasculaires cérébrales mal définies, mais une association significativement négative entre la démence et l'hémorragie cérébrale, tant chez les hommes que chez les femmes. Une maladie vasculaire cérébrale aiguë mais mal définie, a été associée positivement à la démence chez les hommes, mais négativement chez les femmes.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on interprète les résultats de l'analyse des maladies vasculaires cérébrales comme des maladies cardio-vasculaires (voir discussion ci-dessous). Comme le certificat de décès fait plus souvent état des démences générales que des sous-types précis, les états psychotiques organiques

TABLEAU 3

Taux de mortalité pour laquelle la démence est mentionnée (M) ou indiquée comme cause initiale (I) de décès, et rapport de taux de cause mentionnée à taux de cause initiale, selon le sexe, groupe des 65 ans et plus, Canada^a, 1990-1993

Type de taux et âges visés	I ou M	Hommes		Femmes		Les deux sexes	
		Taux ^b	Taux I/taux M	Taux ^b	Taux I/taux M	Taux ^b	Taux I/taux M
65-74 ans	I	19	2,4	20	2,0	20	2,1
	M	45		40		42	
75-84 ans	I	167	2,4	135	2,3	148	2,3
	M	401		304		344	
85+ ans	I	492	2,8	541	2,5	525	2,6
	M	1 361		1 341		1 348	
65+ ans	I	100	2,5	118	2,3	111	2,4
	M	253		277		267	
Taux standardisé pour l'âge ^c : 65+	I	109	2,5	101	2,3	104	2,4
	M	277		234		252	
Taux standardisé pour l'âge et le sexe ^c : 65+	I					104	2,4
	M					251	

séniles et préséniles et la maladie d'Alzheimer ont tous été assimilés à une seule maladie dans l'analyse. Il est toutefois probable que les associations avec d'autres troubles ne soient pas constantes dans les divers sous-types de démence. Par exemple, il est possible que les associations entre la démence artériopathique et la maladie d'Alzheimer, d'une part, et les accidents vasculaires cérébraux et les maladies liées à l'hypertension, d'autre part, soient fort différentes.

Causes associées négativement à la démence

Les associations négatives observées entre la démence et les causes de décès pour lesquelles le tabagisme représente un facteur de risque, surtout les cancers de la trachée, des bronches et du poumon, et les maladies respiratoires chroniques, corroborent l'hypothèse voulant que la nicotine puisse réduire les risques de survenue de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, les associations négatives avec les cancers de l'appareil respiratoire pourraient aussi s'expliquer en partie par la rapidité de leur évolution vers une issue fatale, de sorte qu'il est moins probable que la démence soit indiquée dans les certificats comme cause de décès.

Bien que les données soient équivoques, certaines études épidémiologiques indiquent que la nicotine pourrait offrir une protection contre la maladie d'Alzheimer²²⁻²⁵ en augmentant le nombre de récepteurs cholinergiques de la nicotine²⁶⁻²⁹. En outre, il est possible que la nicotine améliore les fonctions cognitives

TABLEAU 4

Associations positives significatives entre le signalement de la démence et le signalement d autres causes de décès, selon le groupe d âge et le sexe, 65 ans et plus, Canada^a, 1990-1993

		Rapport de cotes							
		Hommes, selon le groupe d âge				Femmes, selon le groupe d âge			
		65-74	75-84	85+	65+	65-74	75-84	85+	65+
CIM-9	Autres causes ^b	65-74	75-84	85+	65+	65-74	75-84	85+	65+
038	Septicémie	1,91*	1,34	0,86	1,20	1,33	1,15	1,06	1,09
263	Malnutritions protéino-caloriques, autres et sans précision	3,22	2,34*	0,90	1,91*	5,06*	2,14*	2,10*	2,40*
276	Troubles de l'équilibre acido-basique et du métabolisme de l'eau et des électrolytes	1,65	2,76*	1,48	2,33*	1,34	2,13*	2,40*	2,49*
307	Symptômes ou troubles spéciaux non classés ailleurs		2,93	5,90	6,04		2,43	4,05	4,22*
311	Troubles dépressifs, non classés ailleurs		1,84	1,77	1,72*	3,29	1,94*	1,10	1,61*
332	Syndrome parkinsonien	5,24*	2,78*	1,41	2,67*	3,38	2,20*	0,96	1,70*
345	Épilepsie	2,59	2,74	3,93	2,81*	4,74	1,46	2,32	1,96*
435	Ischémie cérébrale transitoire	4,48	0,90	1,75	2,05*	5,00	1,62	2,19*	2,57*
436	Maladies cérébro-vasculaires aiguës mal définies	2,08*	1,17	0,72*	1,18*	1,91*	0,88	0,67*	0,89*
437	Maladies cérébro-vasculaires, autres et mal définies	1,82	1,31	1,17	1,52*	2,12	1,00	1,02	1,25*
438	Séquelles des maladies cérébro-vasculaires	1,38	1,44	1,06	1,40*	1,64	1,23	1,07	1,27
440	Athérosclérose	1,16	1,18	1,22	1,37*	2,12*	1,21	0,92	1,21*
485	Bronchopneumonie, micro-organisme non précisé	3,69*	2,62*	1,73*	2,64*	3,50*	2,66*	1,64*	2,26*
486	Pneumonie, micro-organisme non précisé	4,88*	2,59*	1,54*	2,60*	3,44*	1,93*	1,42*	1,87*
487	Grippe	3,95	6,89*	1,62	4,40*		1,87	1,50	1,82*
507	Pneumonite due aux substances solides et liquides	4,17*	3,12*	2,58*	3,17*	5,02*	3,22*	2,49*	3,05*
514	Congestion pulmonaire hypostatique	1,25	1,48*	1,05	1,36*	2,17*	0,97	1,12	1,19
553	Autres hernies abdominales sans mention d'occlusion ni de gangrène		1,76	1,96	1,92		1,84	1,89	2,06*
590	Infections rénales	3,20	2,44	1,38	2,28*		0,87	0,22	0,47
595	Cystite		2,70	4,87	1,65			3,60	4,21*
599	Autres affections de l'urètre et des voies urinaires	6,84	3,24*	1,34	2,93*	6,78	2,74*	1,62*	2,45
600	Hyperplasie de la prostate	2,40	1,31	1,45	1,88*	S/0	S/0	S/0	S/0
707	Ulcérations chroniques de la peau	6,76	3,24	0,78	2,51*	1,90	2,35*	1,30	1,87*
715	Arthroses et affections apparentées	1,60	2,62*	1,65*	2,65*	2,11	1,77*	1,73*	2,18*
780	Symptômes généraux	0,99	1,78*	0,66	1,26	3,37	1,78*	1,22	1,64*
787	Symptômes relatifs à l'appareil digestif	9,36	1,87	3,94	3,53*	5,35	3,52*	2,69*	3,45*
797	Sénilité sans mention de psychose	5,33	1,39	0,72*	1,40*	7,50	1,46*	0,56*	0,95
799	Autres causes mal définies ou inconnues de morbidité et de mortalité	0,94	1,03	1,04	1,05	1,41*	1,39*	1,05	1,20*
N-820	Fracture du col du fémur	4,53	2,94*	0,98	2,34*	5,26	2,33*	0,98	1,72*
N-905	Séquelles des lésions traumatiques des tissus musculaire, osseux et conjonctif	11,20	7,54	5,05	7,25	13,34		4,51*	3,26*
N-933	Corps étranger du pharynx et du larynx	4,78	1,82	2,19*	2,24*	3,58	2,69*	1,68	2,18
E-887	Cause non précisée de fracture	4,41	2,43*	0,90	2,05*	4,46	2,09	0,88	1,53*
E-888	Chute, autre et non précisée	5,02	2,65*	0,70	1,86*	1,74	1,78	0,86	1,36
E-911	Aspiration ou ingestion de produits alimentaires causant l'obstruction des voies respiratoires ou suffocation	7,53	2,20	4,21	3,29*	2,10	2,97	3,60	2,40
E-912	Aspiration et ingestion d'autre objet causant l'obstruction des voies respiratoires ou suffocation	3,77	1,55	1,89*	2,02*	3,35	2,38	1,41	1,98*
E-929	Séquelles d'accidents	5,86	2,51	2,94	2,96	16,06		4,70*	3,45*

TABLEAU 5

Grandes catégories et causes spécifiques de décès associées positivement à la démence mentionnée dans le certificat de décès, groupe des 65 ans et plus, Canada, 1990 1993

Code CIM-9	Cause de décès
	<i>Pneumonie et grippe</i>
485	Bronchopneumonie, micro-organisme non précisé
486	Pneumonie, micro-organisme non précisé
487	Grippe
	<i>Affections évoquant la démence</i>
311	Troubles dépressifs non classés ailleurs
332	Syndrome parkinsonien
	<i>Affections découlant des effets de la démence</i>
263	Malnutritions protéino-caloriques, autres et sans précision
276	Troubles de l'équilibre acido-basique et du métabolisme de l'eau et des électrolytes
507	Pneumonite due aux substances solides et liquides
707	Ulcérations chroniques de la peau
787	Symptômes relatifs à l'appareil digestif
820	Fracture du col du fémur
E-887	Cause non précisée de fracture
E-912	Aspiration ou ingestion d'autre objet causant l'obstruction des voies respiratoires ou suffocation
	<i>Maladies vasculaires</i>
440	Athérosclérose
435	Ischémie cérébrale transitoire
437	Maladies cérébro-vasculaires, autres et mal définies
	<i>Autres</i>
345	Épilepsie
715	Arthrose et affections apparentées

Note : Les données n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des provinces et des territoires. Voir Méthodes.

chez les sujets normaux³⁰, chez les patients déjà atteints de la maladie d'Alzheimer^{31,32} et chez les animaux³³.

Les analyses de données sur les causes multiples de décès mettent aussi en évidence un lien négatif entre la démence et les cardiopathies, une autre cause de décès pour laquelle le tabagisme représente un facteur de risque. Même si les recherches antérieures ont évoqué l'existence d'une association physiologique entre la formation de plaques séniles dans le cerveau et les cardiopathies ischémiques³⁴, l'association négative observée ici rejoint les résultats d'une étude réalisée en Finlande sur la mortalité chez les patients atteints de démence, qui a montré notamment que les maladies cardio-vasculaires étaient moins souvent citées comme cause de décès chez ces patients que dans l'ensemble de la population¹⁴. Toutefois, comme c'est le cas avec le

cancer du poumon, la rapidité de l'évolution de certaines formes de cardiopathie vers une issue fatale pourrait expliquer en partie l'association négative constatée avec la démence. Par exemple, il est possible que la démence soit moins souvent indiquée comme cause de décès dans le cas des patients qui décèdent brusquement des suites d'un infarctus aigu du myocarde que d'une autre cause qui traîne en longueur.

La relation négative observée entre l'hypertension artérielle essentielle et la démence vient corroborer les conclusions d'autres recherches qui ont mis en évidence une prévalence moins élevée de la maladie d'Alzheimer chez les personnes qui font de l'hypertension que chez celles qui n'en font pas³⁵. On a également noté une association négative entre la démence et d'autres causes de décès pour lesquelles l'hypertension constituait un facteur de risque, notamment l'anévrisme de l'aorte et l'insuffisance rénale.

Selon un récent survol de la littérature, au moins 20 études établissent un lien entre l'emploi d'anti-inflammatoires pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde et une prévalence plus faible de la maladie d'Alzheimer³⁶. Le RC significativement faible observé à l'égard de l'arthrite rhumatoïde et d'autres polyarthropathies inflammatoires (CIM-9 714) chez les femmes de 65 ans et plus dans la présente étude confirme l'hypothèse que les anti-inflammatoires peuvent prévenir la maladie d'Alzheimer ou en retarder l'apparition.

Limites

Lorsqu'on interprète les résultats de l'analyse de données sur les causes multiples, on ne doit pas en perdre de vue les limites⁴. D'abord, la façon d'établir les certificats de décès peut avoir une incidence sur certaines associations observées entre les causes de décès et la démence. Ainsi, les recherches antérieures indiquent que dans le cas des personnes atteintes de démence, la probabilité que certaines causes de décès soient indiquées dans le certificat de décès, notamment la maladie d'Alzheimer, la pneumonie, les cardiopathies et les accidents vasculaires cérébraux, varie selon le degré de déficience intellectuelle du patient avant le décès¹⁵.

Il importe aussi de signaler que les statistiques relatives à la mortalité, notamment les données sur les causes multiples de décès, ne rendent pas compte parfaitement de la prévalence de la maladie chez les personnes décédées. Ce phénomène tient à ce que les causes qui *provoquent* le décès d'une personne n'englobent pas nécessairement toutes les maladies dont elle est *atteinte* au moment de son décès. De plus, la personne qui établit le certificat de décès peut ne pas connaître parfaitement les antécédents médicaux de la personne décédée, de sorte qu'une affection qui a contribué à l'enchaînement des événements conduisant au décès peut ne pas être signalée dans le certificat de décès. La principale lacune présentée par cette étude,

TABLEAU 6

Associations négatives significatives entre le signalement de la démence et le signalement d'autres causes de décès, selon le groupe d'âge et le sexe, 65 ans et plus, Canada^a, 1990-1993

CIM-9		Rapport de cotes							
		Hommes, selon le groupe d'âge				Femmes, selon le groupe d'âge			
		65-74	75-84	85+	65+	65-74	75-84	85+	65+
	Autres causes ^b								
153	Tumeur maligne du côlon	0,24	0,46*	0,23	0,33*	0,38	0,28*	0,29*	0,27*
159	Tumeurs malignes de sièges autres ou non précisés de l'appareil digestif et du péritoine		0,62	0,09	0,34*	0,19	0,24	0,23	0,21*
162	Tumeur maligne de la trachée, des bronches et du poumon	0,24*	0,22*	0,20	0,17*	0,16	0,19*	0,38	0,15*
174	Tumeur maligne du sein chez la femme	S/0	S/0	S/0	S/0	0,33	0,47*	0,68*	0,42*
185	Tumeur maligne de la prostate	0,34	0,34*	0,58*	0,49*	S/0	S/0	S/0	S/0
188	Tumeur maligne de la vessie	0,29	0,34	0,57	0,45*		0,66	0,09	0,32
197	Tumeurs malignes secondaires des appareils respiratoire et digestif	0,18	0,12	0,13	0,11		0,13	0,21	0,10
198	Tumeurs malignes secondaires d'autres sièges précisés	0,90	0,18	0,10	0,11		0,24	0,33	0,14
199	Tumeur maligne de siège non précisé	0,11	0,15*	0,22*	0,14*	0,21	0,17*	0,22*	0,15*
250	Diabète sucré	1,15	0,96	0,80	0,89	0,72	0,59	0,65	0,59*
285	Anémies, autres et sans précision	0,38	0,59	0,92	0,90	0,38	0,69	0,55*	0,66
303	Syndrome de dépendance alcoolique	1,24	0,59	1,22	0,56*	0,59		2,24	0,27
310	Troubles mentaux spécifiques non psychotiques consécutifs à une atteinte cérébrale organique	0,94	0,79	0,26	0,63	0,85	0,55	0,28*	0,44
401	Hypertension artérielle	0,96	0,60*	0,79	0,67	0,54	0,66*	0,73*	0,67
402	Cardiopathie due à l'hypertension artérielle	1,15	0,78	0,98	0,86	0,53	0,39	0,76	0,64*
403	Néphropathie due à l'hypertension artérielle	0,62	0,56	0,70	0,63	0,77	0,32	0,20	0,29
410	Infarctus aigu du myocarde	0,40*	0,40*	0,51*	0,40*	0,27*	0,33*	0,43*	0,35*
414	Autres formes de cardiopathie ischémique chronique	0,53*	0,57*	0,63*	0,59*	0,55*	0,49*	0,61*	0,60*
415	Affections cardio-pulmonaires aiguës	0,42	0,29	0,44	0,33	0,16	0,86	0,44*	0,54*
424	Autres maladies de l'endocarde		0,19	0,69	0,35*	0,36	0,35	0,37*	0,38*
427	Troubles du rythme cardiaque	0,67*	0,79*	0,84*	0,81*	0,90	0,84*	0,77*	0,85*
428	Insuffisance cardiaque	0,71	0,60*	0,61*	0,74*	0,73	0,40*	0,50*	0,56*
429	Complications des cardiopathies et maladies mal définies	0,14	0,53*	0,55*	0,47*	1,14	0,80	0,95	0,92
431	Hémorragie cérébrale	0,32	0,24	0,93	0,41*		0,66	0,45	0,45*
434	Occlusion des artères cérébrales	0,98	0,63	0,69	0,73		1,08	0,42*	0,68*
436	Maladies cérébro-vasculaires aiguës mais mal définies	2,08*	1,17	0,72*	1,18*	1,91*	0,88	0,67*	0,89*
441	Anévrisme de l'aorte		0,29	0,06	0,17*	0,25	0,38	0,74	0,52*
492	Emphysème	0,36	0,61*	0,28	0,46*	0,27	0,10	0,13	0,11*
493	Asthme		0,53	1,45	0,73		0,54	0,64	0,49*
496	Obstruction chronique des voies respiratoires, non classée ailleurs	0,84	0,55*	0,60*	0,62*	0,59	0,42*	0,56*	0,45*
518	Autres maladies du poumon	0,27	0,80	0,38	0,57*	0,26	0,75	0,66	0,61*
557	Insuffisance vasculaire intestinale		0,12	0,33	0,18	0,34	0,51	0,45	0,46*
560	Occlusion intestinale sans mention de hernie	1,28	0,51	0,65	0,70	0,53	0,64	0,74	0,70*
584	Insuffisance rénale aiguë		0,89	0,75	0,75	0,35	0,34	0,46	0,38*
585	Insuffisance rénale chronique		0,43*	0,63	0,54*	0,70	0,23	0,50*	0,38*
586	Insuffisance rénale, sans précision	0,61	0,74*	0,45*	0,66*	0,16	0,24*	0,58*	0,43*
714	Arthrite rhumatoïde et autres polyarthropathies inflammatoires	0,76	0,36	0,40	0,39	0,27	0,25	0,50	0,32*
785	Symptômes relatifs à l'appareil cardio-vasculaire		0,31*	0,96	0,47*	0,63	0,44*	0,73	0,57*
797	Sénilité sans mention de psychose	5,33	1,39	0,72*	1,40*	7,50	1,46*	0,56*	0,95
N-997	Complications affectant l'organisme, non classées ailleurs		0,61	0,38	0,46	0,47	0,51	0,61	0,51*
E-878	Opération ou autre intervention chirurgicale ayant provoqué des réactions anormales ou des complications chez le malade, sans mention d'incident en cours d'exécution	0,24	0,48	0,45	0,41*	0,24	0,37	0,43	0,34*

TABLEAU 7

Grandes catégories et causes spécifiques de décès associées négativement à la démence mentionnée dans le certificat de décès, groupe des 65 ans et plus, Canada, 1990-1993

Code CIM-9	Cause de décès
	<i>Cancer</i>
159	Tumeurs malignes de sièges autres ou non précisés de l'appareil digestif et du péritoine
162	Tumeur maligne de la trachée, des bronches et du poumon
199	Tumeur maligne de siège non précisé
	<i>Cardiopathie</i>
410	Infarctus aigu du myocarde
414	Autres formes de cardiopathie ischémique chronique
427	Troubles du rythme cardiaque
428	Insuffisance cardiaque
785	Symptômes relatifs à l'appareil cardio-vasculaire
	<i>Maladies des voies respiratoires</i>
492	Emphysème
496	Obstruction chronique des voies respiratoires, non classée ailleurs
518	Autres maladies du poumon
	<i>Autres</i>
401	Hypertension essentielle
431	Hémorragie cérébrale
441	Anévrisme de l'aorte
585	Insuffisance rénale chronique
586	Insuffisance rénale, sans précision
E-878	Opération ou autre intervention chirurgicale ayant provoqué des réactions anormales ou des complications chez le malade, sans mention d'incident en cours d'exécution
Note : Les données n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des provinces et des territoires. Voir Méthodes.	

c'est le risque de biais lié à une erreur de classification. Si les cas de sous-déclaration de la démence suivent une distribution aléatoire par rapport aux autres causes de décès, l'ampleur des associations observées s'en trouvera réduite. Il est cependant plus probable que l'enregistrement de la démence dans les certificats de décès soit dans une certaine mesure liée à la présence d'autres causes précises de décès, ce qui donnera lieu dans une certaine mesure à des différences dans la classification et qui faussera les résultats.

Quoi qu'il en soit, l'analyse des données sur les causes multiples de décès nous a permis de mieux comprendre les associations d'états morbides qui conduisent à la mort, ainsi que les états morbides qui sont rarement associés comme causes de décès. Les recherches réalisées à ce jour, surtout à partir de comparaisons cas-témoins, n'ont pas révélé grand-chose sur l'étiologie des principales formes de démence. Les

données relatives aux causes multiples nous offrent un moyen économique d'étudier les cas où la démence est à l'origine du décès, ainsi que les causes de décès qui sont le plus rarement associées à la démence.

Pour conclure, selon les données relatives aux causes multiples de décès, la démence contribue au décès deux fois plus souvent qu'elle n'est enregistrée comme la cause initiale du décès. Bon nombre des causes de décès associées positivement à la démence dans les certificats de décès sont attribuables, directement ou indirectement, à la maladie neurodégénérative, un constat qui rejoint les connaissances actuelles. Les causes associées négativement à la démence pourraient faire intervenir des traitements qui contribuent à prévenir la démence ou à en retarder l'apparition. Ainsi les associations négatives observées entre la démence et les cancers liés au tabagisme et l'arthrite viennent corroborer les conclusions d'études indiquant que les anti-inflammatoires et la nicotine pourraient avoir un effet protecteur. Il faudrait pousser plus loin l'étude du rôle joué par ces substances dans la prévention ou le report du déclenchement de la démence. D'autres associations négatives observées, par exemple entre la démence et l'hypertension, l'anévrisme de l'aorte et l'insuffisance rénale, nous amènent à formuler diverses hypothèses qui mériteraient une analyse plus approfondie.

Références

1. Canadian Study of Health and Aging Working Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994;150(6):899-913.
2. Østbye T, Crosse E. Net economic costs of dementia in Canada. *Can Med Assoc J* 1994;151(10):1457-64.
3. Organisation mondiale de la santé. *Classification internationale des maladies : [neuvième] révision, 1975. Manuel de la classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès*. Genève: OMS, 1977.
4. Israel RA, Rosenberg HM, Curtin LR. Analytical potential for multiple cause-of-death data. *Am J Epidemiol* 1986;124(2):161-79.
5. Wilkins K, Wysocki M, Morin C, et al. Causes multiples de décès. *Rapports sur la santé* 1997;9(2):19-29. (Statistique Canada Cat. 82-003-XPB).
6. Martyn CN, Pippard EC. Usefulness of mortality data in determining the geography and time trends of dementia. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:134-7.
7. Burns A, Jacoby R, Luthert P, et al. Cause of death in Alzheimer's disease. *Ageing* 1990;19:341-4.
8. Morgan K, Lilley J, Arie T, et al. Incidence of dementia: preliminary findings from the Nottingham longitudinal study of activity and ageing. *Neuroepidemiology* 1992;11(Suppl 1):80-3.
9. Macera CA, Sun RKP, Yeager KK, et al. Sensitivity and specificity of death certificate diagnoses for dementing illnesses, 1988-1990. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:479-81.

10. Newens AJ, Forster DP, Kay DWK. Death certification after a diagnosis of presenile dementia. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:293-7.
11. Raiford K, Anton-Johnson S, Haycox Z, et al. CERAD part VII: Accuracy of reporting dementia on death certificates of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1994;44:2208-9.
12. Olichney JM, Hofstetter CR, Galasko D, et al. Death certificate reporting of dementia and mortality in an Alzheimer's disease research center cohort. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:890-3.
13. Jagger C, Clarke M, Stone A. Predictors of survival with Alzheimer's disease: a community-based study. *Psychol Med* 1995;25:171-7.
14. Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1986;74:103-7.
15. Kukull WA, Brenner DE, Speck CE, et al. Causes of death associated with Alzheimer disease: variation by level of cognitive impairment before death. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:723-6.
16. Chamblee RF, Evans MC. *TRANSAX: the NCHS system for producing multiple-cause-of-death statistics, 1968-78.*, Washington (DC): US Government Printing Office, 1986 juin; Public Health Service, Vital and Health Statistics, Series 1, No 20.
17. National Center for Health Statistics. *1993 multiple cause-of-death file* [CD-ROM Series 20, No 11]. US Department of Health and Human Services, 1997 juillet.
18. Forbes WF, Gentleman JF, Park E. Dementia and age at death. *Exp Gerontol* 1995;30:445-53.
19. Statistique Canada. *Causes de décès, 1992.* Ottawa, 1994; Cat. 84-208.
20. van Dijk PTM, van de Sande JH, Diederik WJD, et al. The nature of excess mortality in nursing home patients with dementia. *J Gerontol* 1992;47:M28-34.
21. van Dijk PTM, Dippel DWJ, van der Meulen JHP, et al. Comorbidity and its effect on mortality in nursing home patients with dementia. *J Nerv Ment Dis* 1996;184(3):180-7.
22. Graves AB, van Duijn DM, Chandra V, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991;20:S48-57.
23. Forbes WF, Hayward LM. Concerning the link between tobacco smoking and impaired mental functioning. *Can J Public Health* 1993;84(3):211-2.
24. van Duijn CM, Hofman A. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *Br Med J* 1991;302:1491-4.
25. Lee PN. Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 1994;13(4):131-44.
26. Perry EK, Perry RH, Smith CJ, et al. Nicotinic receptor abnormalities in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:806-9.
27. Whitehouse PJ, Martino AM, Marcus KA, et al. Reductions in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative diseases. *Arch Neurol* 1988;45:722-4.
28. Whitehouse PJ, Martino AM, Wagster MV, et al. Reductions in [3H] nicotinic acetylcholine binding in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: an autoradiographic study. *Neurology* 1988;38:720-3.
29. Whitehouse PJ, Kalaria RN. Nicotinic receptors and neurodegenerative dementing diseases: basic research and clinical implications. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995;9 (Suppl 2):3-5.
30. Warburton DM. Nicotine as a cognitive enhancer. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:181-91.
31. Newhouse P, Sunderland T, Tariot P, et al. Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology* 1988;95:171-5.
32. Sahakian B, Jones G, Levy R, et al. The effects of nicotine on attention, information processing, and short term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry* 1989;154:797-800.
33. Williams M, Sullivan JP, Arneric SP. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Drug News Perspectives* 1994;17:205-0.
34. Sparks DL, Hunsaker JC III, Scheff SW, et al. Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1990;11(6):601-7.
35. Rockwood K, Lindsay J, McDowell I. High blood pressure and dementia [lettre]. *Lancet* 1996;348:65.
36. McGeer EG, McGeer PL. Aging, neurodegenerative disease and the brain. *Can J Aging* 1997;16(2):218-36. ○

Article court

Les conséquences du tabagisme sur la santé des fumeurs canadiens : Mise à jour

Larry F. Ellison, Howard I. Morrison, Margaret de Groh et Paul J. Villeneuve

Résumé

On a déterminé le nombre de décès prévus dans quatre cohortes hypothétiques canadiennes (fumeurs, hommes n'ayant jamais fumé, fumeuses et femmes n'ayant jamais fumé) en construisant des tables abrégées de survie. Il est ainsi apparu que le nombre de décès prématurés (avant l'âge de 70 ans) serait environ deux fois plus élevé chez les sujets ayant fumé toute leur vie que chez les sujets n'ayant jamais fumé, chez les hommes (2,3) comme chez les femmes (1,9). Le nombre supérieur de décès prématurés dans les cohortes de fumeurs des deux sexes était attribuable principalement au cancer et aux cardiopathies ischémiques. Le présent document fait ressortir l'impact considérable du tabagisme sur la mortalité prématurée.

Mots clés : Canada; cardiopathie ischémique; table de survie; mortalité; néoplasmes; tabagisme

Introduction

Le décès prématuré attribuable à la consommation de tabac est le pire problème de santé publique auquel sont aujourd'hui confrontés les Canadiens et les Canadiennes. Au moins le quart de tous les décès survenus chez les personnes âgées de 35 à 84 ans au Canada seraient dus au tabac¹. Quelque 45 000 décès auraient ainsi été causés par le tabac au pays en 1991².

Cette étude visait à mettre à jour et à compléter les travaux antérieurs^{3,4} sur la mortalité prématurée (avant l'âge de 70 ans) attribuable au tabac. L'étude canadienne la plus récente qui a modélisé cette mortalité⁴ est en effet aujourd'hui périmée, en partie à cause des changements survenus dans les taux de mortalité, notamment pour ce qui est des cardiopathies ischémiques. Nous avons modélisé le nombre prévu de décès dans quatre cohortes hypothétiques (fumeurs, hommes n'ayant jamais fumé, fumeuses et femmes n'ayant jamais fumé) âgées de 15 ans ou plus.

Méthodes

Les taux de prévalence selon l'âge chez les fumeurs des deux sexes ont été estimés à partir des données de l'Enquête nationale sur la santé de la population de 1996⁵. Les estimations du risque relatif de maladies attribuables au tabac ont été établies à partir des données de la *Cancer Prevention Study II* de l'*American Cancer Society* (*American Cancer Society*, communication personnelle, 1998), étude qui a été examinée en détail ailleurs⁶. Les taux de mortalité par âge, par sexe et par cause de décès ont été calculés à partir du dénombrement des décès provenant de la Base canadienne de données sur la mortalité de Statistique Canada ainsi que des données sur la population canadienne, ajustées en fonction du sous-dénombrement du recensement, également obtenues auprès de Statistique Canada. Nous avons supposé que ces taux de mortalité étaient valables pour les cohortes étudiées durant toute la durée de leur vie.

Pour calculer les taux de mortalité chez les fumeurs et les fumeuses, de même que chez les sujets n'ayant jamais fumé, nous avons utilisé la méthode décrite par

Références des auteurs

Larry F. Ellison, Howard I. Morrison et Margaret de Groh, Bureau du cancer, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, pré Tunney, Indice de l'adresse : 0601C1, Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Paul J. Villeneuve, Ontario Tobacco Research Unit, Centre for Health Promotion, University of Toronto, Toronto (Ontario)

Mattson et coll.⁷, en nous servant des taux de risque relatif, de prévalence et de mortalité déjà mentionnés. Nous avons ainsi établi les tables abrégées de survie⁸ pour chacune des quatre cohortes (fumeurs, hommes n'ayant jamais fumé, fumeuses et femmes n'ayant jamais fumé), puis nous avons évalué, à partir de ces tables, les probabilités de décès pour chaque intervalle d'âge. Nous avons ensuite estimé le nombre prévu de décès en multipliant les probabilités de décès selon l'âge par le nombre de survivants dans chaque cohorte, chiffre tiré également de nos tables de survie. Le nombre total de décès prévu pour chaque cohorte était basé sur une population initiale de 100 000 sujets âgés de 15 ans. Nous avons en outre supposé que les membres des cohortes de fumeurs resteraient fumeurs toute leur vie. Nous avons calculé le nombre de décès attribuables au tabagisme en soustrayant le nombre de décès chez les sujets n'ayant jamais fumé du nombre de décès survenus chez les fumeurs.

Pour chaque cause de décès, nous avons calculé de la même manière les probabilités de décès dans chaque intervalle d'âge. Nous avons ainsi estimé le nombre prévu de décès en multipliant les probabilités de décès selon l'âge et selon la cause par le nombre de survivants dans chaque cohorte. Nous avons présumé que les sujets fumeurs et les sujets n'ayant jamais fumé couraient les mêmes risques au chapitre des homicides, des accidents de la route, du VIH/sida et du suicide. Pour obtenir une base de comparaison directe, nous avons enfin répété la

méthode en nous servant des taux de prévalence du tabagisme⁹ et des chiffres de la mortalité en 1990.

Résultats

On prévoit que plus du tiers de la cohorte des 100 000 fumeurs âgés de 15 ans et près du quart de celle des fumeuses mourront avant d'avoir atteint l'âge de 70 ans (tableau 1). Le nombre prévu de décès prématurés chez les sujets fumeurs était environ deux fois plus élevé que dans les cohortes similaires de non-fumeurs, tant chez les hommes (2,3) que chez les femmes (1,9). Le nombre plus élevé de décès prématurés dans les cohortes de fumeurs des deux sexes était attribuable avant tout au cancer et aux cardiopathies ischémiques.

Le tabagisme est à l'origine de 56 % et de 48 % des décès prématurés chez les fumeurs de sexe masculin et de sexe féminin, respectivement. Chez les premiers, environ 3,5 % des décès prématurés étaient attribuables au suicide, 2,1 % aux accidents de la route, 1,4 % au VIH/sida et 0,4 % à un homicide. Chez les seconds, 1,5 % des décès prématurés étaient dus aux accidents de la route, 1,6 % au suicide, 0,3 % à un homicide et 0,2 % au VIH/sida.

Le tableau 2 donne le même type d'information que le tableau 1, mais en tenant compte des données de 1990 sur la prévalence du tabagisme et la mortalité plutôt que de celles de 1996. Le nombre de décès prématurés attribuables au tabac obtenus en utilisant les données de 1996 est inférieur de 5,5 % par rapport à 1990. Les

TABLEAU 1

Nombre prévu de décès avant l'âge de 70 ans dans quatre cohortes de 100 000 sujets aujourd'hui âgés de 15 ans, d'après les données canadiennes de 1996 sur la mortalité et la prévalence du tabagisme

Cause de décès	Code CIM-9	Décès chez les hommes			Décès chez les femmes		
		Fumeurs	Sujets n ayant jamais fumé	N ^{bre} de décès attribuables au tabagisme	Fumeuses	Sujets n ayant jamais fumé	N ^{bre} de décès attribuables au tabagisme
<i>Maladies liées au tabagisme</i>							
Cardiopathies ischémiques	410 414	7 726	3 589	4 137	3 436	1 334	2 102
Maladies vasculaires cérébrales	430 438	1 570	632	938	1 370	444	926
Cancers	140 195, 199 208	13 895	4 809	9 086	10 814	6 230	4 584
Maladies pulmonaires obstructives chroniques	490 492, 496	948	82	866	955	85	870
<i>Autres causes choisies^a</i>							
Homicides	E960 969	141	145		61	61	
Accidents de la route	E810 819	786	810		349	354	
Suicides	E950 959	1 303	1 345		381	385	
VIH/sida	177	510	521		46	47	
TOUTES CAUSES		36 801	16 263	20 538	23 414	12 105	11 309

baisses les plus marquées sont observées pour les maladies cardio-vasculaires; le nombre de décès attribuables aux cardiopathies ischémiques est inférieur de 18 %, et celui des décès dus aux accidents vasculaires cérébraux de 8 %. Pour ce qui est des maladies pulmonaires obstructives, notamment, mais aussi des cancers, le nombre de décès prématurés attribuables au tabagisme a baissé chez les hommes, alors qu'il a augmenté chez les femmes.

Discussion

Les résultats de cette étude mettent en évidence l'impact considérable du tabagisme sur la mortalité prématurée. Le risque de décès prématuré chez les hommes qui ont commencé à fumer à 15 ans est en effet plus du double de celui des non-fumeurs, et près de deux fois plus élevé chez les femmes. Plus de la moitié des décès prématurés prévus seraient attribuables au tabagisme, comparativement à moins de 6 % pour le suicide, les accidents de la route, le VIH/sida et les homicides combinés. Comme les autres chercheurs^{3,4}, nous avons observé que le nombre plus élevé de décès prématurés dans les cohortes de fumeurs était avant tout attribuable au cancer et aux cardiopathies ischémiques.

Notre estimation du taux prévu de mortalité prématurée attribuable au tabagisme était inférieure de plus de 10 % à celle qui avait déjà été établie dans une étude hypothétique similaire³ faite avec les données de 1990 sur la prévalence du tabagisme et la mortalité. Comme des différences méthodologiques entre les deux

études rendaient les comparaisons directes difficiles, nous avons repris notre analyse avec les données de 1990 et avons obtenu, pour 1996, des estimations inférieures de 6 % à celles de 1990. Ces différences entre les deux séries d'estimations peuvent en grande partie s'expliquer par les changements dans les taux de mortalité survenus entre 1990 et 1996, et pourraient refléter une amélioration des taux de survie pour des affections comme les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux. Pendant cette période, le taux de mortalité attribuable aux maladies pulmonaires obstructives chroniques a diminué chez les hommes, alors qu'il a augmenté chez les femmes, notamment chez celles de 65 à 69 ans.

Nous avons relevé près de deux fois plus de décès attribuables au tabagisme chez les hommes que chez les femmes, phénomène dû en partie à des différences liées au sexe dans les taux de mortalité selon l'âge et dans les estimations du risque relatif. Les estimations du risque relatif utilisées dans la présente analyse reflètent en partie les différences antérieures dans les habitudes de consommation de tabac des hommes et des femmes (p. ex., l'âge au moment de la première cigarette, le nombre de cigarettes fumées par jour)¹⁰. Bien que cette étude n'ait pas pour objet de faire de prévisions sur les changements dans la prévalence du tabagisme, les taux de mortalité et les risques relatifs sous-jacents, il est raisonnable de présumer que, si les hommes et les femmes avaient les mêmes habitudes de consommation de tabac, les différences dans le nombre de décès

TABLEAU 2

Nombre prévu de décès avant l'âge de 70 ans dans quatre cohortes de 100 000 sujets aujourd'hui âgés de 15 ans, d'après les données canadiennes de 1990 sur la mortalité et la prévalence du tabagisme

Cause de décès	Code CIM-9	Décès chez les hommes			Décès chez les femmes		
		Fumeurs	Sujets n ayant jamais fumé	N ^{bre} de décès attribuables au tabagisme	Fumeuses	Sujets n ayant jamais fumé	N ^{bre} de décès attribuables au tabagisme
<i>Maladies liées au tabagisme</i>							
Cardiopathies ischémiques	410 414	9 372	4 391	4 981	4 276	1 666	2 610
Maladies vasculaires cérébrales	430 438	1 776	727	1 049	1 474	492	982
Cancers	140 195, 199 208	14 577	5 116	9 461	10 833	6 263	4 570
Maladies pulmonaires obstructives chroniques	490 492, 496	1 031	93	938	825	77	748
<i>Autres causes choisies^a</i>							
Homicides	E960 969	153	157		81	81	
Accidents de la route	E810 819	1 042	1 074		444	450	
Suicides	E950 959	1 205	1 245		337	340	
VIH/sida	177	442	451		20	20	
TOUTES CAUSES		39 892	17 910	21 982	24 336	12 608	11 728

attribuables au tabagisme entre les sexes s'en trouveraient considérablement réduites.

Diverses interventions, depuis l'éducation du public sur les effets indésirables du tabac sur la santé jusqu'aux restrictions touchant la publicité et autres mesures législatives (p. ex., la taxation), ont contribué à diminuer considérablement la prévalence de la consommation du tabac dans les années 80^{10,11}. Trente pour cent des Canadiens et Canadiennes de 15 ans ou plus n'en continuent pas moins à fumer, et la consommation de tabac a brusquement augmenté chez les adolescents au début des années 90¹²⁻¹⁴. Comme la plupart des fumeurs acquièrent cette habitude hautement toxicomanogène pendant l'adolescence¹⁰, ce sont les habitudes de consommation chez les jeunes qui détermineront le futur fardeau qui sera imposé aux services de santé ainsi que le chiffre des décès prématurés. Une approche globale de la prévention du tabagisme chez les jeunes s'impose donc si l'on veut réduire le nombre de Canadiens qui meurent de maladies liées au tabagisme^{10,15}.

Remerciements

Nous voudrions remercier ici l'*American Cancer Society* de nous avoir fourni les données de sa deuxième étude sur la prévention du cancer (*Cancer Prevention Study II*).

Références

1. Collishaw NE, Tostowaryk W, Wigle DT. Mortality attributable to tobacco use in Canada. *Can J Public Health* 1988;79:166-9.
2. Ellison LF, Mao Y, Gibbons L. Projections de la mortalité imputable au tabagisme au Canada, 1991-2000. *Maladies chroniques au Canada* 1995;16(2):93-9.
3. Villeneuve P, Morrison H. Effets du tabagisme sur la santé au Canada: mise à jour. *Maladies chroniques au Canada* 1994;15(3):117-20.
4. Mao Y, Morrison H, Nichol RD, Pipe A, Wigle D. The health consequences of smoking among smokers in Canada. *Can J Public Health* 1988;79:390-1.
5. Statistique Canada. *Enquête nationale sur la santé de la population, 1996/97. Composante des ménages, Guide de l'utilisateur des fichiers de microdonnées à grande diffusion*. Ottawa, 1998; Cat. 82M0009GPF.
6. Garfinkel L. Selection, follow-up, and analysis in the American Cancer Society prospective studies. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;67:49-52.
7. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* 1987;77:425-31.
8. Selvin S. *Statistical analysis of epidemiologic data*. New York: Oxford University Press, Inc., 1991:263-9.
9. Santé et Bien-être social Canada (Stephens T, Fowler Graham D, réds). *Enquête Promotion de la santé Canada 1990 : rapport technique*. Ottawa, 1993; Cat. H39-263/2-1990F.
10. US Department of Health and Human Services. *Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General*. Rockville (MD): Public Health Service, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 1989; DHHS Pub No (CDC) 89-8411.
11. Lewitt EM, Coate D, Grossman M. The effects of government regulation on teenage smoking. *J Law Economics* 1981;24:545-69.
12. Clark W. Le tabagisme chez les jeunes au Canada. *Tendances sociales canadiennes* 1996;43:2-6. (Statistique Canada Cat. 11-008F).
13. Poulin C, Wilbur B. *Nova Scotia student drug use 1996: technical report*. Province of Nova Scotia, 1996.
14. Adlaf EM, Ivis FJ, Smart RG, Walsh GW. *Ontario Student Drug Use Survey, 1977-1995*. Toronto: Addiction Research Foundation, 1995.
15. Santé Canada. *Orientation : document d'orientation de la Stratégie nationale de lutte contre le tabagisme : mise à jour, 1993*. Ottawa, 1993. ○

Recensions de livres

Population Health : Concepts and Methods

Par T. Kue Young

New York : Oxford University Press, 1998; ix + 315 pages;
ISBN 0-19-511972-X; 63,95 \$CAN [en anglais seulement]

Ce magnifique manuel vient combler un créneau longtemps négligé dans le domaine de la formation en santé publique. On y trouve en effet, réunis sous une même couverture, une introduction exhaustive à toutes les méthodes quantitatives d'évaluation de l'état de santé de la population que se doit de connaître le professionnel de la santé moyen. On y trouve peut-être même assez de matière pour l'étudiant non épidémiologiste au niveau de la maîtrise dans des programmes d'études destinés aux administrateurs de la santé, aux responsables de la promotion de la santé ou aux spécialistes de la santé au travail et de l'hygiène du milieu. Les épidémiologistes en titre pourraient également le trouver utile pour enseigner les concepts de base de leur discipline, notamment aux étudiants de premier cycle ou à ceux du deuxième ou du troisième cycle qui ne sont pas spécialistes. Ils pourraient toutefois trouver la couverture des questions méthodologiques généralement insuffisante pour enseigner à des étudiants de deuxième ou de troisième cycle qui envisagent de faire carrière en recherche épidémiologique.

La première qualité de l'ouvrage est d'expliquer de façon claire et simple presque toutes les notions de base de l'épidémiologie, de même que bon nombre des concepts utilisés en démographie et en économie de la santé ainsi que dans d'autres sciences de la santé publique. L'auteur a inclus (ce qui est inhabituel, mais fort utile en cette époque de multidisciplinarité) quelques brefs chapitres sur les sciences sociales et les approches qualitatives complémentaires en santé publique, de même que sur la discipline dans laquelle il est diplômé (bien qu'il soit mieux connu comme épidémiologiste), soit l'anthropologie culturelle. L'impression d'ensemble est des plus rafraîchissantes. Voilà un ouvrage qui donne vraiment un aperçu global, quoique introductif, de notre savoir-faire dans le domaine de la santé des populations.

Un autre point fort du manuel tient à la mine d'exemples récents qu'il donne à l'appui des grandes notions présentées, exemples mis en valeur dans des encadrés et dans de nombreux tableaux et figures des plus attrayants. L'auteur propose en outre pour chaque chapitre des exercices pertinents dont il donne les réponses-types à la fin du volume. Le dernier ouvrage à donner une aussi bonne introduction dans cette

discipline, celui de Mausner et Kramer¹, datait de 14 ans. En plus d'être contemporains, les exemples donnés dans ce nouveau manuel proviennent aussi souvent du Canada, ce qui est tout à l'honneur des éditeurs qui ne savent que trop que, pour récupérer leur investissement, ils doivent aussi vendre une partie de leurs manuels aux États-Unis!

Une mise en garde, cependant : ceux et celles qui, se fiant au titre, seraient portés à croire que l'ouvrage porte en entier sur les notions que l'on associe au Canada à l'expression «*santé de la population*» depuis une dizaine d'années risquent d'être déçus. L'auteur aborde certes ces notions, avec les citations appropriées des ouvrages clés comme *Why Are Some People Healthy and Others Not?*² (Pourquoi certaines personnes sont-elles en bonne santé alors que d'autres ne le sont pas?), mais seulement dans quelques paragraphes parsemés çà et là dans l'ouvrage. En fait, il emploie l'expression *santé de la population* dans le sens de «santé des populations».

Cela n'est toutefois pas un défaut : le but de l'ouvrage est en effet de donner aux étudiants un aperçu large et exhaustif de tous les facteurs qui influent sur la santé des sociétés, de même que des méthodes de base qui servent à l'évaluer, ce qu'il réussit admirablement. La grande question est de savoir si, dans la plupart des universités, on accordera suffisamment de temps aux étudiants de premier cycle en sciences de la santé pour aborder cette matière essentielle... Je doute que la majorité des facultés de médecine le fasse. On pourrait pourtant invoquer comme argument de poids que toutes les notions et techniques abordées dans l'ouvrage constituent le *strict minimum* qu'il faut connaître pour la pratique intelligente d'une discipline clinique en ce début des années 2000.

En effet, personne ne peut même songer à lire une revue médicale générale, et à plus forte raison à faire l'évaluation critique d'un rapport de recherche, sans maîtriser ces concepts. Souhaitons qu'en rassemblant ces notions avec tant de bonheur et de goût dans son ouvrage, Kue Young suscite enfin cette ré-évaluation tant attendue de ce que devrait être la formation de base donnée aux professionnels de la santé dans les domaines de la santé publique et de la santé communautaire. Si cela devait effectivement être le cas, l'auteur nous aura rendu un fier service!

- Cote globale :* Excellent comme ouvrage *de base* en santé communautaire et en épidémiologie
- Points forts :* Rafraîchissant, exhaustif et à jour; nombreux exemples provenant du Canada — l'ouvrage vient remplir un créneau qui était resté innocenté
- Points faibles :* Traitement des sujets liés à l'épidémiologie quantitative est trop superficiel pour les étudiants qui passent en M.Sc. ou se préparent à faire de la recherche
- Lecteurs :*
1. Étudiants de premier cycle en sciences de la santé (quoique plutôt cher pour eux!)
 2. Étudiants du premier semestre au niveau de la maîtrise dans les programmes généraux de deuxième ou troisième cycle en santé communautaire et en santé publique, ou dans les programmes non spécialisés en épidémiologie (comme l'administration de la santé, la promotion de la santé, ou la santé au travail et l'hygiène du milieu)

Références

1. Mausner JS, Kramer S. *Epidemiology*. 2^e éd. Philadelphie: Saunders, 1985.
2. Evans RG, Barer ML, Marmor TR. *Why are some people healthy and others not? Determinants of health of populations*. New York: Aldine de Gruyter, 1994.

John Frank

Professeur invité
École de santé publique
University of California Berkeley
Room 317, Warren Hall
Berkeley, California
USA 74720-7360

et

Professeur, départements des sciences de la santé publique
et
de médecine familiale et communautaire
Université de Toronto, Toronto (Ontario)

Public Health and Preventive Medicine in Canada (quatrième édition)

Par Chandrakant P. Shah

Toronto : University of Toronto Press, 1998; xx + 458 pages; ISBN 0-9694044-3-3 [bientôt disponible en français]

La quatrième édition du plus célèbre manuel canadien de santé publique s'est donné deux objectifs. Le premier est d'aider le lecteur à bien jouer son rôle de professionnel de la santé, d'administrateur ou de décideur au sein du système de santé. Le deuxième est de donner à quiconque est intéressé à participer au débat en cours sur les soins de santé, les notions de base nécessaires sur la santé des Canadiens et les soins qui leur sont offerts.

Un simple coup d'œil à la table des matières révèle que l'ouvrage se veut exhaustif. Il aborde, par exemple, autant les méthodes épidémiologiques que la réglementation des professionnels de la santé, l'hygiène du milieu que l'évolution du régime national d'assurance-santé. Il tente notamment de donner à la fois des méthodes et un contenu, c.-à-d. de décrire la structure et le fonction des sous-systèmes au sein du système de santé tout en donnant de l'information de contenu sur les problèmes de santé auxquels ces sous-systèmes font face. En plus de décrire la santé au travail au Canada comme système, il analyse les principaux dangers présents sur les lieux de travail (dont, en passant, le nombre est effarant!). Ce genre d'approche se répète dans plusieurs autres parties de l'ouvrage.

La rédaction d'un ouvrage comme celui-ci est une tâche complexe. L'éventail des faits et des observations

possiblement importants est prodigieux et, dans certains domaines, l'évolution rapide de l'information fait parfois en sorte que celle-ci est déjà périmée au moment de la publication. Pourtant, vu la taille relativement faible de l'auditoire canadien, il importe que l'ouvrage soit le plus général possible, ce qui oblige l'auteur à faire preuve d'une grande maîtrise pour aborder des domaines qui sont rarement abordés ensemble, alors même que la compréhension détaillée des enjeux actuels dans un domaine n'aide pas nécessairement à comprendre la situation dans les autres. Comme l'auditoire cible est composé d'un large éventail d'intérêts différents au sein du système de santé, l'auteur peut difficilement sacrifier la qualité à la quantité. Par contre, lorsqu'un ouvrage en est à sa quatrième édition, on peut s'attendre à ce que l'auteur ait peaufiné chaque section et soit en mesure d'aller droit à l'essentiel sans omettre de détails importants. Comment l'auteur de *Public Health and Preventive Medicine in Canada* s'en est-il tiré?

Pour répondre à cette question, j'ai fait trois recherches ponctuelles dans le manuel à partir de l'index de la fin. Mon premier essai n'a guère été fructueux. L'entrée «*socioeconomic links to health*» (liens socio-économiques à la santé) m'a renvoyé à une analyse des effets sur la santé de la pauvreté chez les enfants, appelée «*environnement psychosocial*». Les termes «*psychosocial*» et «*socio-économique*» sont utilisés ici de façon interchangeable, sans que l'on analyse les distinctions que l'on fait habituellement entre eux ni leurs interrelations complexes. À mon deuxième essai, par contre, j'ai touché juste. L'entrée «*regional health boards — functions in Canadian provinces*» (conseils de

santé régionaux — fonctions dans les provinces canadiennes) m'a renvoyé à un merveilleux tableau récapitulatif de quatre pages sur la structure et les fonctions des conseils par province. Bien que l'information ne manquera pas de changer avec le temps, nous avons là une excellente introduction aux similitudes et aux différences dans la décentralisation des soins de santé par province au Canada ainsi qu'un moyen fort efficace pour en faire l'analyse. Enfin, sous l'entrée «*periodic health examinations*» (examens médicaux périodiques), j'ai trouvé une section de quatre pages nous amenant au cœur même de la réflexion canadienne sur le sujet.

En général, lorsqu'on aborde l'ouvrage de cette façon, le «taux de succès» pour trouver rapidement l'information la plus pertinente est donc très élevé. Lorsqu'il y a un tableau sur un sujet, ce tableau est utile et souvent fort pertinent. Cela était particulièrement vrai dans les domaines du financement et de l'organisation des soins de santé. J'en conclus donc que l'ouvrage a bénéficié de l'expérience acquise par son auteur au cours de ses quatre éditions. C'est une ressource utile et précieuse.

La question à laquelle il est peut-être le plus difficile de répondre reste cependant celle-ci : «utile pour qui»? Bien que l'ouvrage vise le marché canadien des professionnels de la santé et le grand public, je pense qu'il faut également l'examiner du point de vue d'un lectorat international. Premièrement, il pourrait servir de texte de référence dans les écoles américaines de santé publique et d'administration de la santé, où les approches canadiennes sont grandement admirées, mais souvent mal comprises. Deuxièmement, on devrait en faire la promotion dans les 24 programmes d'Études canadiennes qui se donnent dans d'autres régions du monde, à titre d'étude de cas de la façon dont nous administrons notre entreprise publique la plus importante et la plus sophistiquée. Enfin, ce manuel serait un excellent ouvrage d'initiation pour tous les étrangers qui viennent ici dans le cadre de programmes de travail-études.

Dans ce contexte, le problème le plus épineux posé par cette quatrième édition de *Public Health and Preventive Medicine in Canada* pourrait résider dans la façon dont elle rend compte des différences entre le mode de fonctionnement officiel des systèmes au Canada et leur mode de fonctionnement réel. Par exemple, la section sur la santé au travail décrit un système offrant beaucoup plus d'options et de points d'accès que n'en ont en réalité les travailleurs dans leur vie de tous les jours; la section sur l'évolution des soins de santé au Canada ne rend pas non plus vraiment compte de l'incidence qu'ont les luttes politiques entre les gouvernements fédéral et provinciaux sur les réalités concrètes des systèmes de santé. Le danger ici est d'exacerber ce que j'appellerais le «syndrome Lalonde», soit la croyance bien ancrée ailleurs dans le monde que

les réalisations du Canada au chapitre de la santé sont aussi novatrices que sont inspirés les cadres théoriques qui y sont conçus. Néanmoins, à cette réserve près, *Public Health and Preventive Medicine in Canada* brosse effectivement un tableau exact d'un système dont nous devons être fiers!

Cote globale : Très bon

Points forts : Référence exhaustive, générale, efficace

Points faibles : Qualité du contenu inégale; tend à idéaliser les systèmes

Lecteurs : Pourrait être élargi à un lectorat plus international

Clyde Hertzman

*Institut canadien des recherches avancées
Département des soins de santé et de l'épidémiologie
Faculty of Medicine, James Mather Building
University of British Columbia
5804 Fairview Avenue
Vancouver (British Columbia) V6T 1Z3*

AVIS!

Institut national du cancer du Canada

Statistiques canadiennes sur le cancer 1999 est maintenant disponible au site Internet <<http://www.cancer.ca/stats>>.

Pour recevoir une copie imprimée de ce document, communiquez avec votre bureau local de La Société canadienne du cancer, le bureau régional de Statistique Canada

ou

La Société canadienne du cancer (bureau national)

200 10 Alcorn Avenue

Toronto (Ontario) M4V 3B1

Téléphone : (416) 961-7223

Télécopieur : (416) 961-4189

Courriel : stats@cancer.ca

Vous pouvez télécharger ce document et l'imprimer intégralement ou encore en imprimer des sections, des graphiques, des tableaux ou tout autre renseignement pertinent à partir du site Web susmentionné.

Calendrier des événements

<p>du 3 au 6 juin 1999 Winnipeg (Manitoba)</p>	<p>1^{re} Conférence internationale sur le diabète et les maladies cardio-vasculaires Présenté par le Centre de recherche et traitement de diabète de Winnipeg et l'<i>Institute of Cardiovascular Sciences</i> de l'Université de Manitoba</p>	<p>Maureen Carew Bureau des maladies cardio-respiratoires et du diabète Laboratoire de lutte contre la maladie Immeuble Jeanne Mance, IA : 1918C3 Santé Canada, pré Tunney Ottawa (Ontario) K1A 0K9 Tél. : (613) 941-1293 Téléc. : (613) 954-8286</p>
<p>du 5 au 9 juin 1999 Toronto (Ontario)</p>	<p>AIHCCCE 1999 : l'<i>American Industrial Hygiene Conference & Exposition</i> «goes global»</p>	<p>Dr. Ugis Bickis Consultants in Occupational and Environmental Health 500 – 837 Princess Street Kingston (Ontario) K7L 1G8 Tél. : (613) 544-1740 Téléc. : (613) 544-3104 Courriel : uib@phoenix-ohc.on.ca <www.aiha.org/aihce99/info.html></p>
<p>du 6 au 9 juin 1999 Winnipeg (Manitoba)</p>	<p>«La santé publique au prochain millénaire» 90^e conférence annuelle de l'Association canadienne de santé publique Co-parrainée par la <i>Manitoba Public Health Association</i></p>	<p>Services des conférences de l'ACSP 400 – 1565, avenue Carling Ottawa (Ontario) K1Z 8R1 Tél. : (613) 725-3769 Téléc. : (613) 725-9826 Courriel : conferences@cpha.ca <www.cpha.ca></p>
<p>du 26 au 29 juin 1999 Moncton (Nouveau-Brunswick)</p>	<p>«La pratique et la formation des professionnels de la santé en réponse aux besoins des individus et des communautés» Conférence internationale francophone en sciences de la santé Co-parrainée par l'Organisation mondiale de la Santé Organisée en marge du Sommet de la Francophonie 1999</p>	<p>Secrétariat Conférence Acadie-Sherbrooke 1999 C.P. 946 Moncton (N.-B.) E1C 8N8 Tél. : (506) 861-6341 ou 1-800-964-7070 Téléc. : (506) 855-1646 Courriel : secretariat@confacadie-sherbrooke.org <www.confacadie-sherbrooke.org></p>
<p>du 11 au 30 juillet 1999 Ann Arbor, Michigan États-Unis</p>	<p><i>34th Annual Graduate Summer Session in Epidemiology</i> <i>University of Michigan School of Public Health</i></p>	<p>Administrative Co-ordinator: Jody Gray Department of Epidemiology Tél. : (734) 764-5454 Téléc. : (734) 764-3192 Courriel : umichgss@sph.umich.edu <http://www.sph.umich.edu/epid/GSS></p>

du 26 au 31 juillet 1999 Ottawa (Ontario)	2 ^e conférence mondiale sur le cancer des seins	World Conference on Breast Cancer 841 Princess Street Kingston (Ontario) K7L 1G7 Tél. : (613) 549-1118 Télé. : (613) 549-1146 Courriel : brcancer@kos.net <www.brcancerconf.kos.net>
du 1^{er} au 4 août 1999 Turku Finlande	« <i>From Epidemiology to Clinical Practice</i> » Colloque 1999 de la section de l'épidémiologie et de la santé publique de la <i>World Psychiatric Association</i>	Mrs. Leena Kekoni, STAKES PO Box 220 FIN-00531 Helsinki, Finland Tél. : 358-9-3967-2183 Télé. : 358-9-3967-2155 Courriel : leena.kekoni@stakes.fi
du 31 août au 4 sept. 1999 Florence Italie	« <i>Epidemiology for Sustainable Health</i> » 15 ^e réunion scientifique internationale de l' <i>International Epidemiological Association</i>	Organizing Secretariat IEA Florence '99 c/o SINEDRION Via G. Marconi, 27 50131 Firenze, Italy Tél. : 39 55 570502 Télé. : 39 55 575679 Courriel : iea99@stats.ds.unif.it <http://iea99ds.unifi.it>
du 1^{er} au 3 octobre 1999 Toronto (Ontario)	«Boucler la boucle ... dans la pratique, l'organisation et la politique de la santé» 3 ^e conférence internationale sur les fondements scientifiques des services de santé Parrains : <i>Canadian Foundation for Health Services Research</i> , Santé Canada et Conseil de recherches médicales du Canada	3rd Intl Conference on the Scientific Basis of Health Services c/o Alyson Will, CMP The Paragon Conference & Event Group Inc. 704 – 205 Richmond Street West Toronto (Ontario) M5V 1V3 Tél. : (416) 979-1300 Télé. : (416) 979-1819 Courriel : info@paragon-conferences.on.ca <www.paragon-conferences.on.ca/fhealth99.html>
du 18 au 20 octobre 1999 Chilton, Oxfordshire Royaume-Uni	<i>International Workshop on UV Exposure, Measurement and Protection</i> Parrains : <i>National Radiological Protection Board (NRPB)</i> , Organisation mondiale de la Santé et <i>International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection</i>	Dr. Colin Driscoll NRPB (UV Workshop) Chilton, Didcot, OX11 0RQ United Kingdom Tél. : 44-1235-822724 Télé. : 44-1235-831600 Courriel : colin.driscoll@nrpb.org.uk <http://www.nrpb.org.uk/WHO-uv.htm>
du 11 au 13 novembre 1999 Halifax (Nouvelle-Écosse)	Quatrième Conférence canadienne sur l'asthme et l'éducation (ASED 4) Présentée par le Réseau canadien pour le traitement de l'asthme (RCTA) <i>Demande de résumés — date limite : le 30 juin 1999</i>	A. Les McDonald Executive Director, CNAC 1607 – 6 Forest Laneway North York (Ontario) M2N 5X9 Tél. : (416) 224-9221 Télé. : (416) 224-9220 Courriel : ased@cnac.net <www.cnac.net>

**le 15 au 17 novembre 1999
Toronto (Ontario)**

«Célébrer notre passé, bâtir notre
avenir»

50^e Conférence annuelle de
l'Association pour la santé
publique de l'Ontario

Co-présentée par le *Centre for
Health Promotion* et le Bureau de
santé publique de Toronto

Secrétaire, Conférence de l'ASPO
Bureau de santé publique de Toronto
North York Civic Centre
North York (Ontario) M2N 5V7
Tél. : (416) 395-7653
Télééc. : (416) 395-7691

<<http://www.web.net/ophat/>>

Examineurs en 1998

Nous tenons à remercier particulièrement les
personnes suivantes qui, en 1998, ont apporté
une contribution inestimable comme
examineurs à la revue *Maladies chroniques
au Canada* dans le cadre du processus
d'examen par les pairs.

Edward M. Adlaf	Elizabeth McGregor
Jean-François Boivin	Wayne J. Millar
Penny Brasher	Brenda Mitchell
Heather Bryant	Brent Moloughney
Sharon Buehler	C. Ineke Neutel
Michel Dorval	Stephen C. Newman
William F. Forbes	Truls Østbye
Roger Gibbins	JoAnn Perry
Greg Hislop	William J. Rock
Neill Iscoe	Kenneth J. Rockwood
Robert L. Jin	Byron Rogers
Murray Kaiserman	Robert Spasoff
Claudine Laurier	Suzanne Tough
Susan G. Mackenzie	Roy West
Ian B. MacNeill	Jeff Whitehead
Yang Mao	T. Kue Young

Index du volume 19, 1998

Matières du volume 19

N^o 1, 1998

Annnonce : Nouveaux rédacteurs scientifiques associés (sur la couverture intérieure)	
Série de monographies sur les maladies liées au vieillessement : X. Cancer de la prostate.....1	
<i>Larry F. Ellison, Julie Stokes, Laurie Gibbons, Joan Lindsay, Isra Levy et Howard Morrison</i>	
Utilisation du frottis de Papanicolaou au Canada : estimation basée sur une population admissible rajustée en fonction des antécédents d'hystérectomie.....22	
<i>Judy A. Snider et Janet E. Beauvais</i>	
La réglementation des armes à feu : le Canada dans le contexte international29	
<i>Wendy Cukier</i>	
Recension de livre	
<i>A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology</i>41	
<i>Shirley A. Huchcroft (a fait la recension)</i>	
Lecteurs en 1997.....42	
Nouvelles publications43	
Réimpression de résumés44	
Calendrier des événements49	
Index du volume 18, 1997.....52	

N^o 2, 1998

Construction de tables de survie à l'échelon local.....59	
<i>Douglas G. Manuel, Vivek Goel et J. Ivan Williams</i>	
Article court	
Points de vue des législateurs provinciaux et territoriaux sur le tabac et la lutte contre le tabagisme : conclusions d'une étude canadienne64	
<i>Nicole A. de Guia, Joanna E. Cohen, Mary Jane Ashley, Roberta Ferrence, David A. Northrup et John S. Pollard</i>	
Rapport d'atelier	
Initiative nationale pour améliorer l'information sur la survie au cancer70	
<i>Suzana Fraser et Kathy Clarke</i>	
Rapport de la situation	
Nouvelles initiatives de recherche à la Division de la violence envers les enfants81	
<i>Gordon Phaneuf et Lil Tonmyr</i>	

Recensions de livres	
<i>Epidemiology and Health Services</i>83	
<i>Robert A. Spasoff (a fait la recension)</i>	
<i>European Community Atlas of Avoidable Death 1985-89</i> 83	
<i>Douglas G. Manuel (a fait la recension)</i>	
Nouvelles publications85	
Réimpressions de résumés86	
Calendrier des événements92	

N^o 3, 1998

Comorbidité et survie chez des hommes âgés ayant participé à l'Enquête Santé Canada : pertinence du dépistage et du traitement du cancer de la prostate.....95	
<i>Libni Eapen, Paul J. Villeneuve, Isra G. Levy et Howard I. Morrison</i>	
Rapport d'atelier	
Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts103	
<i>Christina J. Mills, Richard J. Bull, Kenneth P. Cantor, John Reif, Steve E. Hruddy, Patricia Huston et un groupe d'experts</i>	
Énoncé de position	
Une eau potable saine : un défi pour la santé publique .116	
<i>Donald T. Wigle</i>	
Forum national	
Le Programme canadien de surveillance des traumatismes à la ferme : une nouvelle initiative pour la prévention des blessures122	
<i>Lisa Hartling, William Pickett et Robert J. Brison</i>	
Information sur les ressources	
Sommaire des lignes directrices applicables au dépistage du cancer126	
<i>Tammy L. Lipskie</i>	
Rapport de la situation	
Projet d'analyse de la mortalité juvénile145	
<i>Sharon Bartholomew et Gordon Phaneuf</i>	
Recensions de livres	
<i>Risk, Health and Health Care: A Qualitative Approach</i>147	
<i>Rosemarie Ramsingh (a fait la recension)</i>	
<i>Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials</i> (deuxième édition)148	
<i>Charles Mustard (a fait la recension)</i>	

<i>Risk of Death in Canada: What We Know and How We Know It</i>	148
<i>Robert L. Jin (a fait la recension)</i>	
Réimpressions de résumés	151
Calendrier des événements	156

N^o 4, 1998

Éditorial invité : surveillance de la santé au Canada.....	157
<i>David Mowat</i>	
La surveillance épidémiologique au 21 ^e siècle sous diverses optiques	159
<i>Bernard C.K. Choi</i>	
Le suicide dans les Territoires du Nord-Ouest : un examen descriptif.....	167
<i>Sandy Isaacs, Susan Keogh, Cathy Menard et Jamie Hockin</i>	

Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : XI. Glaucome	172
<i>Robin Elolia et Julie Stokes</i>	
Évaluation critique de la littérature médicale portant sur la prévalence ou l'incidence d'un problème de santé	186
<i>Patricia L. Loney, Larry W. Chambers, Kathryn J. Bennett, Jacqueline G. Roberts et Paul W. Stratford</i>	
Surveillance des décès par surdose à l'aide des données des médecins légistes.....	194
<i>Christiane Poulin, Jonathan Stein et John Butt</i>	
Recensions de livres	
<i>Asthma Epidemiology: Principles and Methods</i>	200
<i>Robert L. Jin (a fait la recension)</i>	
<i>Applied Epidemiology: Theory to Practice</i>	202
<i>Howard I. Morrison (a fait la recension)</i>	
Réimpression de résumés	203
Calendrier des événements	208

Sujets du volume 19

ALCOOL ET TOXICOMANIE

Surveillance des décès par surdose à l'aide des données des médecins légistes. 19(4):194 9.

BLESSURES INTENTIONNELLES ET NON INTENTIONNELLES

Le Programme canadien de surveillance des traumatismes à la ferme : une nouvelle initiative pour la prévention des blessures [forum national]. 19(3):122 5.

La réglementation des armes à feu : le Canada dans le contexte international. 19(1):29 40.

Le suicide dans les Territoires du Nord-Ouest : un examen descriptif. 19(4):167 71.

CANCER

Comorbidité et survie chez des hommes âgés ayant participé à l'Enquête Santé Canada : pertinence du dépistage et du traitement du cancer de la prostate. 19(3):95 102.

Une eau potable saine : un défi pour la santé publique [énoncé de position]. 19(3):116 21.

Initiative nationale pour améliorer l'information sur la survie au cancer [rapport d'atelier]. 19(2):70 80.

Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103 15.

Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1 21.

Sommaire des lignes directrices applicables au dépistage du cancer [information sur les ressources]. 19(3):126 44.

Utilisation du frottis de Papanicolaou au Canada : estimation basée sur une population admissible rajustée en fonction des antécédents d'hystérectomie. 19(1):22 8.

DÉPISTAGE

Comorbidité et survie chez des hommes âgés ayant participé à l'Enquête Santé Canada : pertinence du dépistage et du traitement du cancer de la prostate. 19(3):95 102.

Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1 21.

Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : XI. Glaucome. 19(4):172 85.

Sommaire des lignes directrices applicables au dépistage du cancer [information sur les ressources]. 19(3):126 44.

Utilisation du frottis de Papanicolaou au Canada : estimation basée sur une population admissible rajustée en fonction des antécédents d'hystérectomie. 19(1):22 8.

LUTTE CONTRE LA MALADIE

Éditorial invité : surveillance de la santé au Canada. 19(4):157 8.

La réglementation des armes à feu : le Canada dans le contexte international. 19(1):29 40.

La surveillance épidémiologique au 21^e siècle sous diverses optiques. 19(4):159 66.

MALADIES DES NOURRISSONS ET DES ENFANTS

Une eau potable saine : un défi pour la santé publique [énoncé de position]. 19(3):116 21.

Nouvelles initiatives de recherche à la Division de la violence envers les enfants [rapport de la situation]. 19(2):81 2.

Projet d'analyse de la mortalité juvénile [rapport de la situation]. 19(3):145 6.

Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103 15.

QUESTIONS D ORDRE MÉTHODOLOGIQUE

Construction de tables de survie à l'échelon local. 19(2):59-63.

Évaluation critique de la littérature médicale portant sur la prévalence ou l'incidence d'un problème de santé. 19(4):186-93.

Surveillance des décès par surdose à l'aide des données des médecins légistes. 19(4):194-9.

QUESTIONS D ORDRE SOCIO-ÉCONOMIQUE

Utilisation du frottis de Papanicolaou au Canada : estimation basée sur une population admissible rajustée en fonction des antécédents d'hystérectomie. 19(1):22-8.

RAPPORTS D ATELIER OU DE CONFÉRENCE

Initiative nationale pour améliorer l'information sur la survie au cancer [rapport d'atelier]. 19(2):70-80.

Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103-15.

RAPPORTS DE LA SITUATION

Nouvelles initiatives de recherche à la Division de la violence envers les enfants [rapport de la situation]. 19(2):81-2.

Projet d'analyse de la mortalité juvénile [rapport de la situation]. 19(3):145-6.

RECENSIONS DE LIVRES

Applied epidemiology: theory to practice. 19(4):202.

Asthma epidemiology: principles and methods. 19(4):200-1.

Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials (deuxième édition). 19(3):148.

Epidemiology and health services. 19(2):83.

European community atlas of avoidable death 1985-89. 19(2):83-4.

A life course approach to chronic disease epidemiology. 19(1):41-2.

Risk, health and health care: a qualitative approach. 19(3):147.

Risk of death in Canada: what we know and how we know it. 19(3):148-50.

SANTÉ DES AÎNÉS

Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1-21.

Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : XI. Glaucome. 19(4):172-85.

SANTÉ DES AUTOCHTONES

Le suicide dans les Territoires du Nord-Ouest : un examen descriptif. 19(4):167-71.

SANTÉ DES FEMMES

Utilisation du frottis de Papanicolaou au Canada : estimation basée sur une population admissible rajustée en fonction des antécédents d'hystérectomie. 19(1):22-8.

SANTÉ DES HOMMES

Comorbidité et survie chez des hommes âgés ayant participé à l'Enquête Santé Canada : pertinence du dépistage et du traitement du cancer de la prostate. 19(3):95-102.

Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1-21.

SANTÉ LIÉE A L ENVIRONNEMENT

Une eau potable saine : un défi pour la santé publique [énoncé de position]. 19(3):116-21.

Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103-15.

SURVEILLANCE DE LA POPULATION

Éditorial invité : surveillance de la santé au Canada. 19(4):157-8.

Initiative nationale pour améliorer l'information sur la survie au cancer [rapport d'atelier]. 19(2):70-80.

Le Programme canadien de surveillance des traumatismes à la ferme : une nouvelle initiative pour la prévention des blessures [forum national]. 19(3):122-5.

La surveillance épidémiologique au 21^e siècle sous diverses optiques. 19(4):159-66.

TABAGISME

Points de vue des législateurs provinciaux et territoriaux sur le tabac et la lutte contre le tabagisme : conclusions d'une étude canadienne [article court]. 19(2):64-9.

TROUBLES MENTAUX

Évaluation critique de la littérature médicale portant sur la prévalence ou l'incidence d'un problème de santé. 19(4):186-93.

VARIATIONS GÉOGRAPHIQUES

Construction de tables de survie à l'échelon local. 19(2):59-63.

Points de vue des législateurs provinciaux et territoriaux sur le tabac et la lutte contre le tabagisme : conclusions d'une étude canadienne [article court]. 19(2):64-9.

Le suicide dans les Territoires du Nord-Ouest : un examen descriptif. 19(4):167-71.

Auteurs du volume 19

Ashley, Mary Jane

de Guia NA, Cohen JE, Ashley MJ, Ferrence R, Northrup DA, Pollard JS. Points de vue des législateurs provinciaux et territoriaux sur le tabac et la lutte contre le tabagisme : conclusions d'une étude canadienne [article court]. 19(2):64-9.

Bartholomew, Sharon

Bartholomew S, Phaneuf G. Projet d'analyse de la mortalité juvénile [rapport de la situation]. 19(3):145-6.

Beauvais, Janet E.

Snider JA, Beauvais JE. Utilisation du frottis de Papanicolaou au Canada : estimation basée sur une population admissible rajustée en fonction des antécédents d'hystérectomie. 19(1):22-8.

Bennett, Kathryn J.

Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Évaluation critique de la littérature médicale portant sur la prévalence ou l'incidence d'un problème de santé. 19(4):186-93.

Brison, Robert J.

Hartling L, Pickett W, Brison RJ. Le Programme canadien de surveillance des traumatismes à la ferme : une nouvelle initiative pour la prévention des blessures [forum national]. 19(3):122-5.

Bull, Richard J.

Mills CJ, Bull RJ, Cantor KP, Reif J, Hruday SE, Huston P. Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103-15.

Butt, John

Poulin C, Stein J, Butt J. Surveillance des décès par surdose à l'aide des données des médecins légistes. 19(4):194-9.

Cantor, Kenneth P.

Mills CJ, Bull RJ, Cantor KP, Reif J, Hruday SE, Huston P. Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103-15.

Chambers, Larry W.

Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Évaluation critique de la littérature médicale portant sur la prévalence ou l'incidence d'un problème de santé. 19(4):186-93.

Choi, Bernard C.K.

Choi BCK. La surveillance épidémiologique au 21^e siècle sous diverses optiques. 19(4):159-66.

Clarke, Kathy

Fraser S, Clarke K. Initiative nationale pour améliorer l'information sur la survie au cancer [rapport d'atelier]. 19(2):70-80.

Cohen, Joanna E.

de Guia NA, Cohen JE, Ashley MJ, Ferrence R, Northrup DA, Pollard JS. Points de vue des législateurs provinciaux et territoriaux sur le tabac et la lutte contre le tabagisme : conclusions d'une étude canadienne [article court]. 19(2):64-9.

Cukier, Wendy

Cukier W. La réglementation des armes à feu : le Canada dans le contexte international. 19(1):29-40.

de Guia, Nicole A.

de Guia NA, Cohen JE, Ashley MJ, Ferrence R, Northrup DA, Pollard JS. Points de vue des législateurs provinciaux et territoriaux sur le tabac et la lutte contre le tabagisme : conclusions d'une étude canadienne [article court]. 19(2):64-9.

Eapen, Libni

Eapen L, Villeneuve PJ, Levy IG, Morrison HI. Comorbidité et survie chez des hommes âgés ayant participé à l'Enquête Santé Canada : pertinence du dépistage et du traitement du cancer de la prostate. 19(3):95-102.

Ellison, Larry F.

Ellison LF, Stokes J, Gibbons L, Lindsay J, Levy I, Morrison HI. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1-21.

Eloia, Robin

Eloia R, Stokes J. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : XI. Glaucome. 19(4):172-85.

Ferrence, Roberta

de Guia NA, Cohen JE, Ashley MJ, Ferrence R, Northrup DA, Pollard JS. Points de vue des législateurs provinciaux et territoriaux sur le tabac et la lutte contre le tabagisme : conclusions d'une étude canadienne [article court]. 19(2):64-9.

Fraser, Suzana

Fraser S, Clarke K. Initiative nationale pour améliorer l'information sur la survie au cancer [rapport d'atelier]. 19(2):70-80.

Gibbons, Laurie

Ellison LF, Stokes J, Gibbons L, Lindsay J, Levy I, Morrison HI. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1-21.

Goel, Vivek

Manuel DG, Goel V, Williams JI. Construction de tables de survie à l'échelon local. 19(2):59-63.

Hartling, Lisa

Hartling L, Pickett W, Brison RJ. Le Programme canadien de surveillance des traumatismes à la ferme : une nouvelle initiative pour la prévention des blessures [forum national]. 19(3):122-5.

Hockin, Jamie

Isaacs S, Keogh S, Menard C, Hockin J. Le suicide dans les Territoires du Nord-Ouest : un examen descriptif. 19(4):167-71.

Hrudey, Steve E.

Mills CJ, Bull RJ, Cantor KP, Reif J, Hrudey SE, Huston P. Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103-15.

Huchcroft, Shirley A.

Huchcroft SA. *A life course approach to chronic disease epidemiology* [recension de livre]. 19(1):41-2.

Huston, Patricia

Mills CJ, Bull RJ, Cantor KP, Reif J, Hrudey SE, Huston P. Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103-15.

Isaacs, Sandy

Isaacs S, Keogh S, Menard C, Hockin J. Le suicide dans les Territoires du Nord-Ouest : un examen descriptif. 19(4):167-71.

Jin, Robert L.

Jin RL. *Asthma epidemiology: principles and methods* [recension de livre]. 19(4):200-1.

Jin RL. *Risk of death in Canada: what we know and how we know it* [recension de livre]. 19(3):148-50.

Keogh, Susan

Isaacs S, Keogh S, Menard C, Hockin J. Le suicide dans les Territoires du Nord-Ouest : un examen descriptif. 19(4):167-71.

Levy, Isra G.

Eapen L, Villeneuve PJ, Levy IG, Morrison HI. Comorbidité et survie chez des hommes âgés ayant participé à l'Enquête Santé Canada : pertinence du dépistage et du traitement du cancer de la prostate. 19(3):95-102.

Ellison LF, Stokes J, Gibbons L, Lindsay J, Levy IG, Morrison HI. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1-21.

Lindsay, Joan

Ellison LF, Stokes J, Gibbons L, Lindsay J, Levy I, Morrison HI. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1-21.

Lipskie, Tammy L.

Lipskie TL. Sommaire des lignes directrices applicables au dépistage du cancer [information sur les ressources]. 19(3):126-44.

Loney, Patricia L.

Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Évaluation critique de la littérature médicale portant sur la prévalence ou l'incidence d'un problème de santé. 19(4):186-93.

Manuel, Douglas G.

Manuel DG. *European community atlas of avoidable death 1985-89* [recension de livre]. 19(2):83-4.

Manuel DG, Goel V, Williams JI. Construction de tables de survie à l'échelon local. 19(2):59-63.

Menard, Cathy

Isaacs S, Keogh S, Menard C, Hockin J. Le suicide dans les Territoires du Nord-Ouest : un examen descriptif. 19(4):167-71.

Mills, Christina J.

Mills CJ, Bull RJ, Cantor KP, Reif J, Hrudey SE, Huston P. Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103-15.

Morrison, Howard I.

Eapen L, Villeneuve PJ, Levy IG, Morrison HI. Comorbidité et survie chez des hommes âgés ayant participé à l'Enquête Santé Canada : pertinence du dépistage et du traitement du cancer de la prostate. 19(3):95-102.

Ellison LF, Stokes J, Gibbons L, Lindsay J, Levy I, Morrison HI. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1-21.

Morrison HI. *Applied epidemiology: theory to practice* [recension de livre]. 19(4):202.

Mowat, David

Mowat D. Éditorial invité : surveillance de la santé au Canada. 19(4):157-8.

Mustard, Charles

Mustard C. *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials* (deuxième édition) [recension de livre]. 19(3):148.

Northrup, David A.

de Guia NA, Cohen JE, Ashley MJ, Ferrence R, Northrup DA, Pollard JS. Points de vue des législateurs provinciaux et territoriaux sur le tabac et la lutte contre le tabagisme : conclusions d'une étude canadienne [article court]. 19(2):64-9.

Phaneuf, Gordon

Bartholomew S, Phaneuf G. Projet d'analyse de la mortalité juvénile [rapport de la situation]. 19(3):145-6.

Phaneuf G, Tonmyr L. Nouvelles initiatives de recherche à la Division de la violence envers les enfants [rapport de la situation]. 19(2):81-2.

Pickett, William

Hartling L, Pickett W, Brison RJ. Le Programme canadien de surveillance des traumatismes à la ferme : une nouvelle initiative pour la prévention des blessures [forum national]. 19(3):122-5.

Pollard, John S.

de Guia NA, Cohen JE, Ashley MJ, Ferrence R, Northrup DA, Pollard JS. Points de vue des législateurs provinciaux et territoriaux sur le tabac et la lutte contre le tabagisme : conclusions d'une étude canadienne [article court]. 19(2):64-9.

Poulin, Christiane

Poulin C, Stein J, Butt J. Surveillance des décès par surdose à l'aide des données des médecins légistes. 19(4):194-9.

Ramsingh, Rosemarie

Ramsingh R. *Risk, health and health care : a qualitative approach* [recension de livre]. 19(3):147.

Reif, John

Mills CJ, Bull RJ, Cantor KP, Reif J, Hruddy SE, Huston P. Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts [rapport d'atelier]. 19(3):103-15.

Roberts, Jacqueline G.

Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Évaluation critique de la littérature médicale portant sur la prévalence ou l'incidence d'un problème de santé. 19(4):186-93.

Snider, Judy A.

Snider JA, Beauvais JE. Utilisation du frottis de Papanicolaou au Canada : estimation basée sur une population admissible rajustée en fonction des antécédents d'hystérectomie. 19(1):22-8.

Spasoff, Robert A.

Spasoff RA. *Epidemiology and health services* [recension de livre]. 19(2):83.

Stein, Jonathan

Poulin C, Stein J, Butt J. Surveillance des décès par surdose à l'aide des données des médecins légistes. 19(4):194-9.

Stokes, Julie

Ellison LF, Stokes J, Gibbons L, Lindsay J, Levy I, Morrison HI. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : X. Cancer de la prostate. 19(1):1-21.

Elolia R, Stokes J. Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : XI. Glaucome. 19(4):172-85.

Stratford, Paul W.

Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Évaluation critique de la littérature médicale portant sur la prévalence ou l'incidence d'un problème de santé. 19(4):186-93.

Tonmyr, Lil

Phaneuf G, Tonmyr L. Nouvelles initiatives de recherche à la Division de la violence envers les enfants [rapport de la situation]. 19(2):81-2.

Villeneuve, Paul J.

Eapen L, Villeneuve PJ, Levy IG, Morrison HI. Comorbidité et survie chez des hommes âgés ayant participé à l'Enquête Santé Canada : pertinence du dépistage et du traitement du cancer de la prostate. 19(3):95-102.

Wigle, Donald T.

Wigle DT. Une eau potable saine : un défi pour la santé publique [énoncé de position]. 19(3):116-21.

Williams, J. Ivan

Manuel DG, Goel V, Williams JI. Construction de tables de survie à l'échelon local. 19(2):59-63.

MCC : Information à l'intention des auteurs

Maladies chroniques au Canada (MCC) est une revue scientifique trimestrielle dont les articles sont soumis à un examen par les pairs. Nous publions aussi bien des textes soumis par des collaborateurs de Santé Canada que de l'extérieur de ce ministère. La revue s'intéresse particulièrement à la prévention et la lutte contre les maladies non transmissibles et des blessures au Canada. Ce champ d'intérêt peut englober les recherches effectuées dans des domaines tels que l'épidémiologie, la santé publique ou communautaire, la biostatistique, les sciences du comportement ou les services de santé. La revue s'efforce de stimuler la communication entre les professionnels en santé publique, les épidémiologistes et chercheurs du domaine des maladies chroniques, et les personnes qui participent à la planification de politiques en matière de santé et à l'éducation à la santé. Le choix des articles repose sur les critères suivants : valeur scientifique, pertinence sur le plan de la santé publique, clarté, concision et exactitude technique. Bien que MCC soit une publication de Santé Canada, les auteurs demeurent responsables du contenu de leurs articles, et les opinions exprimées ne sont pas nécessairement celles du Comité de rédaction de MCC ni celles de Santé Canada.

Articles de fond

Les articles de fond ne devraient pas, généralement, compter plus de 3 500 mots de texte. Il peut s'agir de travaux de recherche originaux, de rapports de surveillance, de méta-analyses, de documents de méthodologie ou d'examen de la littérature. Les articles courts ne devraient pas excéder 1 500 mots, les exposés de position devraient se limiter à 3 000 mots.

De façon générale, on n'envisagera de publier deux autres types d'articles de fond (maximum 3 000 mots, chacun) que s'ils sont soumis par des auteurs de Santé Canada : des rapports de situation décrivant des programmes, des études ou des systèmes d'information nationaux existants qui présentent un intérêt pour les chercheurs dans le domaine des maladies chroniques ou pour les intervenants en santé publique et des rapports d'ateliers ou de conférences faisant état des sujets appropriés, organisés ou financés par Santé Canada.

Les auteurs de l'extérieur de Santé Canada peuvent soumettre des rapports pour notre Forum national (maximum 3 000 mots). Ce forum permet d'échanger de l'information et des opinions dans le domaine de la prévention et du contrôle des maladies chroniques et des blessures, en se fondant sur les résultats de recherche ou de surveillance, les programmes en cours d'élaboration ou les évaluations de programmes.

Autres types d'articles

L'on envisage la publication de lettres à la rédactrice (maximum 500 mots) comportant des observations au sujet d'articles récemment parus dans MCC. La rédaction sollicitera d'habitude les recensions de livres ou de logiciels (maximum 1 300 mots). De plus, la rédaction sollicitera occasionnellement des éditoriaux invités.

Présentation des manuscrits

Les manuscrits doivent être adressés à la rédactrice en chef, *Maladies chroniques au Canada*, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, pré Tunney, Indice de l'adresse (MCC) : 0602C3, Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Maladies chroniques au Canada suit en général (à l'exception de la section sur les illustrations) les «**Exigences uniformes pour les manuscrits présentés aux revues biomédicales**», approuvées par le Comité international des rédacteurs de revues médicales. Pour plus de précisions, les auteurs sont priés de consulter le *Journal de l'Association médicale canadienne* du 15 janvier 1997;156(2):278-85 (ou au site <www.cma.ca/publications-f/mwc/uniform.htm>).

Il faut joindre à tous les articles une lettre d'accompagnement signée par tous les auteurs. On doit y préciser le nom de l'auteur-expéditeur (ainsi que son numéro de télécopieur) et indiquer que tous les auteurs

ont pris connaissance du manuscrit final, l'ont approuvé et ont satisfait aux critères applicables à la paternité de l'oeuvre figurant dans les Exigences uniformes. La lettre d'accompagnement doit également comporter un énoncé en bonne et due forme faisant état de toute publication (ou présentation pour publication) antérieure ou supplémentaire. Il importe de joindre une autorisation écrite de toute personne dont le nom figure dans les remerciements. Nous apprécierions également que l'expéditeur propose des personnes compétentes qui pourraient procéder à l'examen par les pairs.

Les manuscrits peuvent être soumis en français ou en anglais et, s'ils sont acceptés, ils seront publiés dans les deux langues. Veuillez présenter quatre copies exhaustives du manuscrit, imprimées à double interligne, sur une feuille de format courant, avec une marge d'un pouce. Chaque section (c.-à-d. la page titre, le résumé et les mots clés, le texte, les remerciements, les références et les tableaux et les figures) devrait occuper une page distincte, numérotée.

Lorsqu'un manuscrit est accepté pour publication, veuillez joindre à la dernière version imprimée le fichier concomitant en WordPerfect ou en ASCII, en format compatible IBM et en précisant la version du logiciel.

Résumé et mots clés

Tout manuscrit doit être accompagné d'un résumé *non structuré* de moins de 150 mots (100, seulement si le texte est un article court), suivi de trois à huit mots clés, de préférence choisis parmi les mots clés MeSH (*Medical Subject Headings*) de l'*Index Medicus*.

Tableaux et figures

Les tableaux et figures devraient être le plus explicites et le plus succincts possible. Ils ne devraient pas faire double emploi avec le texte, mais plutôt faciliter la compréhension de ce dernier et le compléter. Ils ne devraient pas non plus être trop nombreux. Il est recommandé de mettre les tableaux et les figures sur des pages distinctes, après les références, et de les numéroter dans l'ordre de leur apparition dans le texte.

Les renseignements complémentaires pour les tableaux devraient figurer dans des notes au bas du tableau; ces notes devraient être identifiées par des lettres minuscules, en exposant, selon l'ordre alphabétique.

En ce qui concerne les figures, on ne devrait présenter que des graphiques ou des diagrammes de flux ou modèles; nous ne sommes pas en mesure, pour l'instant, de publier des images photographiques. On recommande de préciser le logiciel utilisé (de préférence Harvard Graphics) et de fournir les données brutes (copie papier) pour tous les graphiques. *N'intégrez pas les figures dans le texte d'un manuscrit.*

Les auteurs doivent obtenir l'autorisation écrite du détenteur d'un droit d'auteur pour reproduire ou adapter les tableaux ou figures publiés antérieurement.

Références

Les références devraient être conformes au «code de style de Vancouver», numérotées à la suite, dans l'ordre où elles apparaissent pour la première fois dans le texte (avoir recours, de préférence, à des chiffres en exposant ou entre parenthèses) et présentées par ordre numérique dans la liste de références. Les références citées exclusivement dans les tableaux ou les figures devraient être numérotées de la façon susmentionnée, en fonction de la première mention du tableau ou de la figure en question dans le texte. *Enlevez toute fonction note de fin de document/note de bas de page du traitement de texte employée pour créer une liste de références.*

Il incombe aux auteurs de veiller à l'exactitude de leurs références. Il n'est pas recommandé de citer en référence des observations ou des données inédites ou des communications personnelles. Le cas échéant, ces références ne devraient pas figurer parmi les références numérotées, mais plutôt être intégrées au texte, entre parenthèses, après que l'autorisation requise aura été obtenue.

Maladies chroniques au Canada

une publication du

**Laboratoire de lutte contre la maladie
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada**

Rédactrice en chef Lori Anderson
Rédactrice scientifique Christina J. Mills
Rédacteur scientifique associé Gerry B. Hill
Rédacteur scientifique associé Stephen B. Hotz
Éditique Holly Dopson

Comité de rédaction de MCC

Donald T. Wigle, président du comité
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada

Jean-François Boivin
McGill University

Jacques Brisson
Université Laval

Neil E. Collishaw
Organisation mondiale de la Santé

James A. Hanley
McGill University

Clyde Hertzman
University of British Columbia

C. Ineke Neutel
Direction des produits thérapeutiques
Santé Canada

Kathryn Wilkins
Division des statistiques sur la santé
Statistique Canada

Maladies chroniques au Canada (MCC) est une revue scientifique trimestrielle axée sur les données à jour sur la prévention et la lutte contre les maladies chroniques (c.-à-d. non transmissibles) et des blessures au Canada. Les articles de fond peuvent comprendre les recherches effectuées dans des domaines tels que l'épidémiologie, la santé publique ou communautaire, la biostatistique, les sciences du comportement et les services de santé. Les articles scientifiques sont soumis à l'examen par les pairs. La revue a un formule unique qui fait appel à des auteurs des secteurs tant public que privé, et chaque numéro offre de l'information à l'intention des auteurs. La revue est diffusée gratuitement sur demande. Les auteurs demeurent responsables du contenu de leurs articles, et les opinions exprimées ne sont pas nécessairement celles du Comité de rédaction de MCC, ni celles de Santé Canada.

**Pour tout changement d'adresse, prière
d'inclure l'ancienne étiquette-adresse.**

Adresse postale: *Maladies chroniques au Canada*
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada, Pré Tunney
Indice de l'adresse : 0602C3
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Téléphone : Rédactrice en chef (613) 957-1767
Rédactrice scientifique (613) 957-2624
Diffusion (613) 941-1291
Télécopieur (613) 952-7009

**Indexée dans *Index Medicus/MEDLINE* et PAIS
(Public Affairs Information Service)**

On peut consulter cette publication aussi par voie électronique
à l'adresse <<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc>>,
le site Web du Laboratoire de lutte contre la maladie.