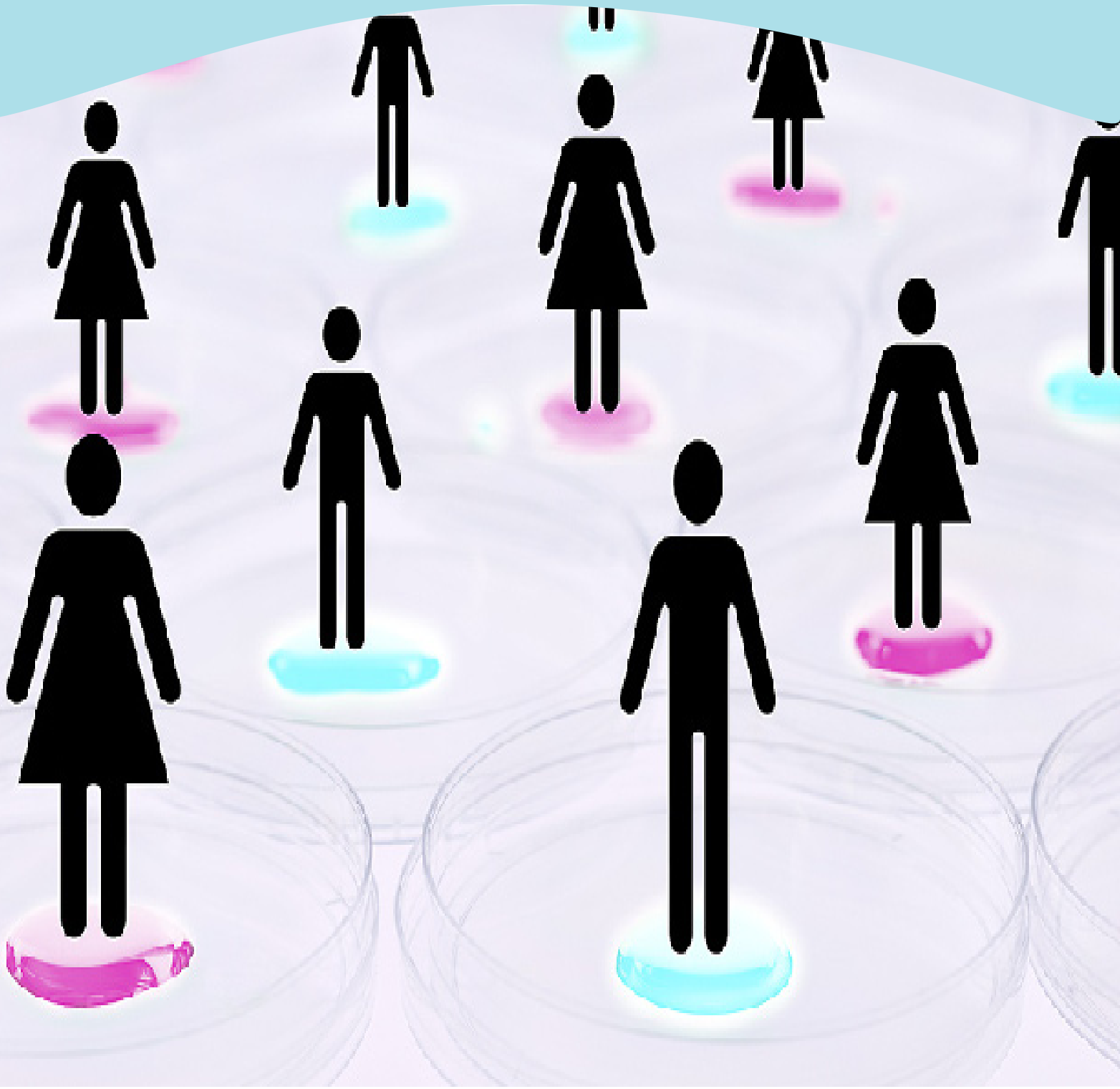


PRÉVENTION DU CANCER :

RAISON D'ÊTRE D'UNE

COHORTE CANADIENNE

POUR L'ÉTUDE DU CANCER



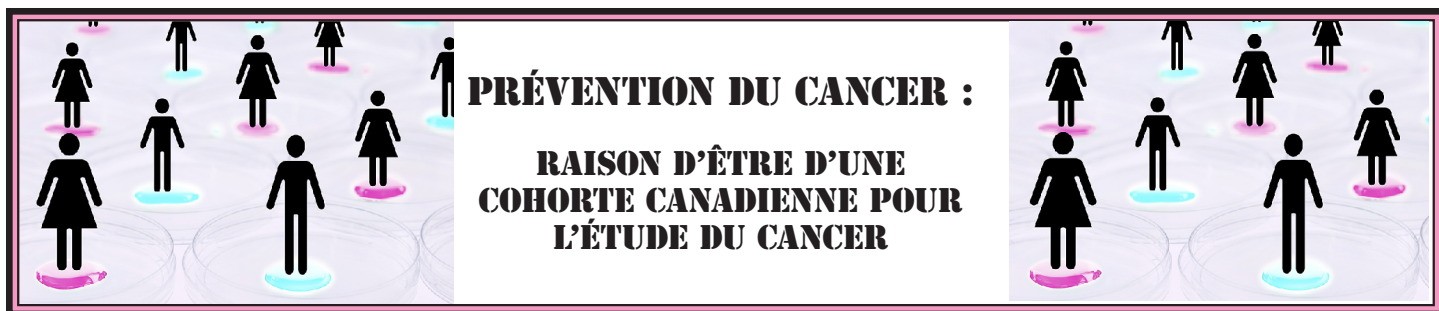
Auteure : Judith Bray, Ph.D., directrice adjointe,
Institut du cancer (IC),
Instituts de recherche en santé du Canada,
160, rue Elgin, pièce 97,
Indice de l'adresse 4809A,
Ottawa, ON K1A 0W9
Téléphone : 613-954-7223
Adresse électronique : judith.bray@cihr-irsc.gc.ca

Conception graphique : Diane Christin, agent de projet de l'Institut, IC



Table des matières

Résumé	1
Pourquoi une cohorte du cancer?	3
La lutte contre le cancer – Réalisons-nous des progrès?	3
Pouvons-nous en faire davantage?	3
Comment déterminer les facteurs de risque du cancer?	4
Tableau 1 – Aperçu historique de quelques études de cohortes importantes	5
Prévoit-on constituer de nouvelles cohortes à l'échelle internationale?	6
Pourquoi le Canada a-t-il besoin d'une cohorte du cancer?	7
Quels sont les problèmes liés aux études de cohortes?	8
Des études de cohortes canadiennes sont-elles prévues ou en cours?	9
Combien de sujets doit-on recruter dans une cohorte canadienne du cancer?	11
Combien coûterait une cohorte canadienne du cancer?	11
Que recommande l'Alliance canadienne pour la recherche sur le cancer (ACRC)?	12
Comment créer une cohorte canadienne du cancer?	13
En quoi est-ce que le soutien d'une cohorte du cancer représenterait un investissement judicieux pour le PCCC?	14



RÉSUMÉ

Les études de cohortes prospectives, qui consistent à suivre de nombreux sujets pendant de longues périodes, visent généralement à mettre en lumière les facteurs environnementaux, liés au mode de vie et sociaux-économiques qui prédisposent aux maladies chez l'humain. De récentes cohortes ont été constituées dans le but d'explorer l'interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques et leur lien avec la survenue de maladies chroniques. Les facteurs de risque ainsi repérés peuvent par la suite devenir le point de départ d'interventions à visée préventive. Dans le cas du cancer, la prévention est un objectif important. Il existe déjà des cas de cancer où un lien de causalité est bien établi (par exemple entre le cancer du poumon et le tabagisme) et où des stratégies efficaces axées sur la santé publique ont réussi à réduire le fardeau de la maladie dans certaines populations.

De nombreux pays ont entrepris de vastes études de cohortes prospectives afin de faire la lumière sur le lien entre le cancer et un certain nombre de facteurs de risque possibles. Au Canada, plusieurs provinces s'emploient déjà à élaborer ou à mettre en œuvre des études de cohortes de moindre envergure en vue de déterminer les liens entre les facteurs de risque connus, les biomarqueurs potentiels et l'apparition du cancer et d'autres maladies chroniques. Si nous voulons tirer parti des premiers efforts entrepris et des efforts prévus et les intensifier de manière à créer une cohorte nationale en population qui englobe toutes les régions du Canada, nous devons agir maintenant puisqu'il est peu probable qu'une telle occasion stratégique se présente de nouveau sous peu.

La création d'une cohorte canadienne offrirait un laboratoire qui servirait à des recherches fondamentales et transférables en population sur des sujets de recherche spécifiquement canadiens dans un contexte canadien. Elle représenterait aussi une ressource et un héritage à transmettre aux futures générations de chercheurs canadiens qui continueraient de produire des éléments d'information précieux pendant des décennies à venir. De plus, une cohorte canadienne pourrait être conçue et continuellement actualisée de manière à tenir compte des techniques de recherche de pointe, à faciliter la réalisation ultérieure d'études moléculaires et protéomiques. L'inclusion d'un module qui viserait à évaluer les expositions environnementales au fil de nombreuses années serait une plus-value, cette question n'étant pas étudiée à fond dans la plupart des cohortes existantes.



La cohorte que l'on propose de constituer permettrait d'obtenir des résultats non seulement à long terme, mais aussi des renseignements utiles dans l'immédiat, comme

-  des données sur la prévalence dans la population de variants génétiques connus, sur les expositions environnementales et sur leur lien avec des caractéristiques et des affections présentes au départ;
-  une meilleure compréhension des tendances générales relatives à la prévention et au dépistage du cancer;
-  l'occasion d'évaluer des « *expériences politiques naturelles* » qui pourraient être tentées au cours de l'étude;
-  l'occasion, pour les spécialistes des sciences fondamentales qui s'intéressent à l'élaboration de marqueurs d'un dépistage et d'un diagnostic précoce, de réaliser des études comparatives.

À plus long terme, les études de cohortes donneraient un aperçu des principales interactions entre les facteurs de risque génétiques et environnementaux et des effets de différents environnements (physique, génétique, social et culturel) sur la prédisposition à la maladie. La constitution d'une vaste cohorte en population serait aussi extrêmement utile aux études visant à repérer les biomarqueurs qui représentent des indicateurs précoces de la maladie. La création et la gestion d'une vaste cohorte en population nous permettraient aussi d'améliorer les méthodes de collecte de données phénotypiques et environnementales, et, ultérieurement, d'exploration de données et d'analyse statistique.

Les spécialistes s'accordent à dire que si l'on veut observer un nombre suffisant de cas de cancer et d'autres maladies chroniques dans un délai raisonnable, une cohorte devrait idéalement comprendre de 250 000 à 300 000 sujets âgés de 35 à 69 ans. Le coût estimatif de constitution d'une telle cohorte oscillerait entre 67 et 75 millions \$ au cours d'une période de recrutement initiale de cinq ans; par la suite, il serait de 3 à 4 millions \$ par an. Étant donné les investissements déjà faits en Alberta et en Ontario, il faudrait une somme additionnelle de 8 à 9 millions \$ par an, pendant cinq ans, afin de créer une cohorte canadienne de 300 000 participants pour l'étude du cancer/de maladies chroniques, à condition que l'Ontario réussisse à recruter 100 000 sujets, objectif qu'il vise. On prévoit qu'une somme additionnelle permettrait la réalisation d'études de faisabilité et de projets pilotes dans des provinces favorables à l'idée d'une cohorte, mais ne possédant pas les ressources nécessaires pour démarrer leur propre projet ou élargir la portée d'initiatives existantes. Les fonds serviraient aussi à renforcer et à harmoniser les cohortes existantes et prévues de manière à constituer une base solide et unifiée à partir de laquelle seraient créées une confédération canadienne de cohortes et une ressource unique utile aux études axées sur la prévention du cancer.

POURQUOI UNE COHORTE DU CANCER?

La Lutte contre le cancer - Réalisons-nous des progrès?

Chacun redoute de recevoir un diagnostic de cancer. Cette crainte concerne les incertitudes face à l'avenir, les options thérapeutiques traditionnellement offertes, soit la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie et, enfin, l'éventualité de se séparer de ses proches, parfois, après une mort lente et douloureuse. La bonne nouvelle, c'est qu'après des décennies d'investissement dans le domaine de la recherche, nous observons enfin des améliorations dans la lutte contre le cancer. Grâce aux progrès enregistrés en médecine moléculaire et dans les techniques d'imagerie, nous sommes mieux en mesure de diagnostiquer les tumeurs à un stade précoce, lorsqu'elles sont généralement plus faciles à traiter; de suivre de près l'évolution de la maladie afin de détecter et, dans certains cas, de traiter les cas de récurrence dans les plus brefs délais et de tabler sur une toute nouvelle génération de thérapies ciblées, notamment des médicaments qui offrent une plus grande spécificité et comportent moins d'effets secondaires dommageables. En cas d'échec du traitement, nous sommes de mieux en mieux outillés pour offrir des soins palliatifs efficaces et rapides afin de faciliter les transitions en fin de vie des patients atteints de cancer et de leur famille.

Pouvons-nous en faire davantage?

Ensemble, un investissement soutenu dans la recherche sur le cancer et l'avancement spectaculaire de nos connaissances relatives aux aspects génétique, moléculaire et cellulaire du cancer laissent entrevoir de nombreuses perspectives très prometteuses quant à l'amélioration de la lutte contre le cancer. Un soutien accru à la recherche transférable devrait permettre d'appliquer rapidement ces progrès dans un contexte clinique et d'améliorer la planification et la prestation des soins aux patients. Toutefois, malgré les pas en avant dans la détection et le traitement du cancer, le Saint-Graal de la lutte contre le cancer demeure la prévention. De la même manière que l'on a réussi, grâce aux progrès réalisés en santé publique et sur le plan de l'immunisation, à éradiquer bon nombre de maladies mortelles causées par des agents infectieux, on recherche maintenant une stratégie efficace de prévention du cancer. Rares sont ceux qui contesteraient l'idée que le premier objectif à viser est la prévention du cancer. Toutefois, si l'on veut prévenir une maladie, il est généralement nécessaire d'en déterminer la cause. Or, la cause de la majorité des cancers demeure soit inconnue soit controversée. Ce que nous savons, par contre, c'est que le cancer découle de la prédisposition de l'individu et de son





exposition à certains facteurs de risque environnementaux. Dans les cas où le facteur environnemental est connu, p. ex. la consommation de produits du tabac, les interventions en santé publique et les programmes d'éducation réussissent à abaisser le taux de tabagisme et, par le fait même, à réduire l'incidence du cancer du poumon. Selon les estimations, la suppression totale des produits du tabac de l'environnement aurait pour effet de réduire le taux global d'incidence du cancer dans une proportion pouvant aller jusqu'à 30 %. Nous savons également que certains cancers sont causés par l'exposition aux rayonnements (comme dans le cas du cancer de la peau qui est associé à l'exposition aux UV) ou à certains agents chimiques ou infectieux. Certains ont établi des associations analogues entre le cancer et l'alimentation, la consommation d'alcool et le poids corporel, mais les données probantes ici donnent davantage matière à controverse. Si l'on veut agir sur la prévention du cancer, il faut que nous parvenions à mieux comprendre les facteurs de risque en cause et l'interaction entre ces facteurs et notre bagage génétique.

Comment déterminer les facteurs de risque du cancer?

Une façon de procéder consiste à réaliser des études cas-témoins rétrospectives où un groupe de patients atteints de cancer est comparé à un groupe apparié de patients exempts de cancer. Les sujets pourraient être invités à remplir un questionnaire détaillé, entre autres, sur leurs habitudes de vie, leurs expositions environnementales, leur alimentation, leur profil socio-économique et leurs antécédents médicaux, ainsi qu'à fournir des prélèvements de sang ou de tissus qui feraient d'objet d'une analyse approfondie. Les études cas-témoins présentent toutefois un inconvénient : elles sont rétrospectives et tablent sur la capacité des participants à se rappeler et à relater fidèlement des expositions ou activités antérieures.

L'étude de cohorte rétrospective permet d'établir avec plus d'exactitude des associations et des facteurs de risque à partir de données rigoureuses et non biaisées. Elle consiste à recruter des participants qui sont au départ bien portants et à les suivre, parfois pendant plusieurs décennies et plusieurs générations, afin de déterminer le lien entre un certain nombre de facteurs (génétiques et environnementaux) et l'éventuelle survenue de la maladie. Les études de cohortes prospectives sont extrêmement utiles lorsqu'il s'agit de comprendre les interactions entre la génétique et l'environnement dans les maladies complexes chez l'humain et elles permettent des comparaisons avec des sujets témoins issus de la même population. Autre avantage, elles permettent d'évaluer des affections qui ne se prêtent pas à une étude rétrospective, comme des maladies qui peuvent entraîner une mort foudroyante (comme les crises cardiaques), ou la démence. L'étude de cohorte prospective, comme le bon vin, s'améliore avec le temps. Comme les mêmes personnes sont appelées à remplir les mêmes questionnaires et à fournir des prélèvements biologiques à intervalles réguliers pendant de nombreuses années, il se dégage des données recueillies au fil du temps un tableau complet de leur état de santé et de leur profil d'exposition. À mesure que l'on a accès à des nouvelles technologies, méthodes et données, de nouvelles dimensions peuvent être ajoutées à l'enquête. Au bout du compte,

Tableau 1 - Aperçu historique de quelques études de cohortes importantes

La Framingham Heart Study (étude sur les maladies du cœur de Framingham) – conçue en 1948 dans le but de déterminer quels sont les facteurs couramment associés aux maladies cardiovasculaires. La première phase a consisté à recruter 5 209 hommes et femmes âgés de 30 à 62 ans de Framingham, au Massachusetts, qui ont été soumis à des examens physiques approfondis et à des entrevues sur leurs habitudes de vie, exercice qui a été répété tous les deux ans. En 1971, l'étude a recruté la seconde génération (5 124) de sujets, soit les enfants de la cohorte initiale et leurs conjoints, à laquelle a succédé en 2002 la troisième génération (3 900) de sujets, petits-enfants de la cohorte initiale. De nouveaux sujets de recherche et de nouvelles techniques diagnostiques sont continuellement intégrés à l'étude.

La British Doctors Study (étude menée auprès de médecins britanniques) – a été conçue en 1951 en vue d'établir le lien entre le cancer du poumon et le tabagisme. Au R.U., 34 439 médecins diplômés ont été recrutés au moyen d'un questionnaire et suivis à l'aide de questionnaires administrés de nouveau en 1957, 1966, 1971, 1978, 1991 et 2001.

La Nurses Health Study (étude sur la santé des infirmières) – a été conçue en 1976 afin d'évaluer les facteurs de risque du cancer et des maladies cardiovasculaires dans la population féminine. Depuis qu'elle a été lancée, l'étude a suivi plus de 120 000 infirmières autorisées. Depuis quelques années, de nouveaux sujets ont été intégrés à l'étude, notamment l'alimentation, l'emploi d'aspirine et les examens du côlon.

La Nun Study (étude menée auprès des religieuses) – a été conçue en 1986 dans le but de déterminer quels sont les facteurs propres au début, au milieu et à la fin de la vie qui augmentent le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer et d'autres atteintes du cerveau, comme les maladies vasculaires cérébrales, ainsi que d'autres questions liées à la qualité de vie. L'étude a recruté 678 religieuses catholiques romaines des États-Unis, âgées de 75 à 103 ans. Elle comprend des évaluations annuelles du fonctionnement cognitif et physique, des examens médicaux, des prélèvements sanguins et le don du cerveau au décès en vue d'études de neuropathologie. De plus, les archives de couvents offrent des données exactes sur les facteurs de risque du début et du milieu de la vie.

L'étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) – a été conçue et coordonnée par le Centre international de recherche sur le cancer, grâce au soutien financier de la Commission européenne. L'étude, qui a recruté plus de 500 000 sujets de plus de 20 ans, issus de dix pays européens, entre 1992 et 1999, cherche toujours à mieux faire la lumière sur le lien entre l'alimentation, l'état nutritionnel, les habitudes de vie et les facteurs environnementaux, d'une part, et l'incidence du cancer et d'autres maladies chroniques, d'autre part. Elle comprend des questionnaires, des mesures anthropométriques et des prélèvements sanguins. Le suivi devrait être assuré pendant au moins dix ans.

La Black Women's Health Study (étude sur la santé des femmes noires) – a été conçue en 1995 dans le but de faire la lumière sur le taux accru d'incidence du cancer du sein, du lupus, de la prématurité, de l'hypertension, du cancer du côlon, du diabète et d'autres problèmes de santé chez les Afro-Américaines. L'étude a eu comme point de départ des questionnaires remplis par 59 000 Afro-Américaines. Les questionnaires sont actualisés et révisés tous les deux ans.

La Women's Health Initiative (initiative sur la santé des femmes) – a été conçue pour approfondir les connaissances sur les facteurs de risque des cardiopathies, du cancer du sein, du cancer colorectal et de l'ostéoporose chez les femmes postménopausiques. L'étude comprend un essai clinique randomisé, une étude d'observation et une étude de prévention à caractère communautaire. En 1998, 93 676 femmes avaient été recrutées dans le cadre de l'étude d'observation et seront suivies pendant une période de 8 à 12 ans.



il en découle une ressource précieuse qui peut servir à la génération actuelle et à venir de chercheurs. Le tableau 1 offre quelques exemples de cohortes mieux connues, qui illustrent la diversité et la méthodologie de ce genre d'études.

Bon nombre des cohortes mentionnées dans le tableau 1 ont permis d'obtenir d'importants éléments d'information sur les causes des maladies et ont jeté un éclairage sur l'interaction complexe des différents facteurs en cause dans la maladie chez l'humain. Ainsi, l'étude sur les maladies du cœur de Framingham a, malgré sa taille relativement réduite, permis de recueillir une bonne partie des informations que l'on possède actuellement sur les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et l'étude menée auprès de médecins britanniques a été l'étude définitive qui a prouvé le lien entre le tabagisme et le cancer du poumon. Quant à l'initiative sur la santé des femmes et à l'étude sur la santé des infirmières, elles ont apporté des éléments d'information précieux sur la santé des femmes, notamment sur le rôle des hormones et sur les suppléments hormonaux dans la survenue du cancer et des maladies cardiovasculaires.

Prévoit-on constituer de nouvelles cohortes à l'échelle internationale?

Comme on est conscient de la valeur des études de cohortes prospectives, on s'est rendu compte de la nécessité stratégique de réaliser de vastes études épidémiologiques prospectives sur le sang et les tissus dans des cadres divers, prévoyant un suivi prolongé et détaillé de certaines causes de maladies et de décès. En voici quelques exemples :

 La UK Biobank, récemment financée par le Wellcome Trust et le conseil de recherches médicales du R.U. (UK MRC), a recruté au départ au moins 500 000 sujets de 40 à 69 ans. L'étude vise à repérer et à évaluer les facteurs de risque et l'interaction des facteurs environnementaux et génétiques dans le cas de maladies telles que le cancer, les cardiopathies, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète et la démence. L'étude sera rattachée à des dossiers tenus par le National Health Service qui tient des dossiers de santé détaillés sur tous les résidents du Royaume-Uni, de la naissance au décès. Le projet reposera entre autres sur des questionnaires de base, des mesures physiques ainsi que des prélèvements de sang et d'urine entreposés.

 Aux É. U., eu égard au fait que l'interaction des changements environnementaux et de la prédisposition génétique est à l'origine de la plupart des récentes épidémies de maladies chroniques, on prévoit constituer une vaste cohorte en population de 500 000 sujets, visant à faire ressortir le lien entre les gènes, l'environnement et la santé. Le projet en est à l'étape de l'approbation.

D'autres projets de constitution de vastes cohortes sont en cours ou à l'étude dans de nombreux autres pays dont la Chine, Taïwan, le Japon, l'Islande et l'Allemagne.

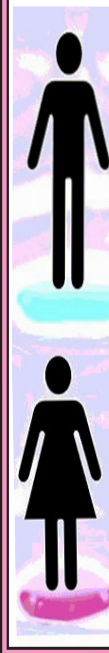
Pourquoi le Canada a-t-il besoin d'une cohorte du cancer?

Étant donné l'importance des travaux réalisés dans le domaine à l'échelle internationale, la première question que l'on pourrait se poser est la suivante : « pourquoi le Canada a-t-il besoin d'une cohorte pour le cancer? » et « en quoi les Canadiens diffèrent-ils des autres populations? » S'il est vrai qu'il existe bien des similitudes entre différentes cohortes et les éléments d'information qui s'en dégagent, il existe toutefois entre les pays, voire d'une région à l'autre d'un même pays comme le Canada, d'importantes différences en ce qui a trait à l'incidence de nombreux cancers. Les facteurs environnementaux (climat, soins de santé, alimentation, expositions d'ordre professionnel et autres facteurs de risque environnementaux) varient considérablement d'un pays à l'autre. Il sera sans doute possible de procéder à certaines extrapolations à partir d'observations faites sur différentes cohortes et de tirer des enseignements précieux d'études réalisées dans d'autres pays. Toutefois, le Canada a besoin de sa propre cohorte prospective en population, qui donnera aux chercheurs accès à des données et à des prélèvements biologiques et qui permettra d'étudier des groupes minoritaires chez qui la maladie représente un fardeau démesuré. Une cohorte canadienne présentera les avantages suivants :

-  elle nous permettra d'explorer des sujets de recherche spécifiquement canadiens dans un contexte canadien;
-  elle renforcera le milieu de la recherche en population;
-  elle offrira un « laboratoire » ou une plateforme de recherche sur la population qui facilitera la réalisation d'études par des spécialistes de la recherche fondamentale et transférable en population;
-  elle créera une ressource et un héritage qui permettront aux générations à venir de Canadiens de continuer de fournir des éléments d'information précieux et d'apporter d'éventuelles réponses à des questions sur lesquelles nous ne nous sommes pas encore penchées jusqu'ici.

De plus, l'infrastructure ou la taille des études de cohortes existantes permettent d'emprunter certaines démarches nouvelles et novatrices, par exemple :

-  collecte d'une série de prélèvements sanguins et d'autres échantillons biologiques auprès des mêmes personnes au fil du temps, ce qui





permettrait une surveillance prospective d'expositions qui ne pourrait être exercée facilement au moyen d'un questionnaire, et qui faciliterait les recherches sur les marqueurs permettant une détection précoce;

 *prélèvement de tissus frais au moment du diagnostic ou du traitement, ce qui permettrait une caractérisation moléculaire précise de la maladie;*

 *technologies protéomiques permettant de reconnaître et de caractériser les signatures protéomiques des cellules cancéreuses aux fins du dépistage, et de définir des sous-ensembles homogènes de maladies;*

 *une nouvelle cohorte canadienne pour le cancer serait souple et permettrait d'aborder les questions très pointues d'aujourd'hui et de demain.*

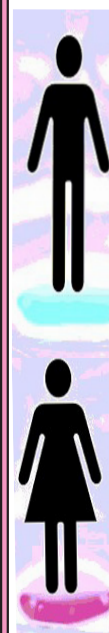
Quels sont les problèmes liés aux études de cohortes?

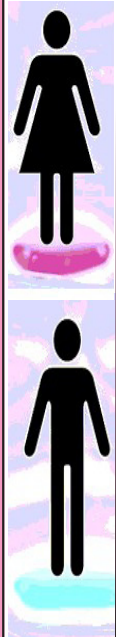
Si le Canada ne possède pas déjà une vaste cohorte nationale en population, c'est entre autres en raison de l'importance de l'investissement financier nécessaire au départ pour le recrutement et le prélèvement d'échantillons et des frais continus liés au maintien des données et des échantillons pendant plusieurs décennies. Étant donné la taille réduite de notre population par rapport à celle des États-Unis et du Royaume-Uni, ainsi que de l'étendue de notre territoire, la coordination et la logistique ont jusqu'ici présenté d'énormes problèmes. De plus, comme la responsabilité des soins de santé relève des provinces, la constitution d'une cohorte nationale suppose une collaboration et un partenariat entre les provinces, ainsi qu'un engagement financier de leur part. Également, l'obtention de réponses pertinentes à de nombreuses questions, mais pas à toutes, à partir d'études de cohortes, peut nécessiter des délais relativement longs, puisqu'il s'agit « d'attendre que les sujets tombent malades ». Il est possible de surmonter dans une certaine mesure cette difficulté en recrutant des sujets au milieu de la vie, surtout lorsqu'on surveille une maladie telle que le cancer, qui touche essentiellement les personnes d'un certain âge. Une telle approche présente toutefois des inconvénients, puisque bon nombre des expositions qui finissent par engendrer un cancer surviennent tôt dans la vie, et un questionnaire rétrospectif pourrait ne pas en rendre compte. À l'instar de ce qui s'est fait dans l'étude de Framingham, cependant, il est possible de recruter la seconde génération (les enfants), voire la troisième génération (les petits enfants) des sujets recrutés au départ à mesure que la cohorte vieillit, ce qui vient étoffer les études qui peuvent être réalisées. Une autre difficulté concerne la capacité de suivre la cohorte pendant plusieurs décennies aux fins d'évaluations et de prélèvements d'échantillons à répétition. Cet objectif est un peu plus facile à atteindre auprès d'une cohorte d'adultes qu'auprès d'une cohorte de naissance, par exemple, même s'il implique un investissement en temps et en énergie de la part des membres de la cohorte participants comme des équipes de chercheurs.

Des études de cohortes canadiennes sont-elles prévues ou en cours

Depuis un certain temps, les chercheurs canadiens sont conscients de l'importance des études de cohortes prospectives en population comme moyen de déterminer quels sont les facteurs qui influent sur les maladies et la qualité de vie chez l'humain. Bon nombre de groupes et d'organismes se penchent depuis plusieurs années sur l'idée d'une cohorte de naissance, d'une cohorte de personnes vieillissantes et d'une cohorte de cas de maladies chroniques. Même si la difficulté d'obtention d'un financement soutenu a freiné l'avancement de ce genre d'initiatives nationales, l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ELCV) est le projet dont les travaux d'élaboration sont le plus avancés. L'ELCV est une vaste étude nationale entreprise à long terme qui portera sur les habitudes et les tendances en matière de santé, l'objectif étant de réduire les incapacités et la souffrance dans la population canadienne vieillissante. L'équipe de chercheurs affectée à l'ELCV comprend des spécialistes des quatre coins du Canada, issus de divers horizons : recherche clinique et biomédicale, sciences sociales, psychologie, services de santé et santé de la population. On prévoit qu'après une phase d'élaboration qui aura duré de nombreuses années, l'ELCV pourra enfin être lancée en 2008. Bien que les objectifs et la structure de cette cohorte ne correspondent pas parfaitement à ceux d'une étude sur le cancer ou les maladies chroniques, on espère pouvoir établir des liens entre cette étude de cohorte et la cohorte que l'on propose de constituer pour l'étude du cancer. Les cohortes canadiennes suivantes pour l'étude du cancer sont déjà créées ou en voie de l'être :

 *Le projet de cohorte le plus avancé pour l'étude du cancer est la cohorte constituée et financée par l'Alberta (le Tomorrow Project), qui visait au départ à permettre de repérer les facteurs de risque du cancer et à offrir un laboratoire utile aux études sur la santé de la population. Le recrutement se fait à l'aide de la technique de composition aléatoire auprès de sujets de 35 à 69 ans, sans antécédent de cancer. En décembre 2007, on devrait avoir recruté dans la cohorte 30 000 sujets qui auront répondu à des questionnaires de base sur la santé, l'alimentation, l'activité physique et divers aspects liés aux comportements et aux habitudes de vie. De plus, des échantillons de sang ont été recueillis auprès d'environ 1 500 des participants, et les prélèvements ont été fractionnés en multiples aliquotes de sérum, de plasma, de globules rouges et de couches leucoplaquettaires, avant de les conserver à des températures très basses. Les participants ont aussi consenti à un appariement des données de l'étude avec celles du registre du cancer de l'Alberta et les données provinciales de l'assurance-maladie. On tentera, lors du prochain suivi, d'obtenir leur consentement en vue d'un appariement avec d'autres bases de données nationales.*





-  La province de l'Ontario en est aux premiers stades de l'élaboration d'un processus de planification en vue de constituer une cohorte pour l'étude des maladies chroniques, donnant ainsi suite à un atelier tenu en juin 2006. L'équipe organisatrice a mis sur pied des groupes de travail et espère mettre en place un protocole d'ici l'an prochain, au terme d'une recension exhaustive de la littérature et après le recrutement d'un directeur scientifique. Des progrès ont été accomplis vers l'établissement de liens avec l'Ontario Institute of Cancer Research (OICR), le Tomorrow Project en Alberta et les responsables existants de cohortes internationales. L'Ontario a élargi la portée de sa cohorte de manière à englober l'étude d'autres maladies chroniques comme les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'obésité. L'OICR a mis de côté 20 millions \$ en 2006 pour créer, de concert avec Action cancer Ontario et d'autres partenaires, une vaste cohorte en population qui pourrait regrouper jusqu'à 100 000 participants. La cohorte devrait donner des résultats immédiats et à long terme et faciliter les interventions communautaires et les évaluations qui tablent sur les expériences naturelles en cours. Action cancer Ontario espère se servir de la cohorte pour orienter le système de santé en établissant des liens avec les registres du cancer et les dossiers médicaux du secteur des soins primaires afin de tirer parti des innovations et des progrès réalisés dans les services de santé et le système de santé publique. Une seconde réunion, prévue en juin 2007, aura pour objet d'examiner les rapports des groupes de travail et de planifier les prochaines étapes des travaux.
-  La C.B. a entrepris de constituer, à titre de projet pilote, une petite cohorte dans le cadre du programme provincial de dépistage par la mammographie, grâce à l'appui financier de la Canary Foundation et de la Fondation canadienne pour l'innovation. Les sujets rempliront un questionnaire qui s'inspire de celui qui est utilisé dans le cadre du Tomorrow Project en Alberta et feront don d'un premier échantillon de sang, suivi de quatre dons annuels qui serviront aux études sur les biomarqueurs. On prévoit aussi surveiller les produits toxiques pour l'environnement grâce à un couplage avec les données du Population Health Learning Observatory, une base de données sur la santé qui se trouve à l'université de la Colombie-Britannique, créée en 1985, qui comprend des données sur les congés des hôpitaux, les consultations médicales et l'emploi de médicaments. À l'heure actuelle, on dispose de 110 000 \$ pour créer et concevoir un groupe pour l'étude de biomarqueurs et recruter 100 participantes. La Colombie-Britannique espère renouveler le financement accordé à d'autres groupes et compter sur la participation d'autres milieux qui s'intéressent aux maladies chroniques, par exemple, les maladies cardiovasculaires. Les résultats de cette étude pilote encouragera, espère-t-on, la Canary Foundation à accroître le niveau de son investissement financier.

 Bien qu'il ne s'agisse pas d'une cohorte spécifiquement conçue pour l'étude du cancer, CARTaGene, une étude de cohorte en population à caractère longitudinal, menée au Québec, qui bénéficie de fonds publics, prévoit recruter 20 000 sujets âgés de 40 à 69 ans au cours de sa première phase, et 30 000 autres sujets âgés de 25 à 40 ans au cours de sa seconde phase. CARTaGene mettra l'accent sur les déterminants génomiques des maladies chroniques dans la population vieillissante et sur la santé publique en recueillant et en analysant des données sur l'ADN, la société, la santé et l'environnement.

Combien de sujets doit-on recruter dans une cohorte canadienne du cancer?

Les spécialistes canadiens et internationaux de la recherche en santé de la population s'accordent à dire que, pour qu'elle donne des résultats appréciables, une cohorte canadienne du cancer doit recruter au moins 250 000 à 300 000 sujets adultes âgés de 35 à 69 ans. On doit pouvoir compter sur un groupe de cette taille si l'on veut obtenir un nombre suffisant de cas de cancer et d'autres maladies chroniques que l'on analysera dans un délai raisonnable. Ainsi, si l'on se fie aux estimations, une cohorte de 300 000 sujets suivis au cours d'une période de dix ans donnerait plus de 600 cas de lymphome, de 1 100 cas de cancer colorectal et de 2 000 cas de cancer du sein. Pour atteindre cet objectif, il faudra augmenter la taille des cohortes provinciales existantes et prévues et mettre à contribution les provinces qui ne participent pas à des études de cohortes à l'heure actuelle de manière à former une « confédération de cohortes ». Il faut, dans cette optique, agir dès maintenant, avant que les initiatives déjà en cours ne deviennent bien établies et, par le fait même, moins souples. Les engagements financiers déjà pris par l'Alberta et l'Ontario ouvrent la voie à la création d'une cohorte nationale.

Combien coûterait une cohorte canadienne du cancer?

Les coûts d'une étude de cohorte sont principalement liés au travail de recrutement et de prélèvement d'échantillons qui doit se faire au début. Les coûts estimatifs du recrutement par sujet varient énormément en raison de plusieurs facteurs, notamment :

-  les méthodes de collecte de données (questionnaire auto-administré ou administré par une infirmière),
-  l'inclusion des régions éloignées,
-  la fréquence de la collecte,





-  *le type d'échantillons recueillis et l'usage que l'on prévoit en faire,*
-  *les ensembles de variables, de phénotypes et d'expositions environnementales mesurés,*
-  *le niveau de détail des analyses de données prévues.*

Les experts en santé de la population au Canada s'accordent à dire que les coûts du recrutement et de la collecte de données de base auprès d'une cohorte canadienne de 300 000 sujets pendant une période de cinq ans devraient s'élever à environ 67 à 75 millions \$, d'après un montant prévu d'à peu près 230 \$ par sujet. Ces coûts englobent le recrutement des sujets, l'administration d'un ensemble de questionnaires de base et le prélèvement d'échantillons biologiques, mais ils ne comprennent pas les frais d'analyse des échantillons ou des données.

Une fois le recrutement fait et les échantillons biologiques obtenus, les coûts de maintien de la cohorte sont estimés à environ 3 à 4 millions \$ par an, somme à laquelle s'ajoute un supplément de 50 \$ par sujet recruté tous les deux ou trois ans, pour la collecte de données complémentaires. Comme l'Ontario et l'Alberta ont déjà investi à eux deux près de 30 millions \$ dans le recrutement des sujets, il faudrait une somme additionnelle d'au moins 40 millions \$ sur une période de cinq ans (soit 8 millions \$ par an) pour constituer une cohorte nationale de 300 000 sujets, à condition que l'Ontario atteigne l'objectif qu'il s'est fixé : le recrutement de 100 000 sujets. Si l'étude devait se poursuivre pendant plus de dix ans, il faudrait y investir d'autres fonds pour recruter une sous-cohorte qui remplacerait les membres ne faisant plus partie de la cohorte pour diverses raisons, notamment le décès ou l'abandon.

Que recommande l'Alliance canadienne pour la recherche sur le cancer (ACRC)?

Le Groupe d'action sur la recherche de la Stratégie canadienne de lutte contre le cancer (SCLC), aujourd'hui le Partenariat canadien contre le cancer (PCCC), qui en 2004 allait s'agrandir pour former l'ACRC, s'efforce depuis plus de trois ans de déterminer les besoins en recherche les plus pressants dans la lutte contre le cancer. Par un vaste processus consultatif auprès des chercheurs, des gestionnaires du système et des services de santé, et des groupes d'intervenants, dont les autres groupes d'action du PCCC et les patients atteints de cancer, l'ACRC en est arrivée à la conclusion que la lutte contre le cancer passe par deux démarches essentielles et complémentaires : la prévention et le traitement. L'ACRC reconnaît l'importance de deux initiatives : un vaste travail de recherche transférable visant à accélérer l'intégration, aux politiques et aux pratiques, des progrès réalisés en recherche fondamentale et clinique et la création d'une cohorte du cancer devant permettre de repérer

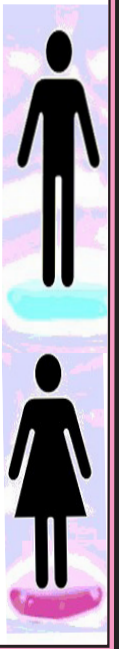
les facteurs de risque modifiables en vue de l'élaboration de stratégies de prévention. La raison d'être de la recherche transférable a été exposée dans un autre document intitulé « La lutte contre le cancer à la croisée des chemins : la justification de la recherche translationnelle », que l'on peut se procurer auprès de l'Institut de recherche sur le cancer (IRC) des IRSC et qui sera bientôt accessible sur le site Web de l'IRC.

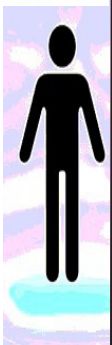
Comment créer une cohorte canadienne du cancer?

Selon les recommandations de l'ACRC, on pourrait tabler sur les projets existants et prévus, comme ceux entrepris par l'Alberta et l'Ontario en vue de la création d'une confédération. Plusieurs modèles fondées sur l'application d'une telle approche ont donné des résultats concluants, notamment :

-  *Le Réseau canadien de banques de tumeurs (RCBT), un projet rendu possible grâce à l'accueil favorable réservé par l'IRC à une demande de subvention présentée conjointement par l'Association canadienne des agences provinciales du cancer et cinq banques de tumeurs financées par les provinces de la Colombie Britannique, de l'Alberta, de l'Ontario, du Manitoba et du Québec. Ce réseau établit des liens entre les banques de tumeurs existantes au moyen d'une infrastructure informatique commune et a défini des normes nationales relatives à la collecte, à la dissection, à la conservation et au stockage des tissus. Il possède aussi des bases de données uniformisées qui contiennent diverses données : rapports d'anatomopathologie, antécédents médicaux des patients, résultats des traitements et profils moléculaires.*
-  *P3G (projet public de génomique des populations), un consortium international dont les membres sont des organisations publiques qui jouent un rôle de premier plan dans la réalisation de vastes études épidémiologiques à caractère génétique et dans la tenue de biobanques. CARTaGene est un membre fondateur de P3G.*
-  *Le projet EPIC, une étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (voir le tableau 1) à laquelle participent dix pays européens et des chercheurs scientifiques travaillant dans 23 centres des quatre coins de l'Europe.*

L'idée d'appuyer la mise en place d'une « confédération » réunissant les cohortes canadiennes existantes et prévues, d'élaborer des programmes de concert avec d'autres provinces et d'établir des liens avec des cohortes internationales devrait permettre d'harmoniser les questionnaires et le prélèvement d'échantillons, voire les données de calibrage en vue d'une harmonisation rétrospective.





En quoi est-ce que le soutien d'une cohorte du cancer représenterait un investissement judicieux pour le PCCC?

Les fonds consentis par le PCCC pourraient servir à agrandir les cohortes régionales et à les intégrer à une étude nationale. Dans cette optique, il s'agirait d'appuyer la réalisation d'études de faisabilité et de projets pilotes dans des provinces acquises à l'idée d'une cohorte du cancer mais ne possédant pas les ressources financières voulues pour démarrer ou agrandir leurs propres projets. Il faudrait définir un ensemble de critères d'adhésion à un modèle fondé sur l'idée d'une confédération, et les projets pourraient être revus par un petit groupe international d'experts qui pourraient aussi remplir le rôle de conseillers. L'expansion et l'harmonisation des cohortes existantes et prévues permettront de s'attaquer à certaines questions comme les variations de taux de cancer entre les régions, les facteurs comportementaux, la distribution inégale du fardeau du cancer d'une population à l'autre (par exemple dans les collectivités autochtones) et les répercussions des déterminants sociaux et des facteurs environnementaux dans toutes les régions du Canada. L'intégration à l'enquête de mesures environnementales supposerait une collaboration avec des chimistes, des physiciens et des spécialistes de la modélisation environnementale qui aideraient à déterminer quoi mesurer et comment procéder. La première étape consisterait à créer un groupe de travail (coût estimatif de l'appui d'un groupe de travail : 750 000 \$ à 1 million \$) qui ferait des recommandations concernant des questions liées à l'environnement et à l'évaluation. Environnement Canada, Statistique Canada et Santé Canada ont déjà entrepris de mesurer les taux de cancer et les toxines présentes dans l'environnement, notamment une évaluation ponctuelle de la concentration de substances chimiques présentes dans le sang de 5 000 Canadiens. C'est dire que le partenariat est sans aucun doute une possibilité qui sera explorée.

Une cohorte du cancer, qui ferait partie d'une plus vaste cohorte pour l'étude de maladies chroniques, représentera un grand pas en avant vers l'élaboration de stratégies d'intervention et de prévention. À court terme, la cohorte donnera entre autres les résultats suivants :

-  *Des données sur la prévalence dans la population de variants génétiques connus, sur les expositions environnementales et sur leur lien avec des caractéristiques et des affections présentes au départ.*
-  *Une meilleure compréhension des tendances générales relatives à la prévention et au dépistage du cancer. Des données fournies*

par la cohorte de l'Alberta ont déjà permis de mieux connaître les tendances relatives au dépistage du cancer colorectal et du cancer de la prostate, de l'emploi de multivitamines et de suppléments et de l'hormonothérapie de remplacement dans la province.

♀ L'occasion d'évaluer des « **expériences politiques naturelles** » qui pourraient être tentées au cours de l'étude. Si, par exemple, en cours de route, une politique d'interdiction de fumer dans les lieux publics était adoptée par certaines collectivités, mais pas par d'autres, on disposerait déjà de données sur les habitudes tabagiques et d'autres caractéristiques d'un groupe de référence avant l'introduction de la politique. Les données précieuses permettant de distinguer les caractéristiques des fumeurs qui ont changé leurs habitudes de celles des fumeurs qui n'en ont pas changé nous permettraient d'effectuer une excellente analyse des facteurs de succès de ce genre de politiques.

♀ l'occasion, pour les spécialistes des sciences fondamentales qui s'intéressent à l'élaboration de marqueurs d'un dépistage et d'un diagnostic précoce, de réaliser des études comparatives.

À plus long terme, une vaste cohorte du cancer, représentative de la population canadienne, sera une mine de renseignements qui permettra de mieux faire la lumière sur les raisons pour lesquelles certaines personnes souffrent de cancer et d'autres pas, et elle servira à la recherche transférable, lorsque certains participants adhéreront à des cohortes sur les traitements. D'autres résultats sont prévus à long terme, notamment :

♀ une compréhension des principales interactions entre les facteurs de risque génétiques et environnementaux;

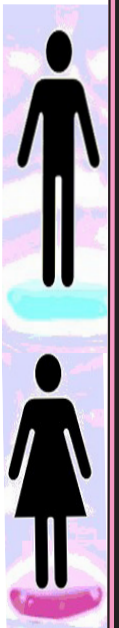
♀ une compréhension des répercussions de différents environnements (physique, génétique, social et culturel) sur la prédisposition à la maladie;

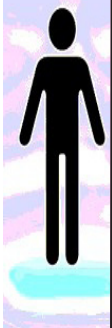
♀ le repérage des biomarqueurs qui représentent des indicateurs précoces de la maladie;

♀ l'amélioration des méthodes de collecte de données phénotypiques et environnementales;

♀ l'amélioration de méthodes d'exploration de données et d'analyse statistique.

À partir du moment où une première cohorte est créée, il est possible d'élargir le champ d'observation de la cohorte de manière à y inclure d'autres maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et





**PRÉVENTION DU CANCER : RAISON D'ÊTRE D'UNE
COHORTE CANADIENNE POUR L'ÉTUDE DU CANCER**

le diabète, ce qui attirerait d'autres partenaires et investissements financiers. Au fil du temps, la cohorte deviendrait un outil de plus en plus précieux (et rentable) pour la santé de la population, qui pourrait être mis à la disposition des chercheurs qui s'intéressent à des sujets de recherche précis, au moyen d'un processus financé séparément par des organismes subventionnaires existants, comme les IRSC et l'INCC. L'investissement dans la création d'une cohorte du cancer serait une décision extrêmement stratégique qui tirerait profit d'un contexte qui pourrait s'avérer passager, une occasion unique à saisir. À mesure que les provinces se lanceront dans la création et l'étude de cohortes, il deviendra de plus en plus difficile d'établir des liens à l'aide de pratiques et de procédures normalisées de fonctionnement. C'est maintenant qu'il faut tirer parti des investissements faits en Alberta, en Ontario, et dans une moindre mesure, en C.B., et créer une plateforme de recherche véritablement canadienne et un laboratoire de recherche en santé publique qui serviront aux projets de recherche novateurs sur la prévention du cancer pendant de nombreuses années à venir. On ne sait au juste comment il sera possible de constituer une cohorte nationale pour l'étude du cancer sans un investissement du PCCC, initiative qui représente pour le PCCC, une occasion sans précédent d'agir à court et à long terme sur la lutte contre le cancer, à l'échelle de la population, partout au Canada.

