

Validité des certificats de décès et de mortinaissance et des sommaires des congés de l'hôpital pour l'identification des anomalies du tube neural dans la ville de Québec

Fassiatou Tairou, Philippe De Wals et Adrien Bastide

Résumé

Cette étude visait 1) à évaluer la validité de différentes bases de données aux fins de l'identification des cas d'anomalies du tube neural (ATN) dans la population et 2) à examiner l'évolution dans le temps du taux d'ATN ainsi que les répercussions du diagnostic prénatal sur les grossesses suivies dans un hôpital de soins tertiaires de la ville de Québec, au Canada, de 1993 à 2002. Les certificats de décès des nourrissons et de mortinaissance sont des sources très fiables pour l'identification des cas d'ATN, mais la sensibilité globale de cette source est faible (13 %). MedÉcho présente une très bonne sensibilité (92 %), mais la base de données comporte beaucoup d'erreurs de codage, et certaines catégories diagnostiques sont imprécises. Le taux moyen de prévalence des ATN était de 6,5/1 000 naissances pendant toute la période étudiée, passant de 12,2/1 000 en 1993 à 3,9/1 000 en 2002. Dans l'ensemble, 78,6 % des cas d'ATN ont été diagnostiqués pendant la grossesse, et il y a eu interruption de grossesse dans 52,6 % des cas. Ces deux proportions sont demeurées stables au cours des années étudiées. Pour conclure, le recours combiné aux sommaires des congés de l'hôpital et aux certificats de décès de nourrissons et de mortinaissance constitue une méthode très sensible d'identification des cas d'ATN, notamment des interruptions de grossesse, mais il doit être assorti d'un examen des dossiers médicaux permettant d'exclure les erreurs de codage et de faire la lumière sur les catégories diagnostiques imprécises.

Mots clés : anomalies du tube neural, base de données, diagnostic prénatal, validité, surveillance

Introduction

Au Canada, des recommandations relatives à l'emploi de suppléments d'acide folique par les femmes envisageant une grossesse ou en âge de procréer ont été émises en 1993-1994 par Santé Canada, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et le groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique¹⁻³. L'enrichissement en acide folique d'une grande variété de produits céréaliers est devenu obligatoire en 1998⁴. Dans la province de Québec, la première évaluation de l'incidence de ce programme sur l'épidémiologie des anomalies du tube neural (ATN) a été réalisée à l'aide de bases de données administra-

tives de la province : les certificats de mortinaissance (CM) et les certificats de décès de nourrissons (CDN), ainsi que les sommaires informatisés des congés de l'hôpital (MedÉcho)⁵. Dans la ville de Québec, on a eu accès à une autre source d'information, à savoir, les résultats informatisés des échographies prénatales (ResEcho) pratiquées à l'Hôpital Saint-François d'Assise. La présente étude avait pour objectif d'évaluer la validité de diverses sources pour l'identification des cas d'ATN et d'examiner l'évolution, dans le temps, des tendances des taux d'ATN ainsi que les répercussions du diagnostic prénatal sur les grossesses suivies dans cet hôpital de soins tertiaires entre 1993 et 2002.

Méthode

La population étudiée comprenait les naissances vivantes, les mortinaissances et les interruptions de grossesse pour anomalie fœtale à l'Hôpital Saint-François d'Assise, entre la fin de 1992 et 2002. Les cas d'ATN ont été classés selon la nomenclature proposée par Nevin et Weatherall⁶. Les trois principales catégories étaient l'anencéphalie (y compris le cranio-rachischisis et l'inienéphalie), le spina bifida ou la méningomyélocèle, et l'encéphalocèle (y compris l'exencéphalie). Le spina bifida occulta et la lipoméningocèle sacrée ont été exclus. Le spina bifida occulta est une anomalie courante qui n'est pas diagnostiquée pendant la période néonatale⁶. On pense que la lipomyélo-méningocèle est embryologiquement distincte de la (myélo)meningocèle. Il semble que l'acide folique ne permette pas de la prévenir⁷.

Les enregistrements de MedÉcho comprenant un code de diagnostic principal ou secondaire correspondant à une ATN ont été repérés pour la période allant de juillet 1992 à mars 2002. La neuvième révision de la Classification internationale des maladies (CIM-9) était utilisée au cours de la période étudiée, et les codes pertinents concernaient les anomalies du tube neural chez les nourrissons (CIM-9 : 740.0 à 742.0) et les femmes dont le fœtus présentait une malformation du système nerveux central (CIM-9 : 655.0). Pour les besoins des certificats de décès de nourrissons et de mortinaissance, la dixième révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10) a été adoptée en 2000.

Coordonnées des auteurs

Fassiatou Tairou, Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec (Québec) Canada
Adrien Bastide, Centre Mère-Enfant, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, (Québec) Canada

Correspondance : Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Local 1110, Pavillon de l'Est, 2180, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) Canada G1K 7P4; télécopieur : (418) 656-7759; courriel : Philippe.Dewals@msp.ulaval.ca

On a parcouru les bases de données provinciales, à la recherche d'enregistrements portant un code relatif à l'anencéphalie (CIM-9 : 740; CIM-10 : Q00), au spina bifida (CIM-9 : 741; CIM-10: Q05), ou à l'encéphalocèle (CIM-9 : 742.0; CIM-10 : Q01). Un registre produit par Res-Echo, un système informatisé servant à enregistrer les résultats d'échographies prénatales à l'Hôpital Saint-François d'Assise, a permis d'obtenir une liste de femmes enceintes ayant subi une échographie mettant en évidence une anomalie du système nerveux central chez le fœtus. On a repéré les dossiers de l'hôpital et passé en revue les observations médicales afin de vérifier tous les diagnostics.

L'Hôpital Saint-François d'Assise a fourni les dénominateurs applicables aux naissances vivantes et aux mortinaissances. Comme une forte proportion de grossesses touchées par une ATN ont été interrompues, afin d'éviter un biais dû à la classification dans le calcul de la prévalence annuelle, on a déterminé une date de naissance théorique pour chaque cas d'ATN, en partant du principe que la période de gestation est de 40 semaines (date de la naissance/de l'avortement moins la période de gestation en semaines plus 40 semaines). La valeur prédictive positive (VPP) d'une source ou d'un code de diagnostic a été définie comme la proportion d'enregistrements qui étaient des cas réels d'ATN. La relative sensibilité d'une source ou d'un code de diagnostic a été définie comme la proportion de cas d'ATN repérés à l'aide de cette source ou de ce code de diagnostic précis, par rapport au nombre de total de cas d'ATN repérés à l'aide de l'ensemble des sources et des codes.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS[®]. Une méthode exacte a été utilisée pour le calcul des taux de prévalence et de leur intervalle de confiance à 95 %. On a fait appel au test de Cochrane-Armitage pour évaluer les tendances relatives aux taux, le seuil de signification statistique étant fixé à 5 %. Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, et l'accès aux bases de données provinciales a été autorisé par la Commission d'accès à l'information du Québec.

Résultats

Validation des sources

Les registres provinciaux de décès ont permis de repérer 14 décès de nourrissons et 8 mortinaissances associés à un diagnostic d'ATN à l'Hôpital Saint-François d'Assise. Il ressort d'un examen des dossiers médicaux que la principale cause de décès était exacte dans tous les cas; la VPP était donc de 100 %.

Le fichier MedÉcho contenait 235 enregistrements indiquant qu'une mère avait eu un fœtus atteint d'une malformation du système nerveux central. Les enregistrements en double ayant été éliminés, on s'est retrouvé avec 178 mères. Une grossesse touchée par une ATN a été confirmée dans 99 cas; une autre anomalie du système nerveux central était présente dans 62 cas; une malformation d'un autre système ou organe, dans 10 cas, et une autre affection n'a pas été considérée comme une anomalie congénitale dans les sept autres cas. La VPP du code 655.0 de la CIM-9 était de 90 % (161/178) pour toute malformation du système nerveux central et de 56 % (99/178) pour les ATN.

Le fichier MedÉcho contenait 41 enregistrements concernant des nourrissons de moins d'un an ayant reçu un diagnostic d'ATN. Le code était inexact dans cinq cas : une autre malformation du système

nerveux central était présente dans quatre cas, et une anomalie congénitale d'un autre organe, dans le cinquième cas. Ainsi, la VPP des codes 740.0 à 742.0 de la CIM-9 était de 88 % (36/41). Dans le fichier MedÉcho, 24 cas d'ATN ont été repérés aussi bien dans l'enregistrement concernant la mère que dans celui concernant le nourrisson.

Le fichier Res-Echo de l'Hôpital Saint-François d'Assise nous a permis de repérer 133 femmes enceintes dont le dossier informatisé faisait état d'une anomalie du système nerveux central. Dans cinq cas, on n'a pu trouver les dossiers médicaux. C'est pourquoi notre examen a porté sur 128 cas : 79 correspondaient à la définition de l'ATN et 49 ne correspondaient pas (une autre anomalie du système nerveux central était présente dans 19 cas, une malformation congénitale d'un autre système ou organe, dans 15 cas et un autre problème fœtal non considéré comme une malformation congénitale, dans les 15 autres cas). Ainsi, la VPP de cette source, à l'égard de l'ATN, était de 62 % (79/128).

En regroupant les diverses sources d'information, on a pu repérer au total 173 cas d'ATN (tableau 1). La sensibilité relative des diverses sources pour la détermination des cas d'ATN était comme suit : certificats de décès et de mortinaissance - 13 % (22/173), MedÉcho - 92 % (159/173) et Res-Echo - 46 % (79/173).

TABLEAU 1
Répartition des cas d'anomalie du tube neural (ATN) selon la source utilisée à l'Hôpital Saint-François d'Assise (ville de Québec)

Source		Nombre de cas	% du total
Certificats de décès et de mortinaissance	MedÉcho ¹		
+	+	22	12,7
+	+	0	0,0
+	-	0	0,0
-	+	43	24,9
+	-	0	0,0
-	+	94	54,3
-	-	14	8,1
Toutes les sources		173	100,0

+ Le cas a été déterminé par la source.

¹ Base de données informatisée sur les congés de l'hôpital de la province du Québec.

² Résultats informatisés des échographies prénatales pratiquées à l'Hôpital Saint-François d'Assise.

TABLEAU 2
Prévalence des anomalies du tube neural (ATN) à l'Hôpital Saint-François d'Assise
(ville de Québec) selon l'issue de la grossesse (1992–2002)

	Année											Toutes les années réunies
	1992 ¹	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	
Nombre de naissances vivantes	–	2 182	2 161	2 173	2 003	3 435	3 300	3 066	2 908	2 437	2 545	26 210
Anencéphalie	0	0	2	1	2	3	0	0	1	0	0	9
Encéphalocèle	0	0	2	1	2	0	3	0	0	0	0	8
Spina bifida	0	10	5	7	7	9	2	1	7	1	2	51
Toutes les ATN	0	10	9	9	11	12	5	1	8	1	2	68
Proportion/1 000	–	4,6	4,2	4,1	5,5	3,5	1,5	0,3	2,7	0,4	0,8	2,4
Nombre de mortinaissances	–	22	22	21	15	27	31	16	24	18	24	220
Anencéphalie	0	1	1	0	1	0	2	1	1	1	0	8
Encéphalocèle	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Spina bifida	0	2	0	0	0	2	0	1	0	0	0	5
Toutes les ATN	0	3	1	0	2	2	2	2	1	1	0	14
Proportion/1 000	–	136,4	45,5	0	133,3	74,1	64,6	125,0	41,7	55,6	0,0	59,3
Nombre d'interruptions de grossesse												
Anencéphalie	1	4	3	4	4	2	1	2	0	2	4	27
Encéphalocèle	0	3	0	1	0	0	2	0	0	0	2	8
Spina bifida	4	7	2	8	5	8	5	4	3	8	2	56
Toutes les ATN	5	14	5	13	9	10	8	6	3	10	8	91
Nombre total de naissances	–	2 204	2 183	2 194	2 018	3 462	3 331	3 082	2 932	2 455	2 569	26 430
Toutes les ATN	5	27	15	22	22	24	15	9	12	12	10	173
Proportion/1 000	–	12,2	6,9	10,0	10,9	6,9	4,5	2,9	4,1	4,9	3,9	6,5

¹ La détermination des cas d'ATN en 1992 était incomplète et les proportions n'ont pas été calculées.

Tous les cas d'ATN identifiés dans les certificats de décès et de mortinaissance ont aussi été trouvés dans MedÉcho. La majorité des 14 cas d'ATN dont les CM/les CDN et MedÉcho n'avaient pas rendu compte étaient des interruptions de grossesse pour des raisons médicales (trois cas d'anencéphalie, deux cas d'encéphalocèle et six cas de spina bifida). Deux mortinaissances avaient aussi été omises (un cas d'anencéphalie et un cas d'encéphalocèle), et une naissance vivante touchée par le spina bifida n'avait pas été repérée.

Prévalence des ATN

L'identification des cas d'ATN dont la date prévue de la naissance était en 1992 n'étant pas complète les taux n'ont pas été fournis pour cette année. Lorsque l'analyse de données se limite aux cas où la date

prévue de la naissance se situait entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2002, 168 cas d'ATN ont été repérés : 68 naissances vivantes, 14 mortinaissances et 86 interruptions de grossesse (tableau 2). Au cours de cette période, 26 210 naissances vivantes et 220 mortinaissances ont été enregistrées à l'Hôpital Saint-François d'Assise. De manière générale, on a observé une tendance à la baisse du nombre de naissances, sauf en 1997, où il y a eu une hausse soudaine. En ce qui concerne la fréquence absolue des ATN, on constate qu'un déclin s'est amorcé en 1998, s'est poursuivi en 1999 et s'est ensuite stabilisé. Sous le double effet de l'augmentation du nombre total de naissances en 1997 et de la diminution du nombre de cas d'ATN en 1998, on a commencé à observer un net fléchissement de la prévalence totale en

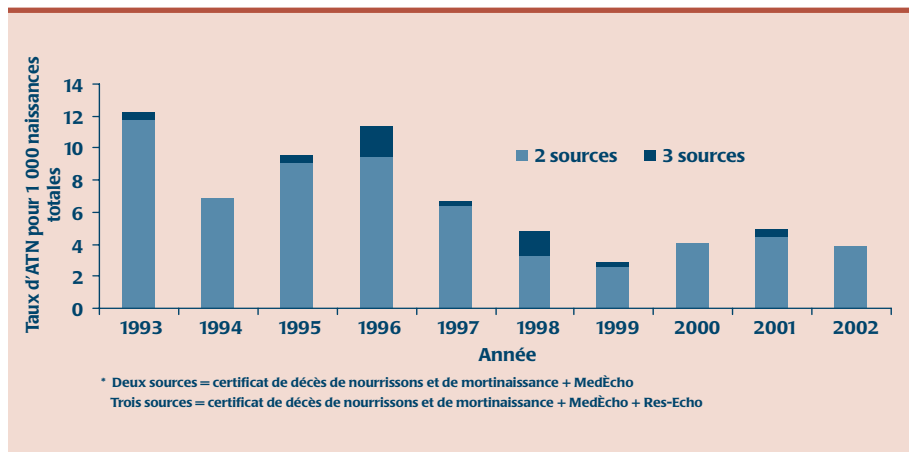
1997, tendance qui s'est stabilisée à compter de 1998.

Si nous examinons visuellement la tendance à long terme qui se dégage de deux ou trois sources d'information (figure 1), nous parvenons à la même conclusion, soit une tendance à la baisse de la prévalence des cas d'ATN, amorcée en 1997, qui a été suivie d'une stabilisation.

Diagnostic prénatal et interruption volontaire de grossesse

Des 173 cas d'ATN vérifiés dans le cadre de cette étude, 136 avaient été diagnostiqués pendant la période prénatale (78,6 %). Le diagnostic primaire avait été posé après une échographie dans 92 cas, et après une amniocentèse dans les trois autres. Aucune information n'a pu être obtenue au sujet

FIGURE 1
Prévalence totale des cas d'ATN selon le nombre de sources d'information*
à l'Hôpital Saint-François d'Assise dans la ville de Québec (1993–2002)



des 41 autres cas. La proportion de cas ayant fait l'objet d'un diagnostic prénatal était de 91 % (40/44) pour l'anencéphalie, de 76 % (85/112) pour le spina bifida et de 65 % (11/17) pour l'encéphalocèle. Aucune tendance significative ne s'est dégagée de ces pourcentages entre 1993 et 2002. Dans l'ensemble, 52,6 % (91/173) des grossesses touchées par une ATN ont abouti à une interruption volontaire de grossesse. Les proportions étaient de 61,4 % (27/44) pour l'anencéphalie, de 50 % (56/112) pour le spina bifida et de 47 % (8/17) pour l'encéphalocèle. Aucune tendance significative ne s'est dégagée de ces pourcentages entre 1993 et 2002.

Analyse

Les certificats de décès et de mortinaissance sont des sources extrêmement fiables pour la détermination des cas d'ATN, mais la sensibilité globale de cette méthode est faible (13 %). En effet, les cas d'ATN parmi les interruptions de grossesse et les nourrissons vivants ne sont pas signalés. Par contre, la base de données médico-administrative, MedÉcho, présente une très bonne sensibilité (92 %), mais sa valeur prédictive laisse à désirer. Elle repose sur la catégorie diagnostique 655.0 de la CIM-9, qui englobe toutes les anomalies du système nerveux central touchant le fœtus, mais la base de données contient malheureusement de nombreuses erreurs de codage. C'est pourquoi une analyse valide de l'épidémiologie des ATN fondée sur des sommaires de congés de l'hôpital

doit comprendre un examen complémentaire des dossiers médicaux. Dans l'état actuel des choses, le Système canadien de surveillance des anomalies congénitales fait uniquement appel à cette source, et les dossiers de l'hôpital ne sont pas systématiquement examinés⁹.

Au cours des années visées par notre étude, l'Hôpital Saint-François d'Assise a joué le rôle de centre de référence pour les grossesses à haut risque dans la région de Québec. En 1996–1997, quatre maternités ont été fermées dans la ville de Québec, de sorte qu'une plus forte proportion de grossesses à faible risque ont été adressées à l'Hôpital Saint-François d'Assise. À la même époque, la décision d'enrichir certains aliments a été appliquée au Canada. Il est impossible, dans la présente étude, de distinguer les effets de ces deux facteurs sur la baisse observée de la prévalence des cas d'ATN. Il faudrait entreprendre des études basées sur les populations définies de façon géographique et non pas sur des clientèles hospitalières, pour mesurer l'incidence de l'enrichissement des aliments en acide folique sur l'épidémiologie des ATN. Selon des études de ce type, réalisées à Terre-Neuve-et-Labrador¹⁰ et en Nouvelle-Écosse¹¹, la prévalence des ATN, après la mise en œuvre de la politique relative à l'enrichissement des aliments, est tombée de 78 à 54 %.

L'idée des échographies prénatales a été introduite au Canada au début des années 70, et cette pratique est devenue

systématique au milieu des années 80. En 1994, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada a recommandé que l'on procède à un examen entre la 16^e et la 20^e semaine de gestation pour détecter d'éventuelles malformations¹². Dans des conditions idéales, l'échographie prénatale s'est avérée extrêmement sensible (97 %) et spécifique (100 %) pour le diagnostic des ATN dans les grossesses à haut risque¹³. Les résultats pourraient être différents dans le cadre d'un programme de dépistage systématique. Parmi des grossesses non sélectionnées dans 11 régions d'Europe, 96 % des cas d'anencéphalie ont été détectés pendant la période prénatale, mais en ce qui concerne le spina bifida, la proportion n'était que de 68 %¹⁴. Dans une étude réalisée en 1992 dans la région de l'Estrie-Montérégie, au Québec, tous les cas d'anencéphalie et d'encéphalocèle ont été détectés pendant la période prénatale et il y a eu interruption de grossesse, mais 60 % des lésions médullaires n'ont pas fait l'objet d'un diagnostic prénatal¹⁵. À l'Hôpital Saint-François d'Assise, 79 % des cas d'ATN ont été détectés pendant la période prénatale et il y a eu interruption de grossesse dans 53 % des cas au cours de la période allant de 1993 à 2002. Les auteurs de cette étude n'ont pas tenté de déterminer pourquoi un si grand nombre de cas d'ATN n'ont pas été détectés pendant la période prénatale, ni pourquoi ils ont été détectés par la suite. Cette question pourrait être explorée dans le cadre d'une prochaine étude de contrôle de la qualité.

Conclusion

Le recours combiné aux sommaires des congés de l'hôpital et aux certificats de décès de nourrissons et de mortinaissance constitue une méthode très sensible de détermination des cas d'ATN dans la population, mais il doit être assorti d'un examen des dossiers médicaux permettant d'exclure les erreurs de codage et de faire la lumière sur les catégories diagnostiques imprécises. Au cours de la période de 1993 à 2002, la proportion de cas d'ATN ayant fait l'objet d'un diagnostic prénatal et abouti à une interruption de grossesse n'a apparemment pas augmenté. Une vaste étude en population est en cours de réalisation au Québec. Elle repose sur des sommaires

de congés de l'hôpital et des certificats de décès de nourrissons et de mortinaissance ainsi que sur un examen des dossiers médicaux. L'objectif visé consiste à évaluer l'incidence réelle de l'enrichissement des aliments en acide folique.

Remerciements

Cette étude a bénéficié d'une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada (MOP-57904). Les auteurs tiennent à remercier Martine Six et Manale Ouakki, ainsi que les docteurs Rachelle Laframboise et Jean Gekas du Centre Hospitalier Universitaire de Québec de leur collaboration.

Références

1. Santé Canada. Folic acid: The vitamin that helps protect against neural tube (birth) defects. Actualités, 9 avril 1993.
2. SOGC Genetics Committee. Recommendations on the use of folic acid for the prevention of neural tube defects. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1993;Suppl15:41-6.
3. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1994 update: 3. Primary and secondary prevention of neural tube defects. *Can Med Assoc J* 1994;151:159-66.
4. Résumé de l'étude d'impact de la réglementation. SOR/98-550. *Canada Gazette Partie II* 1998;132:3029-33.
5. De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:919-23.
6. Nevin NC, Weatherall JAC. Illustrated guide to malformations of the central nervous system at birth. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983.
7. McNeely PD, Howes WJ. Ineffectiveness of dietary folic acid supplementation on the incidence of lipomyelomeningocele: pathogenetic implications. *J Neurosurg*. 2004;100(2 Suppl Pediatrics):98-100.
8. Statistical Analysis System (SAS). Version 8.1. Institute Inc; Cary, NC, USA, 1999-2000.
9. Santé Canada. Les anomalies congénitales au Canada : Rapport sur la santé périnatale, 2002. Accessible au : www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cac-acc02/index_f.html
10. Liu S, West R, Randell E, et al. A comprehensive evaluation of food with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4:1-10.
11. Persad VL, Van den Hof MC, Dubé JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *Can Med Assoc J* 2002; 167:241-5.
12. Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC). Lignes directrices concernant l'exploration par ultrasons en obstétrique et en gynécologie. *Directives Cliniques en Obstétrique* 1994;8:1-7.
13. Lennon CA, Gray DL. Sensitivity and specificity of ultrasound for the detection of neural tube and ventral wall defects in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 1999; 94:562-6.
14. Boyd PA, Wellesley DG, De Walle HE, et al. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *J Med Screen* 2000; 7:169-74.
15. De Wals P, Trochet C, Pinsonneault L. Prevalence of neural tube defects in the Province of Quebec, 1992. *Can J Public Health* 1999;90:237-9.

Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire au Canada, 1995 : Analyse de certificats de décès

Susie ElSaadany et Antonio Giulivi

Résumé

Les décès consécutifs à un carcinome hépatocellulaire (CHC), enregistrés au Canada en 1995, ont fait l'objet d'une analyse descriptive. Les cas (CIM-9 155.0) ont été repérés au moyen du fichier annuel sur la mortalité de Statistique Canada. Les taux de mortalité ajustés selon l'âge ont été calculés en fonction de l'âge, du sexe et de la province. Les causes et affections antérieures ayant entraîné le décès, mentionnées dans le certificat de décès, y compris les hépatites virales et la cirrhose, ont été examinées, de même que les données sur le lieu de naissance. Les 403 cas repérés se sont traduits par des taux annuels de mortalité normalisés selon l'âge de 2,11 décès et 0,64 décès pour 100 000 personnes chez les hommes et chez les femmes, respectivement. L'âge moyen au moment du décès était de 65,5 ans, le ratio hommes-femmes étant d'environ 3:1. Par rapport aux taux normalisés selon l'âge applicables au Canada comme lieu de naissance, soit de 0,96 pour 100 000 (IC à 95 % : 0,84 - 1,10), les taux étaient significativement plus élevés dans le cas de l'Europe (1,72; IC à 95 % : 1,37 - 2,28) et de l'Asie (5,17; IC - 95 % : 4,11 - 6,44) comme lieux de naissance; ils étaient non significativement élevés dans le cas de tous les autres pays (1,54; IC à 95 % : 0,94 - 2,39). En tout, d'après les signalements, 60 patients (15 %) auraient souffert d'une hépatite virale; les éléments d'information fournis à l'égard des autres cas n'étaient pas suffisants. Dans l'ensemble de la population, selon les données fournies, 8,7 % auraient été atteints d'une hépatite B virale, et 5,2 %, d'une hépatite C virale. Des données sur la cirrhose ont été fournies à l'égard de 103 (26 %) des cas. La plus forte proportion de ces cas (45 %) avaient présenté une cirrhose de type inconnu, alors que 23 (22 %) avaient souffert d'une cirrhose due à l'alcool. La prévalence des causes antérieures était légèrement plus faible que celle signalée précédemment, et on pourrait considérer qu'il s'agit d'estimations minimales, puisque les renseignements fournis à l'égard de plus de 50 % des décès étaient insuffisants.

Mots clés : carcinome hépatocellulaire, certificats de décès, cirrhose du foie, hépatite B, hépatite C

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une affection maligne répandue dans le monde. Il arrive au cinquième rang des formes de cancer les plus courantes, soit de cinq à six pour cent de tous les cancers nouvellement diagnostiqués chez les deux sexes¹. Le taux global d'incidence du CHC varie considérablement d'une région géographique, d'un groupe ethnique et d'un sexe à l'autre². Les variations entre les pays méritent d'être signalées, les taux étant faibles en Amérique du Nord, dans

le nord de l'Europe, en Amérique latine et en Inde, et élevés en Asie orientale et dans le Sud-Est asiatique ainsi qu'en Afrique subsaharienne. Des taux intermédiaires sont signalés dans des régions adjacentes à des zones à risque élevé et dans le sud de l'Europe¹. Indépendamment de la race et du secteur géographique, les taux sont environ trois fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Les taux d'incidence du cancer du foie au Canada, estimés à partir de la population type mondiale, ont été signalés dans la base de données Globocan 2002 par le Centre interna-

tional de recherche sur le cancer (CIRC), soit 4,0 et 1,4 pour 100 000, chez les hommes et chez les femmes, respectivement. Les taux correspondants en Asie orientale, s'élevaient à 36,9 et 13,4 et à 27,8 et 13,4 en Afrique centrale, chez les hommes et chez les femmes, respectivement³. Au cours de la période de 1992 à 2001, le taux annuel moyen d'incidence du CHC au Canada a varié de 3,7 % chez les hommes et de 1,8 % chez les femmes⁴.

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est de loin le principal facteur de risque du carcinome hépatocellulaire chez l'humain. On estime à 80 % la proportion de cas de CHC qui sont étiologiquement associés au VHB, à l'échelle mondiale². Dans les pays développés, on observe une corrélation entre la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et les taux d'incidence du CHC et de mortalité associée à cette affection⁵. L'exposition alimentaire aux aflatoxines, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, le recours aux contraceptifs oraux chez la femme et aux androgènes chez les hommes et l'hématochromatose primaire sont également des facteurs de risque du CHC, mais ils jouent un rôle relativement limité dans la survenue de la maladie⁶.

Comme les données types de l'état civil n'indiquent que la cause initiale du décès et ne nous renseignent nullement sur l'infection par le VHB ni sur les autres facteurs de risque ni sur les causes antérieures, comme le lieu de naissance, nous avons procédé à une analyse épidémiologique du carcinome hépatocellulaire au Canada à la lumière d'autres renseigne-

Coordonnées des auteurs

Susie ElSaadany, Antonio Giulivi, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Direction générale de la santé publique et de la population, Santé Canada, Ottawa (Ontario) Canada

Correspondance : Susie ElSaadany, Division des infections acquises dans la collectivité, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Interventions d'urgence et maladies infectieuses, l'Agence de santé publique du Canada, Ottawa (Ontario) Canada K1A 0K9; courriel : susie_elsaadany@phac-aspc.gc.ca

ments liés à l'enregistrement des décès. Les affections et causes antérieures, ayant mené au décès, mentionnées dans le certificat médical de décès ont été examinées par Statistique Canada, l'idée étant de déterminer les causes antérieures connues du carcinome hépatocellulaire, comme le type de cirrhose, l'alcoolisme et l'hépatite virale.

Méthodologie

L'année 1995 a été choisie aux fins de cette analyse puisqu'il s'agissait de l'année la plus récente pour laquelle des données étaient disponibles au moment de la saisie d'information sur les causes initiales et les causes contributives du décès, signalées dans le certificat de décès. Ce complément d'information ne figure pas dans le fichier annuel canadien sur la mortalité. Dans le cas des décès pour lesquels le code 155.0 de la CIM-9 était indiqué comme la cause initiale⁷, les données auxquelles les registres de décès ne donnent généralement pas accès ont été extraites manuellement par Statistique Canada, et versées dans un ensemble de données SAS. On a passé en revue les causes antérieures de décès et d'autres affections importantes ayant entraîné le décès, mentionnées dans le certificat de décès, afin de repérer les mentions « hépatite virale » et « cirrhose ». On a calculé les taux de mortalité normalisés selon l'âge pour 100 000 personnes à l'aide de la méthode directe, par groupe d'âge de cinq ans et à partir des données sur la population canadienne de 1991⁸. On a recueilli des données sur l'âge, le sexe, le pays/la province de naissance des décédés, ainsi que sur la réalisation d'une autopsie. On a créé la catégorie « pays de naissance » en classant les données sur la ville et le pays de naissance puisées dans les enregistrements relatifs aux décès dans une des quatre catégories suivantes : Canada, Europe, Asie et autre. Les données sur la répartition des Canadiens selon le pays de naissance proviennent du recensement de 1996⁹.

L'idée que l'absence de mention de cause contributive dans le certificat de décès n'indique pas nécessairement que la personne n'avait pas souffert de la maladie a suscité certaines inquiétudes. Afin de comparer les données sur la mortalité, on

TABLEAU 1
Décès dus à un carcinome hépatocellulaire au Canada et taux normalisés selon l'âge* pour 100 000, selon le sexe, le groupe d'âge, la province de résidence et le pays de naissance (1995)

Caractéristiques		Nombre de décès	Taux normalisés selon l'âge	(IC à 95 %)
Sexe	Masculin	294	2,11	(1,88, 2,37)
	Féminin	109	0,64	(0,53, 0,77)
Hommes				
Groupe d'âge (ans)	0-39	8	0,09	(0,04, 0,18)
	40-49	28	1,28	(0,87, 1,83)
	50-59	50	3,55	(2,66, 4,65)
	60-69	96	8,61	(7,01, 10,5)
	70-79	88	12,6	(10,2, 15,5)
	80+	24	8,84	(5,77, 13,0)
Femmes				
Groupe d'âge (ans)	0-39	4	0,05	(0,01, 0,11)
	40-49	5	0,22	(0,08, 0,51)
	50-59	13	0,92	(0,51, 1,54)
	60-69	30	2,50	(1,72, 3,53)
	70-79	36	3,89	(2,76, 5,33)
	80+	21	4,01	(2,54, 6,04)
Province de résidence	T.-N.-L.	2	0,43	
	Î.-P.-É.	0	0,0	
	N.-É.	8	0,84	(0,38, 1,62)
	N.-B.	4	0,54	(0,16, 1,38)
	Qc	115	1,61	(1,33, 1,93)
	Ont.	175	1,58	(1,35, 1,83)
	Man.	14	1,13	(0,63, 1,87)
	Sask.	10	0,82	(0,41, 1,49)
	Alb.	33	1,39	(0,97, 1,94)
	C.-B.	42	1,07	(0,78, 1,44)
	Yn	0	0,0	
T. N.-O. et Nunavut	0	0,0		
Pays de naissance	Canada	209 (51,9 %)	0,96	(0,84, 1,10)
	Europe	84 (20,8 %)	1,72	(1,37, 2,28)
	Asie	84 (20,8 %)	5,17	(4,11, 6,44)
	Autre	19 (4,7 %)	1,54	(0,94, 2,39)
	Donnée manquante	7 (1,7 %)		–
Total		403		

* La population-type utilisée est la population canadienne de 1991, hommes et femmes réunis.

a extrait des données fournies par l'Institut canadien d'information sur la santé les enregistrements relatifs à la morbidité chez les patients hospitalisés, faisant état du carcinome hépatocellulaire comme diagnostic de référence, pour les années financières 1995–1996 et 2002–2003. On

a aussi examiné les cas de comorbidité (à partir des autres causes énumérées dans les enregistrements relatifs aux congés des patients). En ce qui a trait aux données sur la morbidité, lorsqu'on n'avait accès qu'aux codes de la CIM-9, on a utilisé l'hépatite « non A, non B » comme

diagnostic de substitution de l'hépatite C, et on a comparé le pourcentage à celui des provinces ayant eu recours à la CIM-10 en 2002–2003, puisqu'on y trouvait un code spécifiquement affecté à l'hépatite C. L'option EXACT de la procédure FREQ de SAS nous a permis d'effectuer des tests chi carré pour tableaux de contingence qui reposent sur l'inférence conditionnelle exacte¹⁰.

Résultats

En 1995, 403 décès dont la cause initiale était classée dans la catégorie « carcinome hépatocellulaire » ont été déclarés au Canada. Les taux annuels de mortalité normalisés selon l'âge étaient de 2,11 décès et de 0,64 décès pour 100 000 personnes chez les hommes et chez les femmes, respectivement. Le ratio hommes-femmes des sujets décédés était d'environ 3 : 1. L'âge moyen au moment du décès était de 65,5 ans (âge médian : 68 ans). Environ 90 % des décès ont été observés chez des personnes de 50 ans et plus (tableau 1). On a constaté que le taux de mortalité normalisé selon l'âge était le plus élevé dans le groupe des 70 à 79 ans. Selon la répartition par pays de naissance, la plupart des personnes décédées sont nées au Canada (51,9 %), en Europe (20,8 %) et en Asie (20,8 %), le reste, soit 6,5 % des décès dus au CHC, étant associés à d'autres lieux de naissance ou à des lieux de naissance non précisés (donnée manquante) (tableau 1). Si on les compare au taux de mortalité normalisé selon applicable au Canada comme lieu de naissance, soit 0,96 pour 100 000 (IC à 95 % : 0,84 – 1,10), les taux étaient significativement élevés pour l'Europe (1,72; IC à 95 % : 1,37 – 2,28) et l'Asie (5,17; IC à 95 % : 4,11 – 6,44) et non significativement élevés pour tous les autres pays (1,54; IC à 95 % : 0,94 – 2,39).

Une autopsie a été déclarée dans 9 % des cas de CHC (les résultats ne sont pas indiqués). Selon la province de résidence, le pourcentage oscillait entre zéro et un maximum de 30 % en Saskatchewan (trois décès sur dix). Le pourcentage de cas pour lesquels les données de l'autopsie ont servi à déterminer la cause du décès ne figurait pas dans la base de données de Statistique Canada pour 1995 ou les années antérieures,

le système n'ayant pas encore été reconfiguré.

Dans le cas des patients atteints d'un CHC, le tableau 2 indique si, d'après la cause énumérée dans les champs « cause du décès » dans le certificat médical de décès, l'hépatite était mentionnée comme étant présente. En tout, 60 cas (15 %) auraient souffert d'hépatite. Les plus forts pourcentages de personnes décédées qui auraient souffert d'hépatite ont été observés dans le groupe des 40 à 69 ans, tous sexes confondus. L'hypothèse nulle d'une proportion uniforme de cas observés dans toutes les catégories établies selon l'âge-le sexe a été rejetée ($p = 0,002$). La plus forte proportion de cas signalés d'hépatite virale étaient des cas d'hépatite B (8,7 % du total), suivie de la proportion de cas déclarés d'hépatite C (5,2 %). Moins de deux pour cent du nombre total de cas déclarés auraient souffert d'une hépatite de type inconnu. Moins de un pour cent du nombre total de cas auraient été atteints aussi bien de l'hépatite B que de l'hépatite C. Ces cas sont inclus dans la distribution totale des cas d'hépatite B ainsi que des cas d'hépatite C ci-dessus.

À des fins de comparaison, les hospitalisations ont été utilisées comme seconde source d'information. Les taux d'hospitalisation normalisés selon l'âge, pour les cas déclarés de CHC où l'hépatite non A, non B était signalée comme affection concomitante, étaient passés de 0,19 à 0,43 pour 100 000

entre 1995 et 2002, hausse supérieure à celle observée à l'égard de l'hépatite B ou de la cirrhose alcoolique. Le pourcentage de cas qui auraient également souffert d'une hépatite non A, non B est passé de 5,5 % au cours de l'année financière 1995–1996 à 15,1 % en 2002–2003. Les provinces ayant eu recours à la CIM-10 en 2002–2003 ont fait état d'un pourcentage comparable : 15,0 % dans le cas précis de l'hépatite C. Au cours de la même période, le pourcentage de cas hospitalisés qui auraient souffert d'hépatite B n'était passé que de 8,7 à 11,3 %.

La cirrhose a été signalée dans les champs « cause du décès » pour 103 cas, soit 26 % du nombre total de cas (tableau 3). La consommation d'alcool a été mentionnée à l'égard de 23 de ces décès (22 % ou 5,7 % du nombre total de décès), suivie de l'hépatite, dans 14 cas (14 %). Vingt cas déclarés de cirrhose (19 %) ont été attribués à d'autres facteurs, alors que les causes de la cirrhose n'ont pas été précisées à l'égard de 46 décès (45 %). L'hypothèse d'une répartition uniforme des cas d'un type de cirrhose chez les hommes et chez les femmes n'a pas été écartée ($p = 0,11$). Lorsqu'on se sert des données hospitalières sur la morbidité, au cours de la période allant de 1995 à 2002, les pourcentages de cas d'hospitalisation liés au CHC qui auraient souffert d'une cirrhose alcoolique étaient relativement constants, soit 11,2 et 12,6, respectivement.

TABLEAU 2
Présence d'hépatite chez les cas décédés par suite d'un carcinome hépatocellulaire au Canada*, selon le sexe et le groupe d'âge (1995)

	Groupe d'âge	Nombre et pourcentages de cas signalés d'hépatite	Total
Hommes			
Groupe d'âge (ans)	0-39	4 (50,0 %)	8
	40-69	35 (20,1 %)	174
	70+	8 (7,1 %)	112
Femmes			
Groupe d'âge (ans)	0-39	0 (0,0)	4
	40-69	9 (18,8 %)	48
	70+	4 (7,0 %)	57
Total		60 (14,9 %)	403

* Renseignements tirés des certificats médicaux de décès.

Test chi carré de Pearson d'égalité des proportions avec 5 d.l. = 20,9; $p = 0,002$ (test exact).

Analyse

Cette étude est unique en son genre parce qu'elle a extrait les causes contributives du décès des certificats de décès dans le but de recueillir d'autres éléments d'information plus complets ne figurant pas dans la base de données sur l'état civil. Les taux de mortalité due au carcinome hépatocellulaire enregistrés au Canada en 1995 coïncidaient avec les chiffres mis en évidence par des études antérieures. Les taux étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes, et le risque était plus élevé chez les immigrants originaires d'Europe, et surtout d'Asie, que chez les personnes nées au Canada. Ces résultats sont conformes aux taux d'incidence plus élevés constatés dans ces régions³.

Une analyse qui repose sur des certificats de décès pose un problème, à savoir que l'absence de cause antérieure n'est pas nécessairement une garantie de l'absence de maladie, d'où une sous-estimation des taux de prévalence ou des estimations minimales. On n'a pas trouvé d'études sur l'exhaustivité des données fournies par les certificats de décès à cet égard. Les pourcentages de personnes décédées qui avaient été atteintes d'hépatite, chez les hommes et chez les femmes, étaient comparables, même si l'information n'a pas été fournie à l'égard de 85 % des décès. Quoi qu'il en soit, le chiffre de 5 % des certificats de décès établis en 1995, indiquant la présence de l'hépatite C, était analogue au pourcentage de cas d'hépatite C indiqués comme affection concomitante (comorbidité), d'après les données d'hospitalisation. Ce pourcentage de cas de morbidité était passé à environ 15 % au cours de l'année financière 2002–2003. Il se dégage d'un examen des tendances temporelles mises en évidence par les enregistrements électroniques venant de 172 hôpitaux de la Veterans Administration des États-Unis que le pourcentage du taux global de cas associés au VHC est passé de 7,5 % à 18,3 % entre 1993–1994 et 1996–1998¹¹. La hausse des taux de CHC associés à une infection à VHC a été plus importante que celle des taux associés à une infection à VHB ou à la cirrhose due à l'alcool. Par ailleurs, d'après sept autres études réalisées aux États-Unis, portant sur 1 429 personnes atteintes d'un carcinome hépatocellulaire, la

TABLEAU 3
Présence de cirrhose chez les cas décédés par suite d'un carcinome hépatocellulaire au Canada*, selon le sexe (1995)

Sexe	Type de cirrhose (% du total)				Total
	Alcool	Hépatite	Autre	Non précisé	
Hommes	22 (24,2 %)	10 (11,0 %)	16 (17,6 %)	43 (47,3 %)	91
Femmes	1 (8,3 %)	4 (33,3 %)	4 (33,3 %)	3 (25,0 %)	12
Total	23 (22,3 %)	14 (13,6 %)	20 (19,4 %)	46 (44,7 %)	103

* Renseignements tirés des certificats médicaux de décès.

Test chi carré de Pearson d'indépendance avec 3 d.l. = 5,85; $p = 0,11$ (test exact)

fréquence de la séropositivité à l'égard du VHC serait supérieure à 27 %¹¹.

La présence d'une cirrhose a été évoquée dans 26 % seulement de tous les cas de CHC. De plus, les données sur le types de cirrhose n'ont pas toujours été fournies. Dans notre étude, la cirrhose était, dans une forte proportion (45 %) des cas, mentionnée dans le certificat médical de décès, mais sans autre précision, d'où la difficulté de déterminer avec exactitude si les causes antérieures ou concomitantes correspondaient à des stades dans l'évolution de la maladie. Le pourcentage de décès pour lesquels la cirrhose alcoolique aurait été mentionnée dans les certificats de décès (6 %) était plus faible que celui qui ressort des données hospitalières sur la comorbidité (11 %) au Canada et des données des hôpitaux de la Veterans Administration des États-Unis (28 %).

Un examen des dossiers médicaux et des dossiers d'admission à l'hôpital améliorerait la capacité de bien identifier le type de cirrhose et de confirmer l'absence réelle de ces causes antérieures ou concomitantes lorsque le phénomène n'est pas mentionné dans les certificats de décès. Ainsi, on a constaté que la cirrhose alcoolique était un phénomène sous-estimé lorsqu'on se fiait aux données sur la cause du décès fournies par un certificat médical de décès, comparativement à un rapport d'autopsie et à un rapport d'enquête du coroner⁵.

Comme c'est le cas pour de nombreuses autres études, on a eu recours au code 155.0 de la CIM-9, qui indique la présence d'un cancer primaire du foie, en remplacement d'un code applicable au carcinome hépatocellulaire. Les certificats médicaux de décès examinés dans le cadre de la pré-

sente étude n'ont été choisis que lorsque le code 155.0 de la CIM-3 était indiqué comme la cause initiale du décès. Au nombre des problèmes que pourrait poser une telle façon de procéder, figure la possibilité que les cas de cancer métastatique du foie, ou que d'autres types rares de cancer primaire du foie, soient signalés comme des cas de carcinome hépatocellulaire^{12,13}.

Les causes de décès indiquées dans le certificat médical de décès ne sont pas toujours exactes, ce qui tient essentiellement à deux raisons : des diagnostics erronés et des erreurs dans la saisie du diagnostic^{14–16}. Lorsque nous avons examiné les données sur les causes contributives des décès, nous n'avons eu accès ni à des données cliniques ni à des données d'autopsie complètes. La présente étude montre qu'il est important et nécessaire que les médecins remplissent les certificats de décès de la manière la plus exhaustive et la plus exacte possible puisque cette source peut fournir des éléments d'information précieux, utiles aux études épidémiologiques, à partir desquelles des décisions peuvent être prises en matière de soins de santé.

Les trois principaux facteurs de risque associés au carcinome hépatocellulaire au Canada sont l'infection par le VHC, l'infection par le VHB et la cirrhose alcoolique^{17,18}. De nombreuses études épidémiologiques ont conclu que l'infection chronique par le VHB ou par le VHC est un important facteur de risque du carcinome hépatocellulaire. D'après notre étude, l'infection par le VHB a été signalée dans neuf pour cent des certificats de décès dus au CHC, alors que l'infection par le VHC a été associée à cinq pour cent des décès. On s'attend à ce que cette tendance s'accroisse au cours des deux prochaines décennies

en raison de la chronicité des infections par le VHB et le VHC. On a laissé entendre qu'environ 240 000 Canadiens sont infectés par le VHC¹⁹. Les facteurs de risque importants, comme l'injection de drogues, l'échange de seringues, la transfusion de sang ou de produits sanguins non testés et les pratiques sexuelles à risque au cours des années 60 et 70, ont été associés à la transmission d'infections à VHB et à VHC. Certains cas de carcinome hépatocellulaire pourraient s'expliquer par la longue période de latence entre une infection par le VHB ou le VHC et la survenue du cancer, conjuguée à un important bassin de personnes souffrant d'une hépatite C chronique^{20,21}. Après une infection par le VHC, il peut s'écouler en moyenne 20 ans avant que la maladie n'évolue vers la cirrhose. Une fois la cirrhose installée, le taux annuel de survenue de la CHC oscille entre un et quatre pour cent²².

La consommation d'alcool, surtout en abondance et pendant des périodes prolongées, accroît le risque de CHC. Au Canada, on a observé une baisse de la consommation d'alcool chez les personnes de 14 ans et plus²³. Des constats analogues ont été faits en Australie et aux É.-U.^{5,12,13}. En outre, au cours de la dernière décennie, on a constaté une diminution marquée de la mortalité due à la cirrhose alcoolique au Canada. Dans la présente étude, les certificats médicaux de décès font ressortir très peu de cas où la cirrhose liée à la consommation d'alcool est mentionnée comme cause initiale du décès. La cirrhose associée à l'alcool, toutefois, est considérée comme un important facteur de risque lorsque l'incidence de l'hépatite virale chronique est faible⁶.

On s'attend à ce que l'incidence du CHC et de la mortalité due au CHC augmentent au Canada et dans d'autres pays occidentaux, au cours des prochaines années. Si l'on se fie aux données, la proportion de cas de cirrhose, qui mène au CHC, sera plus élevée chez les personnes infectées par le VHB et le VHC. Des stratégies de prévention, comme la vaccination contre l'hépatite B, les campagnes de sensibilisation à l'hépatite C et les programmes de lutte contre l'alcoolisme, devraient permettre de réduire l'incidence du CHC.

Bien que la plupart des études existantes présentent des limites (p. ex. taille réduite, suivi insuffisant ou biais de sélection) qui soulèvent des doutes au sujet de l'opinion selon laquelle le traitement de l'hépatite B comme de l'hépatite C puisse réduire l'incidence du CHC, on peut s'attendre à ce que la prévention du CHC passe par la prévention ou l'élimination de l'hépatite B, surtout si les patients sont traités avant le début de la cirrhose. Il est possible que le traitement retarde la progression de la maladie vers le CHC, mais on ignore pendant combien de temps (communication personnelle par courriel. D'Morris Sherman. Professeur agrégé de médecine, Université de Toronto. 11 novembre 2002). Une telle perspective est moins certaine dans le cas de l'hépatite B, puisqu'on ne réussit pas à éradiquer le virus de manière permanente et qu'on s'interroge sur le caractère définitif de l'inactivation du virus.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Natalie Hanna de la Section des statistiques et de l'évaluation des risques, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé, à Santé Canada, qui leur a apporté son soutien rédactionnel. Certaines parties du présent article reposent sur des données et des éléments d'information fournis par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS). Les analyses, conclusions, opinions et déclarations sont celles des auteurs, et n'engagent pas l'ICIS.

Références

1. Stewart BW and Kleihues P, editors. World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2003;11-19.
2. Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Canadian Journal of Gastroenterology, 2000;14(8):703-9.
3. Globocan 2002. Lyon: Centre international de recherche sur le cancer. Accessible au : www.iarc.fr/

4. Surveillance du cancer en direct. Agence de santé publique du Canada. Accessible au : http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/cancer/index_f.html
5. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clinics in liver disease. 2001;5(1):87-107.
6. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. The Lancet 1999;353:1253-7.
7. International Classification of Diseases: Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death. 9th revision. Geneva: World Health Organization, 1979.
8. Breslow N, Day N. The Design and Analysis of Cohort Studies, Volume 2. IARC Scientific Publication No. 82. Lyon: Centre international de recherche sur le cancer, 1987.
9. Statistique Canada. Recensement du Canada de 1996, Série Le Pays : Familles de recensement dans les ménages privés selon le type de construction résidentielle et la structure de la famille. Ottawa; 1997. N° au catalogue 93F0030XDB1996001.
10. SAS Version 8.1. SAS Institute, Cary NC, 1999.
11. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. Hepatology 2002;36(5):S74-83.
12. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. Archives of Internal Medicine 2000;160:3227-30.
13. Law MG, Roberts SK, Dore GJ, Kaldor JM. Primary hepatocellular carcinoma in Australia, 1978-1997: increasing incidence and mortality. Medical Journal of Australia 2000;173:403-5.
14. Smith C, Scott S, Wagner B. The necessary role of the autopsy in cardiovascular epidemiology. Human pathology 1998; 29(12):1469-79.
15. Lenfant C, Friedman L. Fifty years of death certificates: the Framingham heart study. Annals of Internal Medicine 1998;129:1066-7.

-
16. Myers KA, Farquhar DR. Improving the accuracy of death certification. *Canadian Medical Association Journal* 1998; 158:1317-23.
 17. Donato F, Boffetta P, Puoti MA. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer* 1998;75:347-54.
 18. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF. International trends and patterns of primary liver cancer. *International Journal of Cancer* 2001; 94:290-6.
 19. Remis R, Hogg R, Krahn MD, Preiksaitis JK, Sherman M. Estimation du nombre de transfusés infectés par le virus de l'hépatite C au Canada, 1960-1985 et 1990-1992. Ottawa : Santé Canada, 1998.
 20. Zou S, Tepper M, Giulivi A. Current status of hepatitis C in Canada. *Can J Public Health* 2000;91(Suppl 1):S10-5.
 21. Zou S, Tepper M, ElSaadany S. Prediction of hepatitis C burden in Canada. *Can J Gastroenterology* 2000;14(7):575-80.
 22. DiBisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26(S1):34S-8S.
 23. Statistique Canada. L'état de santé des Canadiens : Rapport de l'enquête sociale générale de 1991. Ottawa : Ministère de l'industrie, de la science et de la technologie, 1994:127-35. N° au catalogue 11612E, N° 8.