



# Recommandations de l'Académie nationale de médecine Sept mesures pour diminuer l'incidence des cancers du sein

*How to reduce the incidence of breast cancer?*

**Mots-clés :** Cancer du sein – Hormones – Facteurs génétiques – Facteurs de risque – Prévention – Ménopause – Antioestrogènes.

**Keywords:** *Breast cancer – Hormones – Genes susceptibility – Risk factors – Prevention – Menopause – Antiestrogens.*

**H. Rochefort\***

**Actualisation de septembre 2008 des recommandations de l'Académie nationale de médecine<sup>1</sup>**

L'augmentation d'incidence des cancers du sein et les mécanismes responsables de cette augmentation m'ont préoccupé pendant plus de 30 ans. Dès 1983, pour les 5<sup>es</sup> Journées de la SFSPM, le Pr R. Renaud et le Dr B. Gairard m'avaient demandé de traiter du rôle des hormones stéroïdes en cancérogenèse mammaire [1]. Les effets bénéfiques du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) étaient alors soulignés. L'effet mitogène des œstrogènes commençait à être établi, mais celui des progestatifs paraissait plutôt bénéfique. Les études biologiques puis épidémiologiques sont maintenant convergentes pour les œstrogènes, mais pas encore pour les progestatifs, dont le mécanisme cocarcinogène sur le sein après la ménopause n'est pas élucidé [2]. L'utilisation en prévention des antioestrogènes (ou SERM) tels que le tamoxifène fut envisagée dès 1990 aux 12<sup>es</sup> Journées de la SFSPM [3]

---

\* Centre de recherche en cancérologie, Inserm U148, CRLC, université Montpellier 1.  
1. *Issues du rapport "Bulletin de l'Académie nationale de médecine (ANM) du 8 janvier 2008, Cancers du sein, incidence et prévention ; 192,161-179" (H. Rochefort, J. Rouéssé). La totalité du rapport est consultable en ligne sur le site de l'ANM : [www.academie-medecine.fr](http://www.academie-medecine.fr).*

et des essais cliniques contrôlés de chimioprévention furent alors initiés dans plusieurs pays, mais pas en France, malgré l'avance des chercheurs dans ce domaine. Depuis, notre rapport de l'Académie nationale de médecine (ANM) sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause [4], celui de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), révisé très récemment [5], et les grandes études épidémiologiques [6] ont contribué à la diminution notable de prise de THM en France, puis du nombre de cancers du sein, deux ans après les États-Unis (cf. article de B. Séradour).

Merci à la SFSPM, au Pr Kerbrat et à son équipe, d'avoir accepté de traiter cette année le thème de la prévention des cancers du sein. Ce sujet vient au bon moment, car les données sont suffisantes et permettent d'agir. Le titre de ces Journées me paraît cependant un peu trop timide... Bien qu'une prévention totale soit illusoire du fait de la survenue au hasard de mutations et d'altérations épigénétiques sur une population vieillissante et du fait que l'étiologie des cancers du sein n'est pas totalement élucidée, il est clair que l'on peut diminuer notablement l'incidence des cancers du sein hormono-dépendants. La prévention n'est donc pas un mythe, mais une possibilité réelle sur la base de facteurs de risque établis qui permettent d'agir dès à présent.

Je rappellerai ici les recommandations de l'ANM préparées en 2007 en les actualisant, car de nouvelles informations parviennent chaque semaine. J'y ajouterai quelques réflexions personnelles.

## **Extraits du rapport de l'ANM**

---

Du fait de sa fréquence, qui a augmenté en France dans les trois dernières décennies, et de sa gravité, le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez les femmes françaises ; c'est un problème majeur de santé publique et sa prévention devrait être une priorité. Cette prévention repose sur la convergence des recherches de laboratoire et des études épidémiologiques chez la femme. C'est un cancer multigénique, multifactoriel, hétérogène à l'arrivée, mais peut-être aussi dès le départ à partir de cellules épithéliales différentes (luminales ou basales). La proportion de cancers héréditaires dus aux mutations pathologiques des gènes *BRCA1* et *BRCA2* représente seulement 2 % des cancers du sein. Cependant, leur très haut risque de cancer du sein et de l'ovaire justifie une prévention active (cf. article de D. Stoppa-Lyonnet, et point 6 infra). Pour la grande majorité des cancers du sein dits "sporadiques", les causes sont probablement multiples et liées au niveau de vie élevé des pays occidentaux (alimentation, mode de reproduction...), comme l'indique l'augmentation d'incidence de cancer du sein chez les femmes japonaises ou africaines émigrant aux États-Unis ou en Grande-Bretagne. Cependant, le rôle des hormones ovariennes comme agents promoteurs de tumeur dû à leur activité mitogène est retrouvé dans de nombreux facteurs de risque (obésité postménopausique, consommation d'alcool, temps d'exposition aux hormones ovariennes). Ces facteurs ont

augmenté en France au cours des dernières décennies. Notons que les cancers héréditaires sont également sensibles à l'effet promoteur des hormones et accessibles à des essais de prévention antihormonale [7]. Une politique de prévention visant à inhiber ou, au moins, à ne pas amplifier l'effet cocarcinogène de ces hormones est donc nécessaire dès à présent.

## **Les recommandations de l'ANM en 7 points**

Ces recommandations s'adressent aux médecins et aux femmes, mais aussi aux ministres de la Santé et du Sport et aux instances responsables de la recherche, de la famille et de la ville. On peut distinguer les cinq premières actions, directement applicables à toutes les femmes, de la 6<sup>e</sup> recommandation, réservée aux femmes à très haut risque, la 7<sup>e</sup> et dernière concernant la recherche.

### ***Point 1 : supprimer les facteurs de risque avérés et évitables***

Cela passe par une amélioration des comportements grâce à une large information des femmes et des médecins pour une meilleure hygiène de vie. Il y a consensus pour conseiller à toutes les femmes de ne pas s'exposer à des risques facilement évitables et qui n'apportent aucun bénéfice, tels que la consommation exagérée de boissons alcoolisées (10 g/j augmenteraient le risque de 7 %), la sédentarité, ou l'obésité post-ménopausique. Les effets de l'alcool et de l'obésité sont en grande partie expliqués par la production endogène d'oestrogènes. Bien que l'effet du tabac sur le cancer du sein ne soit pas démontré, sa suppression s'impose évidemment pour d'autres risques bien connus. Cette prévention primaire consiste aussi à encourager les effets protecteurs (activité physique, sociale et familiale) par une stratégie globale de prévention (information et éducation dès l'enfance). Par exemple, l'augmentation du nombre de pistes cyclables sécurisées dans les villes protégerait à la fois contre le cancer du sein en facilitant l'activité physique, et contre le réchauffement de la planète en diminuant la consommation d'énergie fossile. De même avec l'amélioration de l'étiquetage des aliments pour diminuer l'obésité, par exemple. Le consensus est d'autant plus grand que ces recommandations protègent également contre le risque cardio-vasculaire, le diabète de type 2 ou d'autres types de cancer. Ces mesures devraient aboutir à des économies et ne présentent que des avantages, mais il faut convaincre par une information objective et faciliter ces changements de comportement par une politique de prévention soutenue.

### ***Point 2 : limiter les traitements hormonaux de la ménopause (THM)***

#### **Effets des THM actuels**

D'après les essais contrôlés de l'étude WHI et les résultats de plusieurs cohortes, les THM actuels augmentent le risque de cancer du sein. Le risque relatif (RR) varie entre 1,3 et 2 selon les études [4-6].

## Mécanismes

Jusqu'en 2007, le risque semblait disparaître à l'arrêt du THM, en accord avec un effet de type promoteur de tumeur. Récemment, le suivi de l'essai WHI indique une légère persistance du risque trois ans après l'arrêt du traitement, ainsi qu'une augmentation de la mortalité par cancer, y compris le cancer du poumon, lequel contient aussi des récepteurs des œstrogènes (RE) [8]. Cela suggère un effet initiateur, mutagène des hormones correspondantes. Il est confirmé, bien que les mécanismes ne soient pas élucidés [2, 4], que les progestatifs associés aux œstrogènes pour protéger du risque des cancers de l'endomètre et de l'ovaire augmentent le risque de cancer du sein.

## Baisse d'incidence associée à la baisse de prise de THM

Aux États-Unis, l'incidence des cancers du sein invasifs (cancers in situ exclus) a baissé nettement en 2003, soit assez rapidement après l'arrêt, des THM chez environ 50 % des femmes, observé dès 2002. Cette baisse concernait surtout les femmes ménopausées et les cancers récepteurs des œstrogènes positifs (REa+). La même diminution d'incidence était observée en Australie dès 2003 [9]. En France, on a enregistré la même baisse de prise de THM en 2004, et l'ANM avait souhaité connaître l'évolution d'incidence des cancers du sein dans les départements français disposant de registres. Aucune diminution n'avait été détectée en 2004. Cependant, alors que notre rapport était sous presse, la publication des chiffres de la CNAM [10] montrait une diminution du nombre de nouveaux cancers du sein (invasifs et in situ) chez les femmes ménopausées à partir de 2005. Le fait que le dépistage ait augmenté à partir de 2004 alors que la prise de THM diminuait suggère fortement que cette baisse était responsable de la diminution d'incidence des cancers du sein (cf. article de B. Séradour), d'autant que les autres facteurs de risque tels que l'obésité ou l'âge à la première grossesse n'avaient pas diminué pendant cette période, au contraire.

## Des controverses persistent

Cependant, certains gynécologues et généralistes insistent sur le bénéfice direct des THM pour certaines femmes souffrant de bouffées de chaleur, d'autant qu'un message plus rassurant suggérerait la possibilité d'un meilleur THM "à la française" associant progestérone micronisée et estradiol transdermique, et d'autant qu'un THM précoce n'entraînerait pas de risque cardio-vasculaire. Ces notions doivent être confirmées par des études contrôlées et ce chapitre n'est pas clos.

## Pratique médicale

Il reste que pour diminuer l'incidence des cancers du sein en France, il faut éviter un THM prolongé et travailler sur les moyens de sevrage. Nous sommes d'accord avec les recommandations de l'Afssaps [5] : *"Informer les femmes sur les risques, limiter le THM aux femmes symptomatiques et pendant un temps limité avec une réévaluation*

annuelle qui pourrait être accompagnée de tentatives de sevrage et tenir compte des contre-indications.” Elles ont été actualisées en 2006 et en 2008 et nous paraissent valables et en accord avec les études de laboratoire. Si on dispose d’éléments suffisants pour définir une femme à haut risque de cancer du sein, on ne peut en revanche identifier les femmes qui seraient protégées d’une augmentation de risque apportée par ce traitement avant la mise en place du THM, bien qu’il soit possible que celles-ci existent. Au plan individuel, l’évaluation de la balance bénéfique/risque chez les femmes symptomatiques qui souhaitent un THM devra tenir compte des autres risques (vasculaires, osseux...). La décision in fine doit être prise par la patiente et son médecin, bien informés des risques et des bénéfices. Un test prédictif quantifié de risque individuel de cancer du sein pourrait aider dans cette prise de décision (*lire infra*).

### **Point 3 : faciliter l’effet protecteur d’une première grossesse précoce**

Une première grossesse tardive est un facteur de risque reconnu (RR : 1,5-2), qui peut expliquer en partie l’augmentation d’incidence des cancers du sein ces 30 dernières années, l’incidence plus faible observée dans les pays en développement, et la légère augmentation de risque par les contraceptifs oraux chez les jeunes filles. Comparées aux nullipares, les femmes qui ont eu au moins un enfant réduisent leur risque de cancer du sein de 25 %. La protection augmenterait avec le nombre d’enfants et, surtout, avec la précocité de la première grossesse (RR : 0,75 à 0,25). En revanche, une première grossesse après l’âge de 30 ans entraîne un risque supérieur à celui des nullipares, et le double après l’âge de 35 ans [11]. En France, l’âge moyen pour le premier enfant est passé de 24 ans en 1970 à 28-29 ans depuis 2001 et n’a pas tendance à baisser [12]. Une première grossesse tardive augmente aussi beaucoup les risques de prématurité. Des recherches visent à reproduire par chimioprévention hormonale l’effet protecteur d’une différenciation précoce des glandes mammaires. En attendant, les femmes doivent être informées du bénéfice d’une première grossesse avant l’âge de 25 ans. Elles pourraient également être encouragées par une meilleure politique familiale en France leur permettant de poursuivre leurs études (allocations familiales dès le premier enfant pour une grossesse avant 25 ans, crèches plus nombreuses et plus accessibles, etc.). Cela permettrait d’abaisser à la fois le nombre de cancers du sein et le nombre de grossesses pathologiques.

### **Point 4 : encourager l’allaitement au sein**

Il sera socialement plus facile d’encourager les femmes à allaiter leur enfant au sein. Ce type de protection longtemps discuté semble maintenant bien établi, même pour des temps d’allaitement raisonnable (mais pendant au moins 6 mois) [13]. Il faudrait cependant s’assurer que leur taux plasmatique de 25 OH Vit D est suffisant, et sinon, le corriger de façon à éviter un rachitisme chez l’enfant [14]. Outre les bénéfices pour l’enfant, la protection contre le cancer du sein chez la femme est maintenant démontrée par l’épidémiologie.

### **Point 5 : améliorer l'évaluation des risques individuels de cancer du sein**

Afin d'aider les femmes et les médecins dans les actions de dépistage et de prévention, il serait très utile de définir plus précisément le risque individuel de développer un cancer du sein, car les principaux facteurs de risque sont issus de l'épidémiologie sur une population globale. À l'exclusion des femmes à très haut risque ( $RR \geq 3$ ) héréditaire ou histologique, la majorité des femmes présentent plusieurs facteurs de risque de moindre pénétrance, dont certains sont additifs, d'autres non. L'intégration de ces facteurs sous forme d'indice de risque pour quantifier le risque individuel de cancer du sein serait très utile, mais nécessitera davantage d'études. L'Institut national du cancer des États-Unis a initié ce travail et met à la disposition des médecins et des femmes les bases de calcul d'un indice de Gail amélioré (<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>). L'Institut national du cancer français et la Haute Autorité de Santé pourraient préparer ce type d'information adaptée à la population française. Il faudra aussi tenir compte de la grande hétérogénéité des cancers du sein et, par exemple, différencier le risque de cancer exprimant le récepteur des œstrogènes (REa+) et ceux qui ne l'expriment pas (REa-). De nouveaux indicateurs individuels de risque non invasifs avant biopsie seront nécessaires : par exemple, la densité mammaire après la ménopause est un indicateur de risque possible à valider, d'autres concernant la recherche (dosages circulants, imagerie nouvelle...).

### **Point 6 : chimioprévention antihormonale pour les femmes à haut risque**

L'ensemble des études de prévention avec les SERM chez les femmes à risque montre une diminution d'incidence des cancers du sein d'environ 50 %, ce qui est cohérent avec l'action des œstrogènes comme agents promoteurs de tumeur. Elle concerne surtout les cancers REa+ et les cancers en postménopause, soit la grande majorité des cancers du sein [15] (cf. article de T. Maudelonde). Avec le tamoxifène, cette protection persiste durant 8 à 13 ans après les 5 ans de prévention, alors que les risques vasculaires disparaissent [16]. Au plan économique, 5 ans de prévention avec le tamoxifène chez les femmes à très haut risque serait moins onéreux que le traitement prolongé d'un cancer du sein et de ses séquelles [17] ; cela devrait être précisé. Le tamoxifène et le raloxifène sont d'ailleurs autorisés en prévention par la Food and Drug Administration aux États-Unis après la ménopause ; ils sont souvent mieux supportés que les antiaromatases [16]. Aussi, la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le tamoxifène et le raloxifène utilisés en prévention devrait être rapidement considérée, afin d'aider les femmes à haut risque et leur éviter une chirurgie mutilante, que ce risque soit histologique (cancer in situ ou hyperplasie mammaire avec atypie) ou héréditaire (deux antécédents familiaux de premier degré ou mutations *BRCA1/2*), chez lesquelles le tamoxifène apparaît aussi protecteur que l'ovariectomie [18]. Cependant, le risque d'autres pathologies (thromboembolique, cardio-vasculaire, osseuse...) ne doit pas être ignoré. C'est

pourquoi cette chimioprévention ne devrait être autorisée que chez les femmes à haut risque avéré de cancer du sein. Les indications de cette chimioprévention seront à préciser par l'organisation délivrant l'AMM. D'autres moyens de chimioprotection sont à l'étude, visant d'autres cibles (anti-inflammatoires, antioxydants, etc.). Ils sont encore du domaine de la recherche.

### ***Point 7 : davantage de recherches nécessaires dans tous les cas***

La recherche, qui se doit d'être compétitive au plan international, se différencie par là des activités de soins, qui ont d'autres priorités et qui peuvent se coordonner au plan régional. Cependant, cette recherche devrait à terme déboucher sur l'amélioration de la santé.

### **Recherches fondamentales**

Elles sont indispensables pour la prévention, car il est difficile de prévenir sans comprendre. Cependant, elles ne peuvent être programmées et progressent très rapidement au plan international. Il y a encore beaucoup d'inconnues sur les causes et l'hétérogénéité des cancers du sein, ce qui rend leur prévention difficile, par exemple pour les cancers REa-. Inutile de lister les pistes de recherche : la compétitivité de la recherche française sera liée aux réformes initiées et à réaliser aussi vite que possible. Il faudra non seulement donner des responsabilités et des moyens aux meilleurs, mais aussi choisir les créneaux les plus compétitifs. Un effort considérable est entrepris au plan international pour comprendre ce cancer ; souhaitons que la recherche française n'en soit pas absente.

### **Recherches de transfert**

Elles reposent sur une meilleure interaction entre les chercheurs des EPST et les médecins, fondée sur un respect mutuel des compétences. On doit privilégier les projets originaux et réalisables basés sur des questions médicales visant à améliorer la santé. Par exemple, pour faciliter des préventions ciblées et à la carte qui soient adaptées aux cancers à phénotype luminal ou basal, il serait utile de préciser quels sont les indicateurs prédictifs spécifiques de chaque sous-type de lésion précancéreuse. La constitution de banques de lésions précancéreuses et de cancers in situ dans les centres capables de les utiliser sera nécessaire, en facilitant la pluridisciplinarité et en évitant le saupoudrage, couteux et inefficace.

### **Recherches épidémiologiques et cliniques pour une prévention ciblée et à moindre risque**

Le THM français est-il à moindre risque ? Une étude randomisée de prévention est lancée aux États-Unis avec la progestérone micronisée. Les phytoestrogènes avec la génistéine, constituant du soja, largement en vente dans les pharmacies, sont-ils efficaces et inoffensifs ? Des études européennes pour ces THM alternatifs sont souhaitées, mais difficile à mettre en place.

Des essais cliniques contrôlés et multinationaux de chimioprévention sont souhaitables, en particulier chez les femmes à haut risque, avant la ménopause, où elle n'est pas validée. Des essais avec l'industrie pharmaceutique sur des molécules originales issues des laboratoires de recherche (si possible français) sont à encourager, en s'aidant de marqueurs non invasifs de risque individuel à valider.

## Conclusion

---

Une 8<sup>e</sup> recommandation évidente consiste à supprimer tout cancérigène potentiel, en particulier certains perturbateurs endocriniens présents dans l'environnement. Cependant, pour l'ANM, les données épidémiologiques étaient insuffisantes en 2007 pour impliquer l'environnement dans l'augmentation d'incidence (trop de cancérigènes différents, pas assez de recul...). La question reste ouverte, mais la prudence s'impose en suivant le principe de précaution, car, en épidémiologie des cancers, les certitudes peuvent apparaître tardivement.

Compte tenu de l'accélération des connaissances en physiopathologie et en épidémiologie, il est probable que d'autres moyens de prévention seront disponibles ces prochaines décennies. Cela ne justifie cependant pas une attitude passive et fataliste, car on peut et on doit agir dès à présent, et ce à plusieurs niveaux sur la base de facteurs de risque multiples, de faible pénétrance mais démontrés. Il est clair que l'on peut diminuer notablement l'incidence de la majorité des cancers du sein et que leur prévention n'est pas un mythe, mais une possibilité réelle sur la base des données épidémiologiques et biologiques actuelles. La politique nationale de prévention initiée dès 2002 suite au rapport Tubiana-Legrain de l'ANM [19] doit être maintenue, voire accentuée, pour faciliter les changements de comportement visant à supprimer les dépendances à l'alcool, à la suralimentation, voire aux hormones. Il ne suffira pas d'interdire, il faudra aussi inventer et faciliter des activités de remplacement inoffensives ou protectrices visant à améliorer la qualité de la vie, telles que l'activité physique, artistique, intellectuelle, sociale et familiale. Cela implique une évolution de notre société occidentale. Les moyens doivent être donnés par nos tutelles ; les enfants, les femmes et les médecins devront être bien informés et non désorientés par des informations contradictoires et non démontrées. Les médecins et les médias ont également une responsabilité. Quant à la recherche, elle est nécessaire pour ce type de cancer complexe soulevant de nombreuses questions encore non résolues. En France, elle devrait être facilitée par les réformes de structure des universités et des EPST, certes initiées, mais qui devront aboutir pour augmenter notre compétitivité.

## Références bibliographiques

---

La totalité des références du rapport est consultable sur le site [www.academie-medecine.fr](http://www.academie-medecine.fr)  
[1] Rochefort H. Rôle des hormones stéroïdes sexuelles en cancérogénèse mammaire humaine. In : *Contraception et sein, Rapport de la 5<sup>e</sup> réunion de la SFSPM, Masson, 1983, pp. 106-19.*

- [2] Rochefort H. Cancérogénèse hormonale chez la femme : des mécanismes à la prévention. *CR Ac Sc Biologie* [?] 2008;331:104-13.
- [3] Rochefort H. Antihormones stéroïdes et cancers du sein : le point en 1990. In: *Hormones et Sein, Rapport de la 12<sup>e</sup> réunion de la SFSPM*, Masson, 1990, pp. 134-40.
- [4] Rochefort H, Sureau C. Les traitements hormonaux substitutifs (TSH) de la ménopause : évolution récente du rapport bénéfices/risques. *Bull Acad Nat Méd* 2003;187:1707-11.
- [5] AFSSAPS. Traitement hormonal substitutif de la ménopause. Septembre 2005 (revu en 2006 et en 2008).
- [6] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
- [7] Narod AS. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nature* 2002;21:113-23.
- [8] Heiss G, Wallace R, Anderson G et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299(9):1036-45.
- [9] Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* 2008;2;188(11):641-4.
- [10] Allemand H, Seradour B, Weill A et al. Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005 et 2006 en France : un phénomène paradoxal. *Bull Cancer* 2008;95(1):11-5.
- [11] MacMahon B, Cole P, Lin TM et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970;43:209-21.
- [12] Toulemon L, Mazuy M. Les naissances sont retardées mais la fécondité est stable. *Population* 2001;56:611-44.
- [13] World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC, AICR, 2007, chapt 6.3 (lactation).
- [14] Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):529S-533S.
- [15] Jordan VC. Chemoprevention of breast cancer with selective estrogen-receptor modulators. *Nature Review Cancer* 2007;7:46-57.
- [16] Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A. Tamoxifen: an enduring star. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:258-60.
- [17] Melnikow J, Kenneth C, Helms LJ et al. Chemoprevention: drug pricing and mortality. *Cancer* 2006;107:950-8.
- [18] Gronwald J, Tung N, Foulkes WD et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 2006;118:2281-4.
- [19] Tubiana M, Legrain M. Comment développer et améliorer les actions de prévention dans le système de santé français ? *Bull Acad Nat Méd* 2002;186(2):447-540.