



Agence **N**ationale
d'**A**ccréditation et
d'**É**valuation en **S**anté

**OPPORTUNITE
D'UN DEPISTAGE SYSTEMATIQUE
DU CANCER DE LA PROSTATE PAR LE DOSAGE
DE L'ANTIGENE SPECIFIQUE DE LA PROSTATE**

MAI 1998

Dans la même collection :

Évaluation de l'opportunité d'un programme national de dépistage : l'exemple de l'hémochromatose génétique - Octobre 1995

Les implants mammaires remplis de gel de silicone - Mai 1996

Les greffes de cornée - Septembre 1996

Radiologie conventionnelle numérique et développement des réseaux d'image - Janvier 1997

La chirurgie ambulatoire - Mai 1997

Les défibrillateurs cardiaques implantables - Juillet 1997

Dans la collection Santé Publique :

Évaluation d'un programme national de dépistage systématique du cancer du sein - Mars 1997

Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en mai 1998. Il peut être acheté (frais de port compris) auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 PARIS Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 1998. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.S.B.N. : 2-910653-40-4

Prix net : 100 F

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997 dans le cadre de la réforme du système de soins français (ordonnances du 24 avril 1996). Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM) et s'enrichit de nouvelles activités telles la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique. Parmi les missions qui lui incombent, l'ANAES évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique,
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins,
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts.

Puisse-t-il aider les professionnels de santé à faire les meilleurs choix possibles.

Professeur Yves MATILLON

Directeur général

Ce document fait suite à une demande de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Le thème de travail proposé par la CNAMTS s'intitulait : « Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par PSA ».

Ce travail a été réalisé par Madame le Docteur Béatrice CUZIN sous la direction du Docteur Hervé MAISONNEUVE, Directeur de l'Évaluation et par Mademoiselle Fabienne THORAL, sous la direction de Madame Suzanne CHARVET-PROTAT, responsable du service Évaluation Économique.

La recherche documentaire a été effectuée par Madame Hélène CORDIER, responsable du service de Documentation de l'ANAES avec l'aide de Madame Nathalie HASLIN et Madame Carine SAUL-BERTOLONE.

Le groupe de travail comprenait les experts suivants :

Monsieur le Docteur Éric DRAHI, Saint-Jean-de-Braye

Monsieur le Docteur ÉMERIAUD, Le Bignon

Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT, CHU - Hôpital Breteneau, Tours

Monsieur le Docteur Yves LASNE, Hôpital Herriot, Lyon

Madame Thérèse LEBRUN, Cresge, Lille

Monsieur le Professeur François RICHARD, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Monsieur le Docteur Pierre RICHAUD, Insitut Bergonié, Bordeaux

Monsieur le Docteur Alain RUFFIÉ, Bordeaux

Monsieur le Professeur Paul SCHAFFER, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, Strasbourg

Monsieur le Docteur Michel SOULIÉ, CHU - Hôpital Rangueil, Toulouse.

Monsieur le Docteur Arnaud VILLERS, Clinique Esquirol, Agen.

Nous tenons à remercier les membres du Conseil Scientifique de l'ANAES, qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS.....	1
SOMMAIRE.....	5
PREALABLE.....	9
CONDUITE DE L'ETUDE	9
Chapitre 1	ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE.....16
	A. Incidence et mortalité.....16
	B. Prévalence 18
	C. Facteurs de risques.....19
	D. Conclusions.....20
Chapitre 2	EXPRESSION CLINIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE
	EFFICACITE DU TRAITEMENT.....25
	A. Histoire naturelle de la maladie 25
	B. Symptômes du cancer précoce 28
	C. Efficacité du traitement.....28
Chapitre 3	MODALITES DE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE.....46
	A. Le PSA et ses performances.....46
	B. Les autres tests et leurs performances 52
	C. Les modalités de confirmation diagnostique 55
	D. Résultats des tests en situation de dépistage : études randomisées,
	résultats préliminaires, méta-analyse.....56

	E. Conclusions	57
Chapitre 4	LA MESURE DU BENEFICE DU DEPISTAGE	70
	A. Études de modélisation	70
	B. Essais en cours	71
	C. Préférences des patients et information des patients	72
	D. Conclusions	73
Chapitre 5	ÉVALUATION ECONOMIQUE DU DEPISTAGE DE MASSE DU CANCER DE LA PROSTATE PAR DOSAGE DE L'ANTIGENE PROSTATIQUE SPECIFIQUE.....	77
	A. Conduite de l'étude	78
	B. Analyse des résultats	79
	C. Résultats détaillés par étude retenue	86
	D. Synthèse et discussion.....	97
	E. Conclusions	101
	CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	105
ANNEXES	
	Annexe 1 - Grille de Sélection.....	113
	Annexe 2 : Grille de lecture	109
	LEXIQUE DES TERMES ECONOMIQUES	112

PREALABLE

Si le cancer de la prostate est en terme d'incidence le deuxième cancer chez l'homme dans le monde développé, il n'arrive qu'en septième position en terme de mortalité. L'incidence de ce cancer a augmenté au cours de ces dernières années. Cette élévation pourrait être le fait d'une augmentation du diagnostic des cancers de prostate au stade localisé, s'expliquant par la réalisation plus fréquente de dosages sanguins de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) et de résections endo-uréthrales de prostate. La mortalité liée à ce cancer n'a pas évolué selon la même tendance.

Le dépistage du cancer de la prostate a fait l'objet de plusieurs documents de recommandations.

Un dépistage est justifié si la pathologie remplit les dix critères de l'OMS (Wilson et Jungner).

Les critères sont détaillés plus loin. Ils ont servi de fil conducteur à plusieurs pays qui ont examiné l'opportunité de réaliser un dépistage de masse du cancer de la prostate et qui y ont répondu de manière négative (critères non remplis) :

- 1 - National Cancer Institute ;
- 2 - US Preventive Services Task Force ;
- 3 - American College of Physicians ;
- 4 - International Union Against Cancer ;
- 5 - World Health Organization ;
- 6 - Canadian Task Force on the Periodic Health Examination ;
- 7 - Canadian Cancer Society ;
- 8 - Canadian Urological Society ;
- 9 - British Columbia Office of Health Technology Assessment ;
- 10 - Conférences de Consensus en Suède, en France et au Canada.

Cependant, quelques sociétés savantes et groupes professionnels se sont prononcés pour un dépistage de masse malgré l'absence de réponses à certains de ces critères :

- 1 - American Cancer Society ;
- 2 - American Urological Society ;
- 3 - American College of Radiology.

Actuellement, les États-Unis, le Canada et certains pays européens sous la conduite des Pays-Bas réalisent des essais randomisés destinés à évaluer le bénéfice potentiel d'un dépistage de masse du cancer de la prostate.

Nous avons également repris la discussion selon ces critères OMS :

- La maladie doit représenter un problème important de santé publique (cf. Chapitre 1).
- Elle doit exister à un stade latent reconnaissable (cf. Chapitre 2).
- L'histoire naturelle de la maladie incluant le développement du stade latent au stade déclaré doit être correctement compris (cf. Chapitre 2).
- Il doit exister un traitement efficace pour les patients atteints de la maladie (cf. Chapitre 2).
- Il doit exister des tests performants pour le dépistage (cf. Chapitre 3).
- Le test doit être acceptable pour la population (cf. Chapitre 4).
- Le dépistage doit apporter un bénéfice en terme de santé publique (cf. Chapitre 4).
- Les bénéfices doivent être analysés en intégrant des facteurs économiques (cf. Chapitre 5).

Les deux derniers critères regroupent en réalité quatre critères ayant trait à des choix de politique de santé et ne peuvent être envisagés que si les premiers sont vérifiés.

CONDUITE DE L'ÉTUDE

STRATEGIE DOCUMENTAIRE

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation des banques de données : MEDLINE, EMBASE, HealthSTAR, PASCAL et Cochrane Database. Elle a été limitée aux publications de langue française ou anglaise.

Dans un premier temps, seules les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles d'analyse de décision médicale et les revues de la littérature et méta-analyses ont été recherchées.

Les mots clés utilisés ont été :

Prostate cancer, ou

Prostatic neoplasm(s), ou

Prostate specific antigen.

Cent quarante-quatre références ont été obtenues sur MEDLINE, 115 sur EMBASE et 16 sur HealthSTAR.

Dans un second temps, ont été recherchées les études cliniques sur le dépistage du cancer de la prostate. Étant donné l'existence de nombreuses recommandations récentes, la recherche s'est limitée aux publications parues depuis 1995.

Les mots clés utilisés ont été :

Prostate cancer, ou

Prostatic neoplasm(s)

associés à :

Prevention and control, ou

Screening, ou

Mass screening, ou

Screening test, ou

Cancer screening, ou

Prostate specific antigen, ou

Physical examination, ou
Rectal examination(s) (dans le texte)

associés à :

Clinical trial, ou
Randomized controlled trial(s), ou
Controlled clinical trial(s), ou
Comparative study, ou
Controlled study, ou
Double-blind method, ou
Double-blind procedure, ou
Random allocation, ou
Randomization.

Deux cent soixante-dix-huit références ont été obtenues sur MEDLINE, 185 sur EMBASE et 7 sur HealthSTAR.

Enfin, un complément bibliographique a porté sur l'information et la préférence des patients. Il a été limité aux publications parues depuis 1992.

Les mots clés ont été :

Prostate cancer, ou
Prostatic neoplasm(s)

associés à :

Prevention and control, ou
Screening, ou
Mass screening, ou
Screening test, ou
Cancer screening

associés à :

Quality of life, ou
Medical information, ou
Patient satisfaction, ou
Patient education, ou
Patient acceptance of health, ou

Patient compliance, ou
Patient attitude, ou
Patient counseling, ou
Patient information, ou
Prefer? patient(s) (dans le texte).

Trente-deux références ont été obtenues sur MEDLINE, 30 sur EMBASE et 3 sur HealthSTAR.

Les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés de mai à octobre 1997 :

British Journal of Urology
Cancer
European Journal of Urology
Journal of the National Cancer Institute
Journal of Urology
Prostate
Urology

METHODE DE TRAVAIL

Ce travail s'est appuyé dans ses réponses sur les rapports d'évaluation technologique de sociétés savantes, les conférences de consensus, les analyses de décisions. Ces documents ont été synthétisés et réactualisés.

Les documents retenus et réactualisés sont :

- **Documents canadiens**
 - The PSA test in early detection of prostate cancer du Saskatchewan Health Services (1) ;
 - Le dépistage du cancer de la prostate : évaluation des avantages, des effets indésirables et des coûts du Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (2) ;
 - Prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer du British Columbia of Health Technology Assessment (3).
 - Le guide canadien de médecine clinique préventive du Groupe d'Étude Canadien sur l'examen médical périodique (4).
- **Document australien**
 - Prostate cancer screening de l'Australian Health Technology Advisory Committee (5).

- **Document suédois**
 - Mass screening for prostate cancer du SBU (6).

- **Documents anglais**
 - Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer du NHS (7)
 - The diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales du NHS (8).

- **Documents américains**
 - Early detection of prostate cancer de l'American College of Physicians (9, 10).
 - Cost and effectiveness of prostate cancer screening in elderly men de l'Office of Technology Assessment (11).
 - Screening for prostate cancer de l'US Preventive Services Task Force (12)
 - Michigan Prostate cancer consensus conference de l'American Cancer Institute (13)

- **Document français**
 - La conférence de consensus sur le dépistage du cancer localisé de la prostate, organisée par l'Association Française d'Urologie (14).

REFERENCES

1. Saskatchewan Health Services Utilization and Research Commission.

The PSA test in early detection of prostate cancer.
Saskatoon (SK): HSURC 1995; Report N°4: 46P.

2. Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec.

Le dépistage du cancer de la prostate : évaluation des avantages, des effets indésirables et des coûts.
Montréal : CETS 1995: 96P

3. BC Office of Health Technology Assessment.

Prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer.
Vancouver (CA): BCOHTA, Center of Health Services Policy Research 1993: 66P.

4. Feightner JW

Dépistage du cancer de la prostate.
In: Guide canadien de médecine clinique préventive. Ottawa: Groupe d'Étude Canadien sur l'examen médical périodique; 1994. p. 916-30.

5. Australian Health Technology Advisory Committee.

Prostate cancer screening.
Canberra: Australian Government Publishing Service 1996: 111P.

6. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.

Mass screening for prostate cancer.
Int J Cancer 1996; 9 Suppl: 72P.

7. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D.

Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer.
Winchester: NHS Health Technol Assessment 1997; 1: 96P.

8. Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J.

The diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales.
Winchester: NHS Health Technol Assessment• 1997; 1: 53P.

9. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG.

Early detection of prostate cancer. Part I : prior probability and effectiveness of tests.
Ann Intern Med 1997; 126: 394-406.

10. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG.

Early detection of prostate cancer. Part II : estimating the risks, benefits, and costs.
Ann Intern Med 1997; 126: 468-79.

11. Office of Technology Assessment.

Costs and effectiveness of prostate cancer screening in elderly men.
Washington : OTA 1995: 130P.

12. US Preventive Services Task Force

Screening for prostate cancer.

In: Guide to clinical preventive services. Second edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 119-34.

13. American Cancer Society, Michigan Department of Public Health, Michigan Public Health Institute.

1995 Michigan prostate cancer consensus conference : consensus statements and recommendations for further study.

Available from: <http://www.cancer.med.umich.edu/prostcan/aconsen.html> 1995; 19P

14. Académie Nationale de Médecine, Association Française d'Urologie, Fondation de l'Avenir, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

La conférence de consensus sur le dépistage du cancer localisé de la prostate.

J Radiol 1990; 71: 239-43.

CHAPITRE 1

ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

Chapitre 1

ÉPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE

A. INCIDENCE ET MORTALITE

- **Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans et son incidence augmente avec l'âge.**

En France, l'incidence globale en 1990 était de 71,4 pour 100 000 (2,6 dans la tranche 35-49 ans ; 133,8 dans la tranche 50-69 ans ; 726,9 dans la tranche = 70 ans) (1).

Aux États-Unis, les incidences standardisées varient entre 8,9 pour 100 000 (population coréenne de la région de Los Angeles) à 102 pour 100 000 (population noire de la région d'Atlanta) (2).

En Europe, l'incidence standardisée varie entre 17,1 (Pologne) et 74,7 (Suède) (2).

Tableau n° 1 : Incidence du cancer de la prostate (2)

PAYS	INCIDENCE STANDARDISEE (1992) (POPULATION MONDIALE) POUR 100 000
Danemark	29,9
Finlande	36,1
Allemagne (Saarland)	28,9
Irlande (Southern)	23,4
Italie (Varese)	25,5
Norvège	43,8
France (Isère)	24,9
France (Tarn)	37,9
Pays-Bas (Maastricht)	29,5
Espagne (Tarragona)	17,0
Suisse (Saint Gall)	44,3
Suède	50,2
Royaume-Uni (Angleterre, Pays-de-Galles)	23,1
États-Unis (Los Angeles)	51,9
Canada (Alberta)	54,5
Australie (ESW)	39,0

Le cancer de la prostate représente après le cancer broncho-pulmonaire la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme dans le monde développé (3).

En France, la mortalité globale par cancer était de 33,4 pour 100 000 en 1990, soit plus de 9 000 décès par an. Le cancer de la prostate représente 3,4% de tous les décès et 10,7% des décès par cancer (1).

La mortalité par cancer de la prostate sur une population standardisée mondiale (30-74 ans) pour 100 000 hommes était de 16,7 en 1985. En Europe elle varie entre 11,9 (Pologne) et 22,2 (Norvège), aux États-Unis elle est de 17,5 (3, 4).

Tableau n° 2 : Mortalité du cancer de la prostate (4)

PAYS	MORTALITE (1985) POUR 100 000
Danemark	20,5
Finlande	17,1
Italie	12,6
France	16,7
Norvège	22,2
Espagne	12,8
Suède	21,6
Royaume-Uni (Pays-de-Galles)	15,2
États-Unis	17,5
Canada	16,2
Australie (ESW)	16,2
Pologne	11,9

Au Canada, le cancer de la prostate est responsable de 27 000 années de vie perdues comparées aux 129 000 attribuées au cancer du poumon (5). En Australie, ces chiffres sont de 4 729 années de vie perdues comparées aux 41 075 pour le cancer du poumon, 26 778 pour le cancer colorectal et 26 658 pour le cancer du sein (6).

- **Variation de l'incidence et de la mortalité : interprétation.**

L'incidence du cancer de la prostate a augmenté régulièrement ces dernières décennies. Cela semble être principalement lié à l'utilisation du PSA et à l'augmentation des cancers découverts au cours des résections endo-uréthrales de prostate. L'augmentation de l'incidence s'est faite au détriment des formes non localisées et en faveur des formes localisées. D'après les données du programme SEER aux États-Unis (Surveillance, Epidemiology and End Results), l'incidence a augmenté de 2,2 % par an entre 1975 et 1979, et de 1,8 % par an de

1990 à 1994 (7). Après une augmentation de l'incidence jusqu'à 12% par an durant la période 1987-1991, on assiste à une décroissance qui fait formuler plusieurs hypothèses : diminution de prescription des dosages de PSA, diminution du « pool » des stades précliniques grâce au dépistage. Aucune conclusion n'est cependant possible sur ces données d'épidémiologie descriptive (8).

La mortalité a augmenté mais de manière moindre : le taux annuel d'accroissement de 1987 à 1991 (2,9 %) était plus de deux fois le taux de 1975 à 1979 (1,2 %), cependant il est de -0,5 % pour la période 1990-1994 ; là encore l'interprétation des données est impossible (9). La mortalité globale s'est accrue davantage chez les patients de 85 ans et plus. Mais il est difficile de connaître la part relative de la mortalité liée au cancer de celle liée à d'autres causes au sein d'une population vieillissante.

Par ailleurs, si le taux de survie à 5 ans chez les patients traités a augmenté de manière significative, il n'est toutefois pas possible de dire si cela est l'effet du traitement en raison du biais lié à un diagnostic plus précoce (10).

B. PREVALENCE

Il est difficile, si ce n'est impossible, de déterminer la véritable prévalence du cancer de la prostate dans les populations vivantes car il n'est pas possible d'exclure le diagnostic de cancer de la prostate avant d'avoir enlevé la glande, de l'avoir sectionnée dans son ensemble en coupes fines et de les avoir examinées au microscope. Il existe une grande différence selon les séries entre le nombre de cancers de prostate présents à l'autopsie (ceux qui théoriquement n'ont pas besoin d'être détectés puisque le sujet est décédé avec son cancer et non de son cancer). Ceci pourrait s'expliquer par la différence de techniques de coupe utilisées, par des critères de définition du cancer différents, par la méthode de sélection de l'échantillon, de la distribution des âges au sein de l'échantillon et par des biais de recrutement. La prévalence histologique du cancer de la prostate est de 12 % dans la tranche d'âge 40-49 ans pour atteindre 43 % chez les patients de plus de 80 ans (11).

Le tableau n° 3 décrit la prévalence âge spécifique du cancer de la prostate obtenue d'après huit séries d'autopsies (11). Ces huit études ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- description de la distribution par âge ;
- séries prospectives ;
- patients consécutifs non sélectionnés ;

- exclusion des patients porteurs de cancers de prostate suspectés avant leur décès ;
- réalisation de séries de coupes étagées sur la totalité de la glande.

La classification en 3 sous-catégories (selon le volume et le franchissement capsulaire) s'appuie sur l'unique étude morphométrique et histologique publiée (12).

Tableau n° 3 : Prévalence âge spécifique du cancer de la prostate (11)

AGE	PREVALENCE GLOBALE (%)	CANCER < 0.5 ML (%)	CANCER > 0.5 ML INTRACAPSULAIRE (%)	CANCER > 0.5ML EXTRACAPSULAIRE (%)
40-49	12	7,2	3,5	1,3
50-59	15	9,0	4,4	1,6
60-69	22	13,2	6,4	2,4
70-79	39	23,4	11,4	4,2
+80	43	25,8	12,6	4,6

C. FACTEURS DE RISQUES

Les facteurs de risques du cancer de la prostate ont été récemment revus (11, 13) :

- l'âge reste le facteur principal (9) ;
- facteurs familiaux : selon le nombre de parents du premier degré atteints d'un cancer de la prostate, le risque de cancer pour un homme de la famille peut être de 2 à 5 fois celui d'un homme sans ATCD familiaux (14, 15). Si le sous-groupe des hommes jeunes avec antécédents familiaux constitue pour certains un sous-groupe à risque, il n'existe pas de définition plus précise de cette sous-population qui pourrait représenter 9 % des cancers de prostate (16, 17);
- facteurs ethniques : l'incidence du cancer de la prostate chez les sujets de race noire est 1,6 fois plus élevée que l'incidence chez un sujet de race blanche aux États-Unis (9, 18, 19);
- les antécédents de vasectomie constituent un facteur de risque controversé (20-24) ;
- les régimes alimentaires riches en graisse pourraient favoriser indirectement les cancers prostatiques par le biais hormonal (25-28), toutefois ceci n'est pas prouvé ;
- autres facteurs : l'activité physique, la masse corporelle, le taux d'hormones sexuelles sont des facteurs de risques suspectés non démontrés du cancer de la prostate (28-32).

D. CONCLUSIONS

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Cependant, il n'est pas établi avec certitude que sa fréquence soit en augmentation.

La mortalité de ce cancer qui touche surtout des hommes de plus de 50 ans ne semble pas être en augmentation.

En terme d'années de vie perdues, l'impact de ce cancer est très inférieur à celui du cancer du poumon ou des cancers digestifs par exemple.

Les variations récentes d'incidence et de mortalité ne doivent pas être ignorées même s'il est actuellement impossible de les interpréter.

Les données épidémiologiques disponibles n'orientent pas vers des possibilités de prévention primaire.

Le cancer de la prostate représente donc un problème de santé publique moins important que le laissent entrevoir son incidence et sa prévalence.

RÉFÉRENCES

- 1. Grosclaude P, Menegoz F, Schaffer P, Macé Lesec'h J, Arveux P, Lemab G, et al.**
Dépistage du cancer de la prostate (II). Le cancer de la prostate est-il un problème de santé publique ? Actualisation des chiffres d'incidence et de mortalité en France de 1982 à 1990.
Progrès Urol 1997; 7: 647-54.
- 2. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries.**
Age-standardized and cumulative incidence : rates and standard errors. Prostate (ICD-9 185)
In: Cancer incidence in five continents. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J Editors. Lyon : IARC 1992. p. 970-1.
- 3. Organisation Mondiale de la Santé.**
L'impact du cancer, 1996.
In: Rapport sur la santé dans le monde 1997. Vaincre la souffrance, enrichir l'humanité. Rapport du Directeur Général. Genève: OMS 1997: p. 25.
- 4. Coleman M, Esteve J, Damiecke P, Arslan A, Renard H.**
Prostate.
In: Trends in cancer incidence and mortality. Lyon: IARC 1993. p. 499-520.
- 5. BC Office of Health Technology Assessment.**
Prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer.
Vancouver (CA): BCOHTA, Center of Health Services Policy Research• 1993: 66P.
- 6. Australian Health Technology Advisory Committee.**
Prostate cancer screening.
Canberra: Australian Government Publishing Service 1996: 111P.
- 7. Lu Yao GL, Greenberg ER.**
Changes in prostate cancer incidence and treatment in USA.
Lancet 1994; 343: 251-4.
- 8. Gann PH.**
Interpreting recent trends in prostate cancer incidence and mortality.
Epidemiology 1997; 8: 117-20.
- 9. National Institutes of Health, National Cancer Institute**
Prostate cancer (invasive).
In: SEER cancer statistics review, 1973-1994. Bethesda: NIH, NCI 1997. p. 393-404.
- 10. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA.**
Cancer statistics, 1997.
CA Cancer J Clin 1997; 47: 5-27.
- 11. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG.**

Early detection of prostate cancer. Part I : prior probability and effectiveness of tests.
Ann Intern Med 1997; 126: 394-406.

12. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA.
Patterns of progression in prostate cancer.

Lancet 1986; 1: 60-3.

13. Office of Technology Assessment.

Costs and effectiveness of prostate cancer screening in elderly men.

Washington : OTA 1995: 130P.

14. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR.

Familial patterns of prostate cancer : a case-control analysis.

J Urol 1991; 146: 1305-7.

15. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Waish PC.

Family history and the risk of prostate cancer.

Prostate 1990; 17: 337-47.

16. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh C.

Mendelian inheritance of familial prostate cancer.

Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 3367-71.

17. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC.

Hereditary prostate cancer : epidemiologic and clinical features.

J Urol 1993; 150: 797-802.

18. Demark-Wahnefried W, Catoe KE, Paskett E, Robertson CN, Rimer BK.

Characteristics of men reporting for prostate cancer screening.

Urology 1993; 42: 269-75.

19. Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P.

Socioeconomics factors and cancer incidence among blacks and whites.

J Natl Cancer Inst 1991; 83: 551-7.

20. Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, Ascherio A, Vessey MP, Colditz GA.

A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men.

JAMA 1993; 269: 878-82.

21. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S.

Vasectomy and the risk of prostate cancer.

Am J Epidemiol 1990; 132: 1051-61.

22. Howards SS, Peterson HB.

Vasectomy and prostate cancer. Chance, bias, or a causal relationship ?

JAMA 1993; 269: 913-4.

23. Guess HA.

Is vasectomy a risk factor for prostate cancer ?
Eur J Cancer 1993; 29A: 1055-60.

24. Vasectomy and prostate cancer.
Lancet 1991; 337: 1445-6.

25. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, Willett WC.
A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer.
J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1571-9.

26. Rose DP, Connolly JM.
Dietary fat, fatty acids and prostate cancer.
Lipids 1992; 27: 798-803.

27. Pienta KJ, Esper PS.
Is dietary fat a risk factor for prostate cancer ?
J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1538-40.

28. Pienta KJ, Esper PS.
Risk factors for prostate cancer.
Ann Intern Med 1993; 118: 793-803.

29. Nomura AMY, Kolonel LN.
Prostate cancer : a current perspective.
Am J Epidemiol 1991; 133: 200-27.

30. Dearnaley DP.
Cancer of the prostate.
BMJ 1994; 308: 780-4.

31. Meikle AW, Smith JA.
Epidemiology of prostate cancer.
Urol Clin North Am 1990; 17: 709-18.

32. Zaridze DG, Boyle P.
Cancer of prostate : epidemiology and aetiology.
Br J Urol 1987; 59: 493-502.

CHAPITRE 2

EXPRESSION CLINIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE

EFFICACITE DU TRAITEMENT

Chapitre 2

EXPRESSION CLINIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE - EFFICACITE DU TRAITEMENT

A. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

Le développement du cancer de la prostate est sous la dépendance des androgènes (1). L'adénocarcinome représente 95 % des cancers de prostate (2, 3). Le cancer de la prostate est souvent multicentrique et la tumeur montre une grande prédilection pour l'invasion périneurale. La plupart des cancers se développent dans la portion périphérique de la prostate (4-6), environ 15 % dans la portion transitionnelle et 5 % dans la portion centrale (2). La progression tumorale semble liée au stade et au grade de la tumeur. La composante biologique du potentiel évolutif du cancer de la prostate n'est pas connue. Il est fréquent de trouver dans la littérature la notion de cancer prostatique « latent » et de cancer « clinique » ce qui signifierait qu'il pourrait s'agir de deux types de tumeurs différents. Les travaux de McNeal (7) suggèrent que le cancer de la prostate serait une maladie unique comportant une histoire naturelle très longue. Toutefois, si aucune régression spontanée de cancer de la prostate ne semble exister, la progression n'est pas inévitable durant la vie d'un patient chez lequel il existe une évidence histologique de la maladie. Si 30 à 40 % des hommes de plus de 50 ans pourraient être porteurs d'un cancer de la prostate, il semble que seuls 8 % deviendraient « cliniquement significatifs » et moins de 5% auraient une probabilité d'en décéder (8, 9).

Un cancer cliniquement non significatif est défini comme une tumeur qui ne dépasserait pas 20 cm³ à l'intérieur de la prostate au moment du décès attendu du patient (table d'espérance de vie 1990) et dont le score de Gleason serait de moins de 4 chez un sujet entre 40 et 49 ans, 5 entre 50 et 59 ans, 6 entre 60 et 69 ans, 7 entre 70 et 79 ans (10).

Il a également été suggéré que la néoplasie prostatique intraépithéliale (PIN) et que l'hyperplasie adénomateuse atypique représenteraient un état précancéreux et pourraient être importantes dans le diagnostic précoce de cancer de la prostate. La présence de PIN de haut grade sur des biopsies, sans cancer concomitant, expose à un risque substantiel de découverte de cancer prostatique sur des biopsies ultérieures (24 à 73 % des cas) (11).

Les études prospectives publiées depuis 1990 ayant permis d'étudier l'histoire naturelle du cancer de la prostate sont résumées dans le tableau n° 4 (12-19).

Commentaires :

- 1) - L'étude d'Albertsen (17) a été réalisée dans le centre de santé du Connecticut à Framington aux États-Unis. L'histoire médicale de 451 hommes atteints de cancer de la prostate localisé diagnostiqué entre 1971 et 1976 a été examinée. Les patients étaient âgés de 65 à 75 ans au moment du diagnostic. Après un suivi moyen de 15,5 ans, 411 (91 %) étaient décédés. Sur les 411 décédés, 154 étaient morts de leur cancer de la prostate (36 de cause inconnue). La mortalité spécifique du cancer a été analysée en fonction du degré de différenciation du cancer, à 10 ans, elle est de 9 % pour les tumeurs bien différenciées, de 42 % pour les moyennement différenciées et de 74 % pour les peu différenciées.
- 2) - L'étude de Johansson (16) a concerné un échantillon de 223 patients successifs atteints de cancer de la prostate (T0-T2, Nx, M0), initialement non traités. Les patients qui avaient une progression tumorale étaient traités de manière hormonale (orchidectomie ou œstrogènes) en cas de symptômes. Cette étude a comporté un suivi des patients très long (moyenne : 12,5 ans). L'étude a comporté une standardisation du devenir des patients. Sur les 148 patients décédés (66 % de l'échantillon), le cancer de la prostate était considéré comme la cause de la mort pour seulement 23. Les 125 restants sont décédés d'autres causes. Le taux de progression tumorale ne diffère pas entre les patients âgés de moins de 70 ans et ceux âgés de plus de 70 ans. Le taux de survie était rapidement et significativement plus bas chez les patients porteurs de tumeurs peu différenciées par rapport à ceux atteints de tumeurs bien différenciées. En utilisant une analyse multivariée (modèle de Cox), l'âge au moment du diagnostic n'était pas lié à la mortalité spécifique ni au taux de progression tumorale. Ce travail a été critiqué pour avoir inclus beaucoup de patients âgés porteurs de tumeurs de bas grade.
- 3) et 4) - Les études d'Adolfsson (12, 14) se réfèrent à différents sous-groupes de la même étude, suivis pendant différentes périodes de temps. Des patients porteurs de tumeurs de bas grade (bien ou modérément différenciées) et palpables ont été recrutés entre 1978 et 1982 et suivis prospectivement. La plupart avaient des petites tumeurs, mais ceux porteurs de tumeurs plus importantes et non disposés à avoir un traitement étaient aussi inclus. La progression locale était définie comme une augmentation de plus de 25% du diamètre de la tumeur. Les auteurs ont réalisé une analyse multivariée selon un modèle de Cox, qui montre que le grade de la cytologie initiale

de la tumeur est d'importance pronostique, alors que le stade tumoral local, les phosphatases acides prostatiques et l'âge n'ont pas de valeur pronostique significative.

- 5) - Dans l'étude de Withmore (13), 75 patients avec un stade clinique B entre 1949 et 1986 et ne recevant aucun traitement pendant au moins un an après diagnostic ont été revus de manière rétrospective. Le nombre précis de patients atteints d'un cancer de stade B dont les 75 patients sont issus n'est pas connu, ce qui rend difficile l'appréciation de l'importance du biais de sélection de l'étude. Les résultats sont rapportés séparément en fonction des stades cliniques : le taux de survie à 15 ans pour les stades B1, B2, B3, était 67 %, 39 %, et 63 % respectivement.
- 6) - L'étude de Chodak (15) rassemblait les résultats de six essais non randomisés, publiés depuis 1985, de patients traités de manière conservatrice pour un cancer de la prostate cliniquement localisé. Les facteurs ayant un effet significatif sur la survie spécifique étaient le grade tumoral et l'âge inférieur à 61 ans. La mortalité spécifique à 10 ans était de 66 % pour les tumeurs peu différenciées mais seulement de 13 % pour les tumeurs bien et moyennement différenciées.
- 7) - L'étude de Johansson (18) décrit l'histoire naturelle d'une cohorte de 642 patients de tout stade porteurs d'un cancer de la prostate, successivement recrutés entre 1977 et 1984 : environ 50 % de la cohorte était porteuse de tumeur de stade T3-T4, environ 20 % de tumeur peu différenciée et 25 % de métastases.
- 8) - L'étude de Borre de 1997 (19) analyse de manière rétrospective l'histoire naturelle du cancer de prostate chez 719 patients dont la moyenne d'âge est de 75 ans. Soixante et onze pour cent sont porteurs de cancer de prostate localement avancé ou disséminé, environ 50 % des tumeurs sont moyennement ou peu différenciées, enfin le degré de différenciation est inconnu dans 1/3 des cas. Les survies spécifiques à 1 an, 5 ans et 10 ans sont respectivement 80 %, 38 % et 17 %, et 62 % des patients meurent de leur cancer de prostate.

En conclusion, les données de la littérature sont concordantes en ce qui concerne les taux de survie élevés à 5, 10 ou 15 ans dans les cancers de prostate non traités. Cependant, les résultats des séries doivent être comparés en tenant compte de l'âge moyen de la cohorte analysée et des caractéristiques tumorales (stade et grade). Enfin des interrogations demeurent quant à l'histoire naturelle du cancer de prostate ainsi que sur l'appréciation exacte du nombre des cancers « latents » ou « cliniquement non significatifs ».

B. SYMPTOMES DU CANCER PRECOCE

Les PIN et les petits adénocarcinomes prostatiques sont asymptomatiques. Ils sont détectés de manière incidente (PSA ou résection endométhodes de prostate). Les adénocarcinomes de taille plus importante peuvent donner des symptômes obstructifs similaires à ceux de l'hypertrophie prostatique bénigne. Environ 20 % des patients ont des cancers de prostate découverts par une symptomatologie de métastases (osseuses essentiellement).

Dans une population de 266 patients non dépistés, le diagnostic de cancer a été fait à un âge moyen de 67,6 ans, sur des signes d'examens cliniques et biologiques (20).

C. EFFICACITE DU TRAITEMENT

I. LA PROSTATECTOMIE RADICALE

C'est le traitement le plus fréquemment proposé dans les cancers de prostate localisés.

• Techniques de la prostatectomie radicale

Deux techniques sont possibles : prostatectomie rétropubienne et prostatectomie par voie périnéale :

- la prostatectomie par voie rétropubienne est la mieux étudiée, elle comporte également des variantes (conservation ou non des nerfs érecteurs). Il n'existe pas de données comparatives prospectives comparant les deux variantes. La préservation des nerfs érecteurs pourrait compromettre le contrôle tumoral (21-23).
- la voie périnéale est moins utilisée, elle ne permet pas de réaliser un curage par la même voie.

Il n'existe pas de données comparatives prospectives randomisées permettant de comparer les deux techniques en terme d'efficacité, d'effets secondaires et de durée d'hospitalisation. Les seules données disponibles sont rétrospectives (24, 25).

La prostatectomie radicale est associée à un curage ganglionnaire qui peut être réalisé soit en chirurgie ouverte, soit par laparoscopie (26-28). Si le curage est positif, la prostatectomie radicale ne doit pas être réalisée.

- **Effets secondaires de la prostatectomie radicale**

- Précoces : complications thrombo-emboliques : de 0,8 à 7,1 % (25, 29-37) ;
infection plaie opératoire : de 0,9 à 6 % (25, 29, 30, 32-37) ;
plaie rectale : de 0,2 à 9 % (25, 29, 30, 32, 33, 36, 37) ;
lymphocèle : de 0,6 à 6,4 % (25, 29, 30, 32-37) ;
décès : de 0,1 à 2 % (25, 29, 31, 32, 35-37) ;
impuissance de 29 à 91 % ; (29, 30, 36, 38, 39) ;
incontinence : de 4 à 40 % (29-34, 36-42) ;
- Tardifs : sténose de l'urètre, ou du col vésical : 2-13 % (25, 29, 30, 34, 36, 37).

Il existe une augmentation nette des complications liées à la prostatectomie radicale après 75 ans (43).

- **Efficacité de la prostatectomie radicale**

Il n'existe pas de résultats de bonne qualité sur la survie liée à cette thérapeutique. Tous les résultats publiés proviennent de séries non comparatives rétrospectives à grande prédominance nord-américaine (23, 25, 36, 29-40, 42-50). La survie totale à 10 ans des patients atteints de tumeur intracapsulaire est équivalente ou parfois supérieure à celle d'hommes d'âge équivalent dans la population générale (23, 31, 34, 45, 46, 51-55). Pour les tumeurs extracapsulaires, la survie est plus basse et dépend du degré d'extension. Le degré de la différenciation tumorale apparaît comme un bon indicateur de la progression de la maladie après prostatectomie radicale. La survie des patients serait meilleure que celle des patients traités par abstention-surveillance, toutefois il ne s'agit pas, on le rappelle, de données comparatives prospectives randomisées.

La survie spécifique à 10 ans des patients traités par prostatectomie radicale est de 90 % environ, ces résultats sont ceux issus de revues structurées de la littérature, les résultats des différentes séries sont résumés dans le tableau n° 5 (23, 45, 46, 51-58).

Il n'y a pas d'indication de prostatectomie radicale sauf exception chez le patient âgé de plus de 75 ans ou atteint de co-morbidité réduisant son espérance de vie à 10 ans ou moins (59).

II. LA RADIOTHERAPIE

La radiothérapie est également un traitement fréquemment proposé surtout chez les hommes âgés.

- **Techniques de la radiothérapie**

Plusieurs méthodes sont proposées : radiothérapie externe localisée, radiothérapie interstitielle, radiothérapie conformationnelle.

- La mieux étudiée est la radiothérapie externe localisée. Le volume de la prostate et de la tumeur permet de calculer le volume à irradier. La dose dépend du volume et du stade de la tumeur, elle varie entre 50 et 70 grays (60, 61). Il existe également des variations de champs d'irradiation : dans certaines études les ganglions lymphatiques ont été inclus (62), dans d'autres les vésicules séminales mais pas les ganglions (63, 64), enfin dans la plupart seule la prostate a été irradiée. L'intérêt thérapeutique de la lymphadénectomie pelvienne associée n'est pas prouvé (65). Des systèmes de repérage par tomодensitométrie, ainsi qu'une meilleure définition des champs, ont permis de diminuer les effets secondaires. Il n'existe au total pas d'étude ayant permis de définir la technique la plus efficace et la plus appropriée (62-65).
- La radiothérapie interstitielle consiste à implanter des grains radioactifs (iode ou or) dans et autour de la prostate. Aucune étude prospective comparative randomisée n'a permis de comparer son efficacité par rapport à l'irradiation externe localisée ; d'autre part, les études associent souvent les deux méthodes. Il n'existe pas d'étude européenne publiée et, au total, les résultats obtenus avec cette méthode semblent limités (65-69).
- La radiothérapie conformationnelle utilise un système de repérage tomographique informatisé en 3 dimensions pour permettre de mieux diriger l'irradiation. Des études pilotes sont en cours, les premiers résultats rapportent une diminution de la morbidité dans les tumeurs T1-T3 (68).

- **Les effets secondaires**

- Précoces : mictions impérieuses 44 % (61) ; diarrhées : de 2 à 44 % (61, 70); réaction cutanée : 16 % (61) ; proctite 4,5 % (70) ;
- Tardifs : proctite : de 2 à 29 % (61, 70-72) ;
troubles urinaires : de 5 à 36 % (60, 61, 70-73) ;
impuissance : de 4 à 50 % (61, 64, 72) ;

sténose urétrale : de 0,3 à 5,2 % (61, 70-72) ;

complications intestinales : de 0,6 à 36 % (60, 70-72).

- **Efficacité de la radiothérapie**

Les études d'observations sont le plus souvent rétrospectives et montrent des taux de survie extrêmement variables. Les résultats tirés de revues structurées de la littérature rapportent une survie spécifique à 10 ans de 70 % environ. Là encore, les patients porteurs de tumeurs intracapsulaires et bien différenciées ont une survie meilleure et un taux de progression moindre que les patients porteurs de tumeurs extracapsulaires et peu différenciées. Les résultats de la radiothérapie externe sont détaillés dans le tableau n° 6 (51, 60, 61, 71, 74-78).

Il n'y a pas d'indication de radiothérapie externe à visée curative chez les patients âgés de plus de 75 ans ou atteints de co-morbidité réduisant leur espérance de vie à 10 ans ou moins (59).

III. LA SURVEILLANCE-TRAITEMENT DIFFERE

Le traitement du cancer est réalisé lors de l'apparition des symptômes.

- **Effets secondaires** : stress lié à l'abstention thérapeutique
- **Efficacité de l'abstention-traitement différé**

Les études d'observation de cette stratégie sont décrites dans le paragraphe IV de ce chapitre. Des revues structurées de la littérature font état d'une survie spécifique à 10 ans de 85 % environ. Cette stratégie semble une option raisonnable pour les tumeurs de petite taille et de faible grade chez les patients ayant une espérance de vie inférieure ou égale à 10 ans. Les taux de progression locale vont de 35 à 70 % et les métastases de 10 à 15 %. Les taux de survie observés lors des différentes séries ayant réalisé la surveillance et le traitement différé sont résumés dans le tableau n° 4 (12-19).

Tableau n° 4 : Histoire naturelle du cancer de la prostate, séries cliniques avec abstention-surveillance du cancer de la prostate

ÉTUDE	POPULATION	NOMBRE D'ANNEES DE SUIVI	NOMBRE DE PERDUS DE VUE	PROGRESSION TUMORALE	MISE EN EVIDENCE DE METASTASES	SURVIE GLOBALE	SURVIE SPECIFIQUE MALADIE
Adolfsson, 1991 (12)	Suède, Hôpital universitaire (n = 167)	4 ans 50 mois (médiane)	11/167 = 6,6 %	5 ans : 77/147 = 52,4 %	10/147 = 6,8 %	5 ans : 118/147 = 80,3 %	5 ans : 142/147 = 96,9 %
Adolfsson, 1992 (14)	Suède, Hôpital universitaire (n = 122)	91 mois (médiane)	absence de données	91 mois : 97/122 = 55 %	17/122 = 13,9 %	7,5 ans : 75/122 = 61,5 %	7,5 ans : 112/122 = 92,6 %
Albertsen, 1995 (17)	États-Unis, Univ Health Center (n = 451)	15,5 ans (moyenne)	absence de données	absence de données	absence de données	15 ans : 40/451 = 9 %	absence de données
Borre, 1997 (19)	Danemark, cohorte rétrospective, (n = 719)	15 ans (médiane)	absence de données	absence de données	absence de données	10 ans : 6 % 5 ans : 24 %	10 ans : 17 % 5 ans : 38 %
Chodak, 1994 (15)	Analyse de 6 études (n = 828)	6 ans (médiane)	absence de données	absence de données	5 ans : 647/828 = 78 % 10 ans : 515/828 = 62 % 29/223 = 13 %	5 ans : 791/819 = 96,6 % 10 ans : 747/819 = 91,2 %	absence de données
Johansson, 1994, (16)	Suède, fondé sur la population (n = 223)	12,5 ans (moyenne)	4/223 = 2 %	123 mois : 76/233 = 34,1 %	29/223 = 13 %	10 ans : 200/223 = 44,4 %	10 ans : 200/223 = 90 %
Johansson, 1997 (18)	Suède, fondé sur la population d'une région (n = 642)	14 ans (moyenne)	absence de données	10 ans : 53,9 % 15 ans : 64,3 % 64,3 %	15 ans : 37/300 (12 %)	10 ans : 26 % 15 ans : 11,8 %	10 ans : 59,6 % 15 ans : 54 %
Whitmore, 1991 (13)	États-Unis Centre anticancéreux (n = 75)	10 ans (moyenne)	absence de données	48/75 = 64 %	absence de données	5 ans : 70/75 = 93 % 10 ans : 60/75 = 80 % 15 ans : 51/75 = 68 % 20 ans : 47/75 = 63 % 25 ans : 46/75 = 61 %	5 ans : 75/75 = 100 % 10 ans : 69/75 = 92 % 15 ans : 64/75 = 85 %

Tableau n° 5 : Résultats du traitement : prostatectomie radicale

ÉTUDE	TYPE DE POPULATION	NOMBRE D'ANNEES DE SUIVI	NOMBRE DE PERDUS DE VUE	GRADE TUMORAL/ STADE	METASTASES	SURVIE GLOBALE	SURVIE SPECIFIQUE
Brendler, 1992 (58)	Hôpitaux des États-Unis (n = 600)	5 ans (actuarielle) en continuation	pas de données	A ou B = 586 C = 14	limité prostate : 1 % limité pièce : 2 % non limité : 30 %	pas de données	pas de données
Fowler, 1995 (51)	États-Unis centre médical (n = 138)	5 ans, 65 mois (médiane)	3/138 = 2,2 %	1 = 19 2 = 85 3 = 29 4 = 5	10/138 = 7 %	110/138 = 79,9 %	131/138 = 95 %
Graversen, 1990 (57)	Hôpitaux des États-Unis (n = 61)	15 ans	12/61 = 20 %	Stade I = 31 Stade II = 30	pas de données	15ans : 13/49 = 27 %	pas de données
Krongrad, 1997 (55)	États-Unis SEER (n = 3626)	pas de données	pas de données	bien différencié : 882 moyennement différencié : 1966 peu différencié : 778	pas de données	pas de données	grade bien et moyennement différencié : de 75 à 90 % (ganglion, extension) grade peu différencié : 60 à 86 %
Morton, 1991 (53)	États-Unis (n = 586)	4 ans (médiane)	26/586 = 4,4 %	A-B = 586	21/586 = 3,5 %	4 ans : 568/586 = 97 %	4 ans : 580/586 = 99 %
Murphy, 1994 (56)	États-Unis Registres des hôpitaux cancer (n = 2122)	3 ans	pas de données	A-B = 1220 C-D = 829	pas de données	pas de données	pas de données
Norberg, 1994 (52)	États-Unis (n = 50)	pas de données	pas de données	Gleason 2-5 : 19 Gleason 6 : 19 Gleason > 7 : 12	pas de données	pas de données	10 ans : Gleason 2-5 : 90 % Gleason 6 : 84 % Gleason <7 : 44 %
Ohuri, 1994 (46)	États-Unis (n = 500)	10 ans	pas de données	T1a = 32 T2a = 96 T1b = 38 T2b = 156 T1c = 43 T2c = 133 T3 = 22	pas de données	pas de données	Survie sans progression : 5 ans = 76 % 10 ans = 73 %
Paulson, 1990 (54)	États-Unis (n = 470)	15 ans	pas de données	T1-2N0M0 = 441	123/441 = 28 %	10 ans : 388/441 = 88 %	absence de données
Walsh, 1994 (23)	États-Unis (n = 955)	10 ans	pas de données	T1a = 49 T2a = 467 T1b = 96 T2b = 256 T1c = 23 T2c = 64	7 %	pas de données	Survie sans progression = 85 %
Zincke, 1994 (45)	États-Unis (n = 3170)	> 5 ans	pas de données	T1 = 227 T2a = 897 T2b ou T2c = 2047	270/3170 = 8 %	10 ans : 75 % 15 ans : 60 %	10 ans : 90 % 15 ans : 82 %

Tableau n° 6 : Résultats du traitement : radiothérapie externe

ÉTUDE	TYPE DE POPULATION	NOMBRE D'ANNEES DE SUIVI	NOMBRE DE PERDUS DE VUE	GRADE TUMORAL/STADE	METASTASES	SURVIE GLOBALE	SURVIE SPECIFIQUE
Arcangeli, 1991 (71)	Italie (n = 199)	60 mois	pas de données	T1-T4	16 % (des T1-2)	5 ans : 76 % (T1-2) 10 ans : 58 % (T1-2)	5 ans : 81 % (T1-2) 10 ans : 73 % (T1-2)
Bagshaw, 1990 (76)	États-Unis (n = 526)	15 ans	pas de données	T1b = 308 T2 = 218	pas de données	5 ans : 443/526 = 84 % 10 ans : 320/526 = 61 % 15 ans : 199/526 = 38 %	5 ans : 469/529 = 89 % 10 ans : 378/526 = 72 % 15 ans : 306/523 = 58 %
Bagshaw, 1994 (74)	États-Unis Université de Stantford (n = 1245)	31,5 années (médiane) = 7,8 ans	pas de données	T1-T4	pas de données	pas de données	15 ans : 647/1245 = 52 %
Davies, 1990 (61)	Royaume-Uni (n = 105)	14 ans	pas de données	T2-T3	pas de données	5ans : 70 % : T2	pas de données
El-Galley, 1995 (60)	Royaume-Uni (n = 191)	40 mois	pas de données	T1-T4	38 %	pas de données	5 ans : 63 % 10 ans : 35 %
Fowler, 1995 (51)	États-Unis, centre médical (n = 138)	5 ans 54,5 mois (médiane)	1/138 = 0,7%	Stade A2-B 1 = 17 2 = 83 3 = 32 4 = 6	17/138 = 9,13 %	10 ans = 24 %	10 ans : 67 %
Hanks, 1994 (75)	États-Unis groupe radiothérapie oncologie (n = 104)	10 ans	pas de données	T1b T2	pas de données	pas de données	10 ans : 86 %
Hanks, 1994 (77)	États-Unis (n = 531)	15 ans	pas de données	T1b = 116 T2 = 415 T1b et T2 = 60 (à 15 ans)	pas de données	5 ans : 409/531 = 77 % 10 ans : 264/531 = 48 % 15 ans: 25/60 = 41 %	pas de données
Perez, 1993 (78)	États-Unis (n = 300)	10 ans	pas de données	T1b = 48 T2 = 252	21/300 = 7 %	5 ans : 247/300 = 82 % 10 ans : 197/300 = 66 %	pas de données

IV. COMPARAISON DES DIFFERENTS TRAITEMENTS

- Il n'existe qu'une étude randomisée publiée comparant la radiothérapie à la prostatectomie radicale (79). Les résultats suggèrent que les résultats de la radiothérapie sont moins bons, toutefois, il existe, dans cette étude, des erreurs méthodologiques importantes limitant sa validité.
- Une seule étude comparative randomisée a été publiée pour l'instant comparant l'abstention thérapeutique et la prostatectomie radicale, ne montrant aucune différence de survie entre les deux groupes (57, 80). Cette étude manquait toutefois de la puissance statistique nécessaire. En conclusion, il n'existe pas actuellement d'étude ayant permis de déterminer la supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Cependant, il existe plusieurs essais randomisés en cours (81) :
 - Essai du MRC (PRO6) ; Royaume-Uni : comparaison de la prostatectomie radicale, de la radiothérapie externe et de l'abstention-surveillance.
 - Étude PIVOT ; États-Unis : comparaison entre la prostatectomie radicale et l'abstention-surveillance (PSA à 100) (82, 83) ;
 - Scandinavian Prostate Cancer Group ; débutée en 1989 : randomisation prostatectomie radicale *versus* abstention-surveillance.
 - Essai scandinave (Danemark et Suède) comparant l'abstention thérapeutique et la radiothérapie externe.
- Actuellement, les seuls résultats disponibles proviennent de modélisations mathématiques. Bien que de tels modèles soient critiqués, ces études sont en faveur, pour les patients de moins de 70 ans porteurs de tumeur moyennement ou peu différenciée, d'un traitement par prostatectomie radicale ou par radiothérapie par rapport à la surveillance-traitement différé (84-86).

Récemment des auteurs (87) ont rapporté les taux de survie par traitement obtenus en sommant les résultats de 58 876 patients porteurs de cancer de prostate et suivis sur les registres SEER. L'analyse des résultats a été réalisée à la fois en intention de traiter et en traitement reçu.

Par l'approche intention de traiter, la survie spécifique des cancers de grade 1 est de 94 % après prostatectomie, de 90 % après radiothérapie, et de 93 % après surveillance et traitement différé ; dans les grade 2, ces chiffres sont de 87 %, 76 % et 77 % respectivement ; dans les grade 3, ils sont de 97 %, 53 % et 45 %. Bien que les résultats analysés en intention de traiter et en traitement reçu soient équivalents pour la radiothérapie et la surveillance-traitement différé, ils diffèrent de manière significative pour la prostatectomie radicale (83 % en intention de traiter *versus* 89 % en traitement reçu).

RÉFÉRENCES

1. Huggins C, Hodges CV.

Studies on prostatic cancer. I : the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.

Cancer Res• 1941; 1: 293-7.

2. Ellis WJ, Lange PH.

Prostate cancer.

Endocrin Metab Clin North Am• 1994; 23: 809-24.

3. Gilliland FD, Key CR.

Male genital cancers.

Cancer• 1995; 75: 295-315.

4. Whitmore WF.

The natural history of prostatic cancer.

Cancer• 1973; 32: 1104-12.

5. Franks LM.

Latent carcinoma of the prostate.

J Pathol Bact• 1954; 68: 603-16.

6. Ware JL.

Prostate cancer progression: implications of histopathology.

Am J Pathol• 1994; 145: 983-93.

7. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA, et al.

Patterns of progression in prostate cancer.

Lancet• 1986; 1: 60-3.

8. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA.

Early detection of prostate cancer.

Hum Pathol• 1992; 23: 211-22.

9. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E.

Probabilities of eventually developing or dying of cancer- United States, 1985.

CA Cancer J Clin 1985; 35: 36-56.

10. Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, Qian J, Bergstralh EJ, Oesterling JE, et al.

The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer.

JAMA• 1996; 275: 288-94.

11. Häggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE.

The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer : critical issues.

J Urol 1997; 158: 12-22.

12. Adolfsson J, Carstensen J.

Natural course of clinically localized prostate adenocarcinoma in men less than 70 years old.
J Urol• 1991; 146: 96-8.

13. Whitmore WF, Warner JA, Thompson IM.

Expectant management of localized prostatic cancer.
Cancer 1991; 67: 1091-6.

14. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T.

Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma.
Br J Urol• 1992; 69: 183-7.

15. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al.

Results of conservative management of clinically localized prostate cancer.
N Engl J Med• 1994; 330: 242-8.

16. Johansson JE.

Expectant management of early stage prostatic cancer : Swedish experience.
J Urol 1994; 152: 1753-6.

17. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J.

Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer.
JAMA• 1995; 274: 626-31.

18. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO.

Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden.
JAMA 1997; 277: 467-71.

19. Borre M, Nerstrom B, Overgaard J.

The natural history of prostate carcinoma based on a Danish population treated with no intent to cure.
Cancer 1997; 80: 917-28.

20. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW.

Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening.
JAMA• 1993; 270: 948-54.

21. Catalona WJ.

Surgical management of prostate cancer. Contemporary results with anatomic radical prostatectomy.
Cancer• 1995; 75: 1903-8.

22. Zimmern PE, Leach GE.

Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer.
Cancer• 1995; 75: 1944-8.

23. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI.

Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy : results at 10 years.

J Urol• 1994; 152: 1831-6.

24. Haab F, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L, Toublanc M.

Perineal versus retropubic radical prostatectomy for T1, T2 prostate cancer.

Br J Urol• 1994; 74: 626-9.

25. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF.

Radical prostatectomy : the pros and cons of the perineal versus retropubic approach.

J Urol• 1992; 147: 888-90.

26. Lerner SE, Fleischmann J, Taub HC, Chamberlin JW, Kahan NZ, Melman A, et al.

Combined laparoscopic pelvic lymph node dissection and modified belt radical perineal prostatectomy for localized prostatic adenocarcinoma.

Urology• 1994; 43: 493-8.

27. Parra RO, Boullier JA, Rauscher JA, Cummings JM.

The value of laparoscopic lymphadenectomy in conjunction with radical perineal or retropubic prostatectomy.

J Urol 1994; 151: 1599-602.

28. Levy DA, Resnick MI.

Laparoscopic pelvic lymphadenectomy and radical perineal prostatectomy : a viable alternative to radical retropubic prostatectomy.

J Urol• 1994; 151: 905-8.

29. Pedersen KV, Herder A.

Radical retropubic prostatectomy for localised prostatic carcinoma : a clinical and pathological study of 201 cases.

Scand J Urol Nephrol 1993; 27: 219-24.

30. Mor Y, Shenfeld O, Leibovich I, Raviv G, Nativ O, Goldwasser B.

Radical retropubic prostatectomy in the treatment of localized prostate cancer : experience with 100 consecutive cases.

Isr J Med Sci• 1995; 31: 129-32.

31. Zincke H, Blute ML, Fallen MJ, Farrow GM.

Radical prostatectomy for stage A adenocarcinoma of the prostate : staging errors and their implications for treatment recommendations and disease outcome.

J Urol• • 1991; 146: 1053-8.

32. Igel TC, Barrett DM, Segura JW, Benson RC, Rife CC.

Perioperative and postoperative complications from bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy.

J Urol 1987; 137: 1189-91.

33. Ritchie AWS, James K, deKernion JB.

Early post-operative morbidity of total prostatectomy.

Br J Urol 1989; 64: 511-5.

34. Stein A, deKernion JB, Smith RB, Dorey F, Patel H.

Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer.

J Urol • 1992; 147: 942-6.

35. Andriole GL, Smith DS, Rao G, Goodnough L, Catalona WJ.

Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy.

J Urol • 1994; 152: 1858-60.

36. Léandri P, Rossignol G, Gautier JR, Ramon J.

Radical retropubic prostatectomy : morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases.

J Urol • 1992; 147: 883-7.

37. Hautman RE, Sauter TW, Wenderoth UK.

Radical retropubic prostatectomy : morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases.

Urology • 1994; 43 Suppl: 47-51.

38. Jonler M, Messing EM, Rhodes PR, Bruskewitz RC.

Sequelae of radical prostatectomy.

Br J Urol • 1994; 74: 352-8.

39. Catalona WJ, Basler JW.

Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy.

J Urol • 1993; 150: 905-7.

40. Huland H, Hammerer P.

Is a prediction of negative margins and continence possible before radical prostatectomy ?

Eur Urol 1995; 27 Suppl 2: 28-31.

41. Ramon J, Rossignol G, Léandri P, Gautier JR.

Morbidity of radical retropubic prostatectomy following previous prostate resection.

J Surg Oncol 1994; 55: 14-9.

42. Myers RP.

Radical retropubic prostatectomy : balance between preserving urinary continence and achievement of negative margins.

Eur Urol • 1995; 27 Suppl 2: 32-3.

43. Agency for Health Care Policy and Research.

Prostate Disease Patient Outcomes Research Team. Final report.

Rockville : *AHCPR* • 1995: 59P.

44. Smith JA, Hernandez AD, Wittwer CJ, Avent JM, Greenwood J, Hammond EH, et al.

Long-term follow-up after radical prostatectomy. Identification of prognostic variables.
J Urol Clin North Am 1991; 18: 473-6.

45. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM, et al.
Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer.
J Urol • 1994; 152: 1850-7.

46. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT.
Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer ?
J Urol • 1994; 152: 1843-9.

47. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F.
The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy.
J Urol • 1994; 152: 1821-5.

48. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF.
Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy ?
J Urol • 1993; 149: 516-8.

49. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB.
Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer : the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C).
J Urol • 1994; 152: 1721-9.

50. Frohmüller HGW, Theiss M.
Long-term results of radical prostatectomy.
Eur Urol • 1995; 27 (Suppl 2): 41-4.

51. Fowler JE, Braswell NT, Pandey P, Seaver L.
Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localized prostate cancer at a Veterans Affairs Medical Center.
J Urol • 1995; 153: 1026-31.

52. Norberg M, Holmberg L, Wheeler T, Magnusson A.
Five-year follow-up after radical prostatectomy for localized prostate cancer. A study of the impact of different tumor variables on progression.
Scand J Urol Nephrol • 1994; 28: 391-9.

53. Morton RA, Steiner MS, Walsh PC.
Cancer control following anatomical radical prostatectomy : an interim report.
J Urol • 1991; 145: 1197-200.

54. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ.

Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma : long-term results.

J Urol• 1990; 144: 1180-4.

55. Krongrad A, Lai H, Lai S.

Survival after radical prostatectomy.

JAMA• 1997; 278: 44-6.

56. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM.

National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy : results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer.

J Urol 1994; 152: 1817-9.

57. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO.

Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up.

Urology 1990; 36: 493-8.

58. Brendler CB, Walsh PC.

The role of radical prostatectomy in the treatment of prostate cancer.

CA Cancer J Clin• 1992; 42: 212-22.

59. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale.

Traitement localisé de la prostate.

In: Recommandations et références médicales. Tome 1. Paris : ANDEM• 1995. p. 125-42.

60. El-Galley RES, Howard GCW, Hawkyard S, Klys H, Kerr GR, Duncan W, et al.

Radical radiotherapy for localized adenocarcinoma of the prostate. A report of 191 cases.

Br J Urol 1995; 75: 38-43.

61. Davies AH, Davis HL, Ramarakha P, Durrant KD, Fellows GJ.

External-beam radiation for carcinoma of the prostate.

Eur Urol• 1990; 18: 117-9.

62. Albuissou E, Allain YM, Rozan R, Giraud B, Bolla M, Brune D, et al.

Prostate cancer treated by radiotherapy : a multivariate study.

Radioth Oncol• 1992; 25: 89-96.

63. Kaplan ID, Prestidge BR, Bagshaw MA, Cox RS.

The importance of local control in the treatment of prostatic cancer.

J Urol• 1992; 147: 917-21.

64. Helgason AR, Fredrikson M, Adolfsson J, Steineck G.

Decreased sexual capacity after external radiation therapy for prostate cancer impairs quality of life.

Int J Radiat Oncol Biol Phys• 1995; 32: 33-9.

65. Syed AMN, Puthawala A, Austin P, Cherlow J, Perley J, Tansey L, et al.

Temporary iridium-192 implant in the management of carcinoma of the prostate.
Cancer• 1992; 69: 2515-24.

66. Khan K, Thompson W, Bush S, Stidley C.

Transperineal percutaneous iridium-192 interstitial template implant of the prostate : results and complications in 321 patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22: 935-9.

67. Holzman M, Carlton CE, Scardino PT.

The frequency and morbidity of local tumor recurrence after definitive radiotherapy for stage C prostate cancer.
J Urol• 1991; 146: 1578-82.

68. Hanks GE, Corn BW, Lee WR, Hunt M, Hanlon A, Schultheiss TE, et al.

External beam irradiation of prostate cancer. Conformal treatment techniques and outcomes for the 1990s.
Cancer• 1995; 75: 1972-7.

69. Kwon ED, Loening SA, Hawtrey CE.

Radical prostatectomy and adjuvant radioactive gold seed placement : results of treatment at 5 and 10 years for clinical stages A2, B1 and B2 cancer of the prostate.
J Urol 1991; 145: 524-31.

70. Greskovich FJ, Zagars GK, Sherman NE, Johnson DE.

Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer : an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy.
J Urol• 1991; 146: 798-802.

71. Arcangeli G, Micheli A, Arcangeli G, Pansadoro V, De Paula F, Giannarelli D, et al.

Definitive radiation therapy for localized prostatic adenocarcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys• 1991; 20: 439-46.

72. Lai PP, Perez CA, Shapiro SJ, Lockett MA.

Carcinoma of the prostate stage B and C : lack of influence of duration of radiotherapy on tumor control and treatment morbidity.
Int J Radiat Oncol Biol Phys• 1990; 19: 561-8.

73. Green N, Treible D, Wallack H.

Prostate cancer : post-irradiation incontinence.
J Urol• 1990; 144: 307-9.

74. Bagshaw MA, Cox RS, Hancock SL.

Control of prostate cancer with radiotherapy : long-term results.
J Urol• 1994; 152: 1781-5.

75. Hanks GE, Hanlon A, Schultheiss T, Corn B, Shipley WU, Lee WR.

Early prostate cancer : the national results of radiation treatment from the patterns of care and radiation therapy oncology group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation.

J Urol• 1994; 152: 1775-80.

76. Bagshaw MA, Cox RS, Ramback JE.

Radiation therapy for localized prostate cancer. Justification by long-term follow-up.
Urol Clin North Am• 1990; 17: 787-802.

77. Hanks GE.

Treatment of early stage prostate cancer : radiotherapy.

In: Important advances in oncology. VT DeVita, S Hellman, SA Rosenberg, editors.. Philadelphia: JB Lippincott 1994: p. 225-39.

78. Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, Zietman AL, Fuks Z, Lee WR.

Localized carcinoma of the prostate (stages T1B, T1C, T2, and T3). Review of management with external beam radiation therapy.
Cancer• 1993; 72: 3156-73.

79. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S.

Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. The Uro-Oncology Research Group.

J Urol 1982; 128: 502-4.

80. Madsen PO, Graversen PH, Gasser TC, Corle DK.

Treatment of localized prostatic cancer. Radical prostatectomy versus placebo. A15-year follow-up.

Scan J Urol Nephrol• 1988; 110: 95-100.

81. Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J.

The diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales.
Winchester: NHS Health Technol Assessment 1997; 1: 53P.

82. Wilt TJ, Braver MK.

The prostate cancer intervention versus observation trial : a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer.

J Urol• 1994; 152: 1910-4.

83. Wilt TJ, Braver MK.

Early intervention or expectant management for prostate cancer. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT): a randomized trial comparing radical prostatectomy with expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer.

Sem Urol• 1995; 13: 130-6.

84. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE.

A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. The Prostate Patient Outcomes Research Team.

JAMA• 1993; 269: 2650-8.

85. Beck JR, Kattan MW, Miles BJ.

A critique of the decision analysis for clinically localized prostate cancer.
J Urol 1994; 152: 1894-9.

86. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG.
Early detection of prostate cancer. Part II : estimating the risks, benefits, and costs.
Ann Intern Med 1997; 126: 468-79.

87. Lu-Yao GL, Yao SL.
Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer.
Lancet• 1997; 349: 906-10.

CHAPITRE 3

MODALITES DE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Chapitre 3

MODALITES DE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

Il n'existe pas de marqueur spécifique du cancer de la prostate à un stade précoce. Le PSA (antigène spécifique de prostate) est un marqueur biologique de la prostate, sa sécrétion est liée à « l'activité » prostatique ; il est augmenté en cas d'adénome prostatique, de prostatite et de cancer de la prostate. Sa valeur seuil normale dépend de la technique de dosage utilisée. Les phosphatases acides prostatiques sont spécifiques du cancer de la prostate mais ne s'élèvent qu'en cas de cancer métastatique.

A. LE PSA ET SES PERFORMANCES

I. RAPPELS BIOLOGIQUES

Le PSA est une glycoprotéine de 28.4 KDa produite par la glande prostatique et joue vraisemblablement un rôle dans le transport du sperme. Le PSA circulant est composé du PSA complexé avec l' $\alpha 1$ antichymotrypsine, avec l'inhibiteur de la C Protease, du PSA libre. En raison de la quantité plus importante de PSA produite par le tissu cancéreux par rapport à la prostate normale et en raison du passage sanguin de cette substance, elle est utilisée dans le diagnostic du cancer de la prostate. Le taux de PSA peut être élevé dans les hypertrophies prostatiques bénignes et les prostatites, cependant la production de PSA étant proportionnelle au poids de la prostate, on a constaté que la production en PSA d'un gramme de tissu prostatique cancéreux produisait une élévation du taux sanguin de 3,5 ng/ml alors que la production en PSA d'un gramme de tissu adénomateux entraîne une élévation du taux sanguin de 0,3 ng/ml (1). Les tumeurs peu différenciées produisent moins de PSA par quantité de volume (2, 3).

Il semble qu'il faille que le cancer de la prostate ait un volume > 1 ml pour qu'il soit responsable d'une élévation significative du PSA sanguin (4).

Le dosage du PSA est réalisé à partir d'un échantillon sanguin. La valeur seuil de 4 ng/ml est le plus souvent utilisée (Hybritech Tandem R, Abbott IMX), cependant, elle peut varier en fonction de la technique de dosage utilisée (5-8).

Il existe une variation physiologique intra-individuelle entre les taux de PSA mesurés à différents intervalles. Pour les patients ayant des taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, le coefficient de variation moyen est de 23,5 % (9).

- **Conditions de réalisation d'un taux de PSA sanguin**

Le PSA sanguin peut être réalisé après un toucher rectal (élévation clinique non significative du PSA) (10, 11), par contre il semble exister une élévation significative du taux sanguin de PSA après biopsie de prostate et chirurgie. Enfin, le taux de PSA sanguin varie de manière significative après l'association d'un toucher rectal (TR) et d'une échographie prostatique endorectale dans une étude (12) et de manière non significative après TR ou un massage prostatique et l'échographie prostatique endorectale (10, 13).

II. METHODES D'EVALUATION

La méthode la plus appropriée pour calculer les performances du PSA est de comparer ses résultats à ceux d'un test de référence (*gold standard*). Le test de référence habituellement retenu est la ponction biopsie de prostate, même si en réalité seul un examen complet de la prostate dans son intégralité à l'aide de coupes rapprochées permettrait de s'assurer de l'absence de cancer.

- **Deux types d'études sont présentes dans la littérature**

- séries de patients chez qui le dosage du PSA est accompagné d'une biopsie en cas de positivité. Ces études conduisent à la seule estimation de la valeur prédictive positive. Il existe de nombreux biais dans la plupart de ces études et plus particulièrement un biais de recrutement, de telle sorte que l'on peut penser que la prévalence du cancer de la prostate est plus élevée dans cette population sélectionnée que dans la population générale. La valeur prédictive positive du dépistage par le PSA risque donc d'être surestimée par rapport à la réalité. Ces études ont été analysées par les agences canadienne, australienne, anglaise, et américaine (14-27). Dans ces documents, les auteurs ont réalisé une analyse critique et attribué un niveau de preuve selon les biais méthodologiques. L'ensemble de ces informations est présenté dans le tableau n° 7.
- des études cas-témoin ont par ailleurs comparé les valeurs de PSA chez les patients atteints de cancer aux valeurs de PSA chez des patients sans maladie (argument évolutif). Dans ces études, des valeurs de sensibilité et de spécificité ont pu être estimées. Trois études ont été identifiées (28-30).

III. RESULTATS

Les résultats des séries de cas sont présentés dans le tableau n° 8 (14-27) et ceux des études cas-témoin dans le tableau n° 9 (28-30) .

Tableau n° 7 : Appréciation qualitative des études sur le PSA

Étude	15 Babaian 1991	14 Babaian 1992	16 Brawer 1992	18 Catalona 1991	17 Catalona 1994	19 Chadwick 1991	20 Gustafsson 1992	21 Mettlin 1991	22 Mettlin 1993	23 Moon 1991	24 Muschenheim 1991	25 Perrin 1991	26 Richie 1993	27 Mettlin 1996
représentatif et généralisable à une population dépistée	B	A	B	C	B	C	A	B	B	B	C	C	B	B
description de la communauté	B	A	B	C	B	C	A	C	B	A	A	C	A	B
critères d'exclusion et d'inclusion spécifiés et appropriés	C	B	B	B	A	C	A	B	B	C	C	C	A	B
gold standard adéquat	B	B	C	C	B	C	C	C	B	C	C	C	B	B
description adéquate des tests	B	B	A	A	B	C	C	A	B	C	A	C	B	B
interprétation en aveugle des tests et du gold standard	B	B	C	C	B	C	A	C	B	C	C	C	B	B
état des sujets éligibles et enrôlés	C	B	C	C	D	A	A	C	C	C	C	C	B	C
calcul approprié de sensibilité et spécificité	C	D	D	C	B	D	D	C	C	D	C	D	B	C
calcul approprié des valeurs prédictives positives et négatives	C	B	D	C	C	D	B	C	B	D	C	D	B	B
utilisation appropriée des tests statistiques	C	B	C	C	C	D	D	B	B	D	D	D	B	B

Légende :

- A : Critère rempli
- B : Critère rempli de manière inadéquate
- C : Critère non rempli
- D : Non applicable

Tableau n° 8 : Performances du PSA - Mettlin, 1993 (22)

ÉTUDE	TYPE DE POPULATION	NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	NOMBRE DE PATIENTS AVEC UN CANCER DE LA PROSTATE	TESTS DIAGNOSTIQUES INITIAUX	TAUX DE PSA	VPP (%)
Babaian, 1991 (15)	clinique urologique (patient symptomatique et biais sélection)	362	37/362 = 10,2 %	écho, TR, PSA	> 4 ng/ml	30/90 = 33 %
Babaian, 1992 (14)	10 sites EU, Canada, population hôpital invité	2 425	88/2425 = 3,6 %	PSA, TR, écho	> 4 ng/ml	59/137 = 43 %
Brawer, 1992 (16)	clinique urologique et public général	1 249	32/1249 = 2,6 %	PSA	> 4 ng/ml	32/187 = 17,1 %
Catalona, 1991 (18)	clinique urologique et public général	1 653	37/1653 = 2,2 %	PSA, TR et écho si PSA élevé	> 4 ng/ml	37/112 = 33 %
Catalona, 1994 (17)	6 centres médicaux et public général	6 630	264/6630 = 4,0 %	PSA, TR	> 4 ng/ml	264/983 = 28 %
Chadwick, 1991 (19)	pratique générale de ville	472	7/472 = 1,5 %	PSA, TR	> 4 ng/ml	7/29 = 24 %
Gustafsson, 1992 (20)	clinique urologique échantillon aléatoire de la population	1 782	65/1782 = 3,6 %	PSA, TR, écho	> 4 ng/ml	52/306 = 17 %
Mettlin, 1991 (21)	Sites aux EU et Canana hôpital public invité	2 425	52/2425 = 2,4 %	PSA, TR, écho	> 4 ng/ml	52/683 = 7,6 %
Mettlin, 1993 (22)	Sites aux EU et Canada hôpital public invité	1 972	33/1972 = 1,7 %	PSA, TR, écho	> 4 ng/ml	49/271 = 18 %
Moon, 1991 (23)	université, administration vétérans clinique urologique et public recruté	414	5/414 = 1,2 %	PSA	> 4 ng/ml	5/10 = 50 %
Muschenheim, 1991 (24)	public général	565	20/265 = 3,5 %	PSA, TR	> 4 ng/ml	15/59 = 25,4 %
Perrin, 1991 (25)	clinique urologique, recrutement durant la pratique	863	3/863 = 0,3 %	PSA	> 4 ng/ml	3/38 = 7,9 %
Richie, 1993 (26)	6 sites universitaires invité	6 630	264/6630 = 4,0 %	PSA, TR	> 4 ng/ml	216/686 = 31 %
Mettlin, 1996 (27)	sites aux Eu, Canada, hôpital public	2999	203/2999 = 6,7 %	PSA, TR, écho	> 4 ng/ml	203/1239 = 16 %

Tableau n° 9 : Performances du PSA obtenues à partir des études cas-témoin

ÉTUDE		SENSIBILITE (%)	SPECIFICITE (%)
Gann, 1995 (28)	366 cas, 1 098 contrôles 10 ans de suivi Valeur seuil équivalente à 4 ng/ml	46	91
Stenman, 1994 (30)	44 cas, 74 contrôles	70	92
	10 ans de suivi	57	97
	Valeur seuil : 2,5 ng/ml Valeur seuil : 4 ng/ml		
Parkes, 1995 (29)	265 cas, 1 055 contrôles 3 ans de suivi Valeur seuil : 4 ng/ml	81	99,5

IV. MESURES DU PSA MODIFIÉ

- **Vélocité du PSA (dosages répétés du PSA) (31-34)**

Cette stratégie est fondée sur le fait que les cancers de prostate entraînent une augmentation rapide du taux de PSA ce qui nécessite de le mesurer régulièrement. Ainsi, si l'augmentation annuelle du taux de PSA dépasse 0,75 ng/ml, la probabilité que cette augmentation soit due à un cancer pourrait être plus importante. Toutefois, il n'existe pas d'étude actuelle montrant la supériorité de cette méthode dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate.

- **Densité du PSA (35-38)**

Cette mesure représente le *ratio* PSA sanguin sur volume de la glande prostatique, le volume prostatique étant mesuré en échographie. Dans la majorité des études, la valeur seuil retenue est de 0,15. L'utilisation de ce *ratio* pourrait améliorer les performances du test PSA ; toutefois, les résultats sont contradictoires.

- **Taux PSA en fonction de l'âge (35, 39-46)**

L'utilisation de taux de PSA en fonction des tranches d'âge pourrait également d'après certains auteurs améliorer les performances du PSA par rapport à l'utilisation d'une valeur seuil unique (amélioration de la spécificité). Si de nombreuses études ont été réalisées, aucune n'a apporté de preuve pour l'instant. D'autres sont en cours.

- **Utilisation du taux de PSA libre**(30, 47, 48)

Le PSA sanguin circule sous deux formes : PSA lié à l'alpha-antichymotrypsine et PSA libre. Le *ratio* PSA complexé sur PSA total serait plus élevé dans les cancers de prostate que dans les adénomes prostatiques. L'utilisation du PSA libre pourrait réduire le nombre de biopsies prostatiques non nécessaires. Toutefois, l'intérêt de l'utilisation du PSA libre en plus du PSA total n'est pas encore démontré. D'autre part, les valeurs seuils optimales n'ont pas encore été définies.

V. MESURES REPETEES DU PSA

Peu d'informations sont disponibles pour les mesures répétées du PSA. Les taux de détection et valeur prédictive positive décroissent de manière significative à partir de la seconde année de la répétition du test. Deux études suggèrent que la répétition des tests augmenterait la probabilité pour qu'une tumeur détectée soit cliniquement localisée (49, 50), cependant une autre étude (33) ne retrouve pas de différence significative sur les taux de tumeurs localisées détectées au cours d'un dosage unique et au cours de dosages répétés.

B. LES AUTRES TESTS ET LEURS PERFORMANCES

I. LE TOUCHER RECTAL

1. Le toucher rectal (TR) a été le premier test utilisé depuis longtemps pour détecter les modifications de consistance du tissu prostatique. Il ne dispense pas d'une confirmation diagnostique par la biopsie. Le toucher rectal permet de détecter seulement les cancers de taille déjà importante. Par ailleurs, la plupart des tumeurs prostatiques sont situées dans des zones non accessibles au toucher rectal. Le toucher rectal est très opérateur dépendant (19-22, 24-26, 51-53).
2. La description et les résultats des principales études réalisées (19-22, 24-27, 51-53) sur l'intérêt du toucher rectal comme outil de dépistage du cancer de la prostate sont synthétisés dans le tableau n° 10. Seules les études estimant la valeur prédictive positive de ce test sont présentées. Comme pour le PSA, ces études présentent un biais de recrutement ce qui surestime vraisemblablement la valeur prédictive.

3. Deux études déjà anciennes ont calculé les caractéristiques du TR (sensibilité spécificité) en utilisant une comparaison par rapport à la biopsie prostatique réalisée à tous les patients quel que soit le résultat du toucher rectal (appréciation possible des faux négatifs).

Chez 300 patients recrutés pour symptômes urinaires obstructifs (non spécifiques) et ayant eu un toucher rectal et une biopsie (quel que soit le résultat du toucher rectal), la spécificité était de 89 % et la sensibilité de 69 % (54). Une autre série (55) de 109 patients recrutés également sur des symptômes urinaires obstructifs a permis de calculer une sensibilité de 69 % et une spécificité de 79 %.

II. L'ECHOGRAPHIE PROSTATIQUE ENDORECTALE

1. L'échographie prostatique endorectale a un rôle durant la réalisation des biopsies prostatiques mais est généralement considérée comme trop invasive, coûteuse et trop imprécise pour servir d'outil de dépistage (20, 21, 51, 56-58).
2. Les différentes études ayant évalué sa valeur prédictive positive sont cependant présentées dans le tableau n° 11 (20, 21, 27, 51, 56-61).

III. PERFORMANCES DE S STRATEGIES COMBINANT LES DIFFERENTS TESTS (PSA, toucher rectal, échographie)

Le travail de l'agence suédoise (62) présente une méta-analyse de six études (16-18, 20, 22, 51) évaluant ces différentes stratégies. Cela a permis de déterminer des fourchettes de valeur prédictive positive et des taux de détection (nombre de cancers détectés) pour chacune des stratégies envisageables. Ces résultats sont présentés dans le tableau n° 12 et peuvent être synthétisés comme suit :

- **PSA positif isolé** : taux de détection : 1,1-3,3 %, valeur prédictive positive : 30,5-43,1 %.
- **Toucher rectal isolé positif** : taux de détection : 1,9-2,4 %, valeur prédictive positive : 21,4-32,5 %.

- **Échographie endorectale isolée positive** : taux de détection : 2,7-3,3 %, valeur prédictive positive : 19,9-23,8 %.
- **Échographie endorectale et toucher rectal positifs** : taux de détection : 1,4-2,1 %, valeur prédictive positive : 27,5-37,6 %.
- **PSA positif et toucher rectal positif** : taux de détection : 0,7-2 %, valeur prédictive positive : 31,0-49,3 %.
- **PSA et échographie endorectale positifs** : taux de détection : 0,4-2,6 %, valeur prédictive positive : 4,2-52,3 %.
- **Toucher rectal positif/échographie endorectale et PSA négatifs** : taux de détection : 0,1-0,2 %, valeur prédictive positive : 1,3-5,5 %.
- **PSA positif, toucher rectal et échographie endorectale négatifs** : taux de détection : 0,2-0,9 %, valeur prédictive positive : 9,1-33,3 %.
- **Toucher rectal, échographie positive/ PSA négatif** : taux de détection : 0,3-0,5 %, valeur prédictive positive : 12,2-14,2 %.
- **PSA et échographie endorectale positifs/ toucher rectal négatif** : taux de détection : 0,4-0,9 %, valeur prédictive positive : 29,8-38,9 %.
- **PSA et toucher rectal positifs/ échographie endorectale négative** : taux de détection : 0,2-0,3 %, valeur prédictive positive : 15,8-54,5 %.
- **PSA, échographie endorectale et toucher rectal positifs** : taux de détection : 0,8-1,8 %, valeur prédictive positive : 53,8-74,1 %.

IV. CARACTÉRISTIQUES DES TUMEURS DÉTECTÉES PAR LE DÉPISTAGE

Les caractéristiques sont résumées dans le tableau n° 13.

Tableau n° 10 : Résultats des études (> 1990) utilisant le toucher rectal dans le dépistage du cancer de la prostate

AUTEUR	TYPE DE POPULATION	NB DE PATIENTS	NB DE CANCERS DETECTES	VALEUR PREDICTIVE POSITIVE
Chadwick, 1991 (19)	Population anglaise	472	1/472 (0,2 %)	1/13 (8 %)
Drago, 1992 (51)	Clinique urologique	1 940	39/1 940 (2 %)	39/147 (27 %)
Frohmlüller, 1991 (52)	Programme gouvernemental dépistage allemand	1 341 833	0,12 %	7 %
Mettlin, 1991 (21)	10 centres US/Canada, hôpital	2 425	33/2 425 (1,4 %)	33/118 (28 %)
Gustafsson, 1992 (20)	Population suédoise	1 788	42/1 782 (2,4 %)	42/195 (22 %)
Mettlin, 1993 (22)	10 centres US/Canada, hôpital sur invitation	1 972	38/1 972 (19 %)	38/117 (32 %)
Muschenheim, 1991 (24)	Invitation au dépistage	565	16/565 (2,8 %)	16/37 (43 %)
Pedersen, 1990 (53)	Population suédoise	1 163	13/1 163 (1,1 %)	13/44 (30 %)
Perrin, 1991 (25)	France patient asymptomatique. Bilan de santé	863	1,8 %	3/11 (27 %)
Richie, 1993 (26)	Clinique urologique, public	6 630	146/6 630 (2 %)	146/683 (21 %)
Mettlin, 1996 (27)	10 centres US/Canada, hôpital sur invitation	2999	203/2 999 (6,7 %)	203/435 (46 %)

C. LES MODALITES DE CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

La biopsie prostatique est habituellement considérée comme étant la référence en matière de confirmation du diagnostic, malgré les limites précisées plus haut. La biopsie prostatique semble être plus performante que la cytoaspiration (63-65).

Sur le plan technique, les biopsies systématiques en sextant échoguidées seraient préférables aux biopsies orientées par le toucher rectal ou par la découverte d'une anomalie échographique (66-70).

Ce geste n'est pas dénué d'effets secondaires (63-66, 68, 69, 71, 72) :

- les complications infectieuses postbiopsiques ont été réduites par l'utilisation de l'antibioprophylaxie. Elles varient de 0,70 % à 13,5 % des cas. Cependant la plupart des études ont été publiées aux États-Unis ce qui rend leur généralisation difficile.
- Les complications hémorragiques : il peut s'agir de saignements majeurs (nécessitant un décaillotage vésical, une hospitalisation ou une transfusion) (entre 1 et 2 %) ou d'hématuries mineures (13,5 %) ou d'hémospémies (5 %).

La véritable confirmation diagnostique se fait avec l'analyse de la pièce prostatique dans son intégralité. Toutefois ceci n'est possible qu'au décours des prostatectomies radicales en réalisant une analyse totale de la prostate sur des coupes rapprochées.

D. RESULTATS DES TESTS EN SITUATION DE DEPISTAGE : ETUDES RANDOMISEES, RESULTATS PRELIMINAIRES, META-ANALYSE

- 1- En Finlande (73), au cours d'une étude randomisée chez 600 patients lors de dépistage réalisé à l'aide du dosage du PSA sanguin (seuil = 4 ng/ml), le taux de détection a été de 2,6 % et la valeur prédictive positive de 24 %.

Les résultats des études pilotes réalisées dans le cadre de l'essai randomisé européen (74-76) ont montré des valeurs prédictives positives de 11 % et 27 % pour le PSA seul.

Ces résultats indiquent que la prévalence du cancer de la prostate est très variable dans les populations étudiées. D'autre part si l'on se reporte à la prévalence obtenue sur les séries

autopsiques, tableau n° 3 (prévalence variant de 12 à 43 % en fonction de l'âge), le taux de détection de 2,6 % reflète une performance médiocre du PSA.

- 2- Une méta-analyse récente (77) a évalué le pourcentage de cancers de la prostate découverts de manière incidente dans les études de dépistage publiées ayant utilisé le TR et le PSA : ces cancers « incidentaux » pourraient représenter plus d'un quart des cancers apparemment détectés grâce au toucher rectal et un quart environ des cancers apparemment détectés par le dosage du PSA. Ces cancers incidentaux dont la valeur clinique est incertaine contribuent à surestimer la véritable valeur d'information liée à l'utilisation du PSA et du toucher rectal dans le dépistage.

E. CONCLUSIONS

Le dosage du PSA sanguin permet d'identifier une anomalie biologique en faveur de l'existence d'un cancer de la prostate. Cependant, en routine, existent des problèmes de variabilité de résultat selon les méthodes utilisées (valeur seuil). De plus, les performances de ce test (valeur prédictive) en situation de dépistage systématique restent mal connues.

La stratégie la plus performante pourrait consister à combiner le PSA et le toucher rectal et à faire une biopsie lorsque l'un des deux est positif. Cependant, la stratégie optimale reste à définir en prenant en compte également des critères organisationnels et économiques.

Tableau n° 11 : Résultats des études utilisant les ultrasons transrectaux pour le dépistage du cancer de la prostate

AUTEUR	TYPE DE POPULATION	NB. PATIENTS	NB. CANCERS DETECTES	VALEUR PREDICTIVE POSITIVE
Coffield, 1992 (59)	pas de cancer de la prostate après autopsie ; tous les TR non suspects pendant 1 an	63	19/63 (30 %)	6/33 (18 %)
Drago, 1992 (51)	maladie de prostate non connue en urologie. Pas véritable population de dépistage	1 940	70/1 940 (3,6 %)	70/352 (20 %)
Gustafsson, 1992 (20)	dépistage randomisé de la population suédoise	2 400 1 780	58/1 780 (3,3 %)	34/244 (14 %) 58/244 (24 %)
Hammerer, 1992 (56)	urologie, tous cancers à d'autres sites, pas de symptômes prostatiques	73	17/73 (23 %)	13/30 (43 %)
Mettlin, 1991 (21)	invitation au dépistage	2 425	44/2 425 (1,8 %)	44/290 (15 %)
Norming, 1991 (60)	dépistage dans la population suédoise	1 788	62/1 788 (3,5 %)	56/246 (23 %)
Palken, 1991 (61)	population urologique invitée	315	14/315 (4,4 %)	14/52 (27 %)
Simak, 1993 (58)	population urologique prospective, patients consécutifs avec TR non suspect	288	14/288 (4,9 %)	14/32 (44 %)
Terris, 1991 (57)	préopératoire au cours des cysto-prostatectomies pour cancer de vessie	51	15/51 (29 %)	53 %
Mettlin, 1996 (27)	invitation au dépistage	2 999	203/2 999 (6,7 %)	203/879 (23 %)

Tableau n° 12 : Valeur prédictive positive des différents tests et combinaison de test et méta-analyse des résultats de six études

REFERENCES														
	Gustafsson, 1992 (20) n = 1782		Mettlin, 1993 (22) n = 1972		Drago, 1992 (51) n = 1940		Catalona, 1991 (18) n = 1653		Brawer , 1992 (16) n = 1249		Catalona, 1994 (17) n = 6630		Total n = 15226	
	TD %	VPP %	TD %	VPP %	TD %	VPP %	TD %	VPP %	TD %	VPP %	TD %	VPP %	TD %	VPP %
TR+	2,4	21,5	1,9	32,5	1,9	25,2	-	-	-	-	2,2	21,4	2,1	23,0
EEP+	3,3	23,8	2,7	21,7	3,6	19,9	-	-	-	-	-	-	3,2	21,5
PSA+	2,9	37,7	-	-	3,0	43,1	1,1	29,5	2,6	30,5	3,3	31,5	2,8	33,5
EER+/TR+	2,1	37,6	-	-	1,5	32,6	-	-	-	-	1,4	27,5	1,6	30,3
PSA-/TR+	2,0	49,3	-	-	1,3	47,3	0,7	31,0	-	-	1,5	48,5	1,4	46,7
PSA+/EER+	2,6	52,3	-	-	2,2	4,2	0,4	28,0	-	-	1,8	39,3	1,7	39,8
TR+/EER-/PSA-	0,1	1,3	0,1	4,5	-	-	-	-	-	-	0,2	6,9	0,2	5,5
EER+/TR-/PSA-	0,3	5,6	0,5	7,6	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	6,6
PSA+/TR-/EER-	0,2	9,0	-	--	0,2	33,3	0,3	20,0	-	-	0,9	20,7	0,6	19,8
TR+/EER+/PSA-	0,3	12,2	0,5	18,0	-	-	-	-	-	-	0,5	13,8	0,5	14,2
PSA+/EER+/TR-	0,8	38,9	0,7	32,6	1,1	32,3	-	-	0,4	13,1	0,9	29,8	0,8	29,8
PSA+/TR+/EER-	0,2	15,8	0,3	54,5	0,3	25,0	-	-	-	-	0,4	41,3	0,3	35,4
PSA+/TR+/EER+	1,8	61,5	1,0	74,1	1,1	60,0	0,8	56,0	0,6	53,8	1,0	54,7	1,0	59,0

Tableau n° 13 : Caractéristiques des tumeurs détectées par dépistage

AUTEUR	TUMEUR (TAILLE ET/OU VOLUME)	GRADE DE LA TUMEUR	STADE CLINIQUE	NB. TUMEURS LOCALISEES
Babaian, 1991 (15)	pas de données	pas de données	A = 4 ; B = 19 C = 9 ; D = 5	23/37 = 62 %
Brawer, 1992 (16)	pas de données	pas de données	NP = 8 B = 22 C = 2 D2 = 0	pas de données
Catalona, 1991 (18)	pas de données	pas de données	pas de données	36/37 = 94 %
Catalona., 1994 (17)	pas de données	pas de données	A1 = 2 ; A2 = 13 B1 = 29 ; B2 = 70 C1 = 29 ; C2 = 13 D1 = 4	114/160 = 71,3 %
Gustafsson, 1992 (20)	< 1,5 cm = 22 > 1,5 cm = 18	Grade 1 = 20 Grade 2 = 39 Grade 3 = 6	< T2A = 22 T2B = 18 T3 = 25	40/65 = 61,5 %
Mettlin, 1991 (21)	< 1,0 cm = 10 > 1,0 cm = 30 Inconnu = 17	Score de Gleason 4 = 18 7 = 5 5 = 19 8 = 3 6 = 6 9 = 5 Inconnu = 5	A1 = 1 ; A2 = 12 B1 = 26 ; B2 = 7 C1 = 3 ; C2 = 1 D1 = 1 Inconnu = 6	46/57 = 80,7 %
Mettlin, 1993 (22)	A1 (< 0,2 cm ³ & < 7 mm) A2 (grade du score de Gleason)	pas de données	A2 = 6 ; B1 = 15 B2 = 2 ; D1 = 1	pas de données
Mettlin, 1996 (27)	pas de données	Score de Gleason 4 ou 5 : 68,5 % 2 ou 3 : 1 % 6 : 15,2 % 7 : 10,2 % 8-10 : 5,1 %	A1 = 32 ; A2 = 36 B1 = 71 ; B2 = 37 C1 = 5 ; C2 = 3 D1 = 5 ; D2 = 2	69/121 = 57 %

RÉFÉRENCES

1. Oesterling JE.

Prostate specific antigen : a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate.

J Urol • 1991; 145: 907-23.

2. Partin AW, Ballentine Carter H, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al.

Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer : influence of tumor differentiation tumor volume and benign hyperplasia.

J Urol 1990; 143: 747-52.

3. Partin AW, Yoo J, Ballentine Carter H, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al.

The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer.

J Urol • 1993; 150: 110-4.

4. Brawn PN, Speighst VO, Kuhl D, Riggs M, Spiekerman AM, McCord RG, et al.

Prostate specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign, whole prostates.

Cancer • 1991; 68: 1592-99.

5. Vessella RL, Lange PH.

Issues in the assessment of PSA immunoassays.

Urol Clin North Am 1993; 20: 607-19.

6. Graves HCB, Wehner N, Stamey TA.

Comparison of a polyclonal and monoclonal immunoassay for PSA : need for an international antigen standard.

J Urol 1990; 144: 1516-22.

7. Terris MK, Stamey TA.

Utilization of polyclonal serum prostate specific antigen levels in screening for prostate cancer. A comparison with corresponding monoclonal values.

Br J Urol • 1994; 73: 61-4.

8. Hudson LA.

Prostate specific antigen and the clinician.

Adv Urol • 1993; 6: 157-87.

9. Prestigiacomo AF, Stamey TA.

Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4,0 to 10,0 ng/ml range in male volunteers.

J Urol • 1996; 155: 1977-80.

10. Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, et al.

Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels.

J Urol 1992; 147: 810-4.

11. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, et al.

The effect of digital rectal examination on prostate specific antigen levels.

JAMA 1992; 267: 2227-8.

12. Klomp MLF, Hendriks AJM, Keyzer JJ.

The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA).

Br J Urol 1994; 73: 71-4.

13. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ.

Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration.

Urology 1993; 42: 276-82.

14. Babaian RJ, Mettlin C, Kane R, Murphy GP, Lee F, Drago JR, et al.

The relationship of prostate specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project.

Cancer 1992; 69: 1195-200.

15. Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, Von Eschenbach AC, Ramirez EI.

Early detection program for prostate cancer : results and identification of high-risk patient population.

Urology 1991; 37: 193-7.

16. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH.

Screening for prostate carcinoma with prostate specific antigen.

J Urol 1992; 147: 841-5.

17. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al.

Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6 630 men.

J Urol 1994; 151: 1283-90.

18. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al.

Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer.

N Engl J Med 1991; 324: 1156-61.

19. Chadwick DJ, Kemple T, Astley JP, MacIver AG, Gillatt DA, Abrams P, et al.

Pilot study of screening for prostate cancer in general practice.

Lancet 1991; 338: 613-6.

20. Gustafsson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, et al.

Diagnostic methods in the detection of prostate cancer : a study of a randomly selected population of 2 400 men.

J Urol 1992; 148: 1827-31.

21. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP.

The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2 425 men.

Cancer 1991; 67: 2949-58.

22. Mettlin C, Murphy GP, Ray P, Shanberg A, Toi A, Chesley A, et al.

American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Results from multiple examinations using transrectal ultrasound, digital rectal examination, and prostate specific antigen.

Cancer 1993; 71(Suppl): 891-8.

23. Moon TD, Clejan S.

Prostate cancer screening in younger men : prostate specific antigen and public awareness.

Urology 1991; 38: 216-9.

24. Muschenheim F, Omarbasha B, Kardjian PM, Mondou EN.

Screening for carcinoma of the prostate with prostate specific antigen.

Ann Clin Lab Sci 1991; 21: 371-80.

25. Perrin P, Maquet JH, Bringeon G, Devonec M.

Screening for prostate cancer. Comparison of transrectal ultrasound, prostate specific antigen and rectal examination.

Br J Urol 1991; 68: 263-5.

26. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al.

Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate specific antigen and digital rectal examination.

Urology 1993; 42: 365-74.

27. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, et al.

The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. The Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project.

Cancer 1996; 77: 150-9.

28. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ.

A prospective evaluation of plasma prostate specific antigen for detection of prostatic cancer.

JAMA 1995; 273: 289-94.

29. Parkes C, Wald NJ, Murphy P, George L, Watt HC, Kirby R, et al.

Prospective observational study to assess value of prostate specific antigen as screening test for prostate cancer.

BMJ 1995; 311: 1340-3.

30. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J, et al.

Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha1 antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer.

Lancet 1994; 344: 1594-8.

31. Carter B, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al.

Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease.

JAMA 1992; 267: 2215-20.

32. Carter HB, Pearson JD.

PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept.

Urol Clin North Am 1993; 20: 665-70.

33. Smith DS, Catalona WJ.

The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening.

J Urol 1994; 152: 1732-6.

34. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ.

Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies.

J Urol 1996; 156: 428-31.

35. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH.

The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older.

J Urol • 1995; 153: 1160-3.

36. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al.

Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer : receiver operating characteristic curves.

J Urol • 1994; 152: 2031-6.

37. Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ.

The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma.

J Urol • 1993; 150: 369-73.

38. Meshref AW, Bazinet M, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, et al.

Role of prostate specific antigen density after applying age-specific prostate specific antigen reference ranges.

Urology 1995; 45: 972-9.

39. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM.

Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation.

Urol Clin North Am • 1993; 20: 671-80.

40. Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers ACN, Hehir M.

Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate.

Br J Urol• 1993; 71: 445-50.

41. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB.

Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma.

J Urol 1993; 150: 1837-9.

42. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, et al.

Characteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project.

J Urol• 1994; 152: 1737-40.

43. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, et al.

Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer : receiver operating characteristic curves.

J Urol 1994; 152: 2037-42.

44. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW, et al.

Age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in black men.

N Engl J Med• 1996; 335: 304-10.

45. Partin AW, Criley SR, Subong ENP, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE, et al.

Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer : a pathological analysis.

J Urol• 1996; 155: 1336-9.

46. El-Galley RES, Petros JA, Sanders WH, Keane TE, Galloway NTM, Cooner WH, et al.

Normal range prostate specific antigen versus age-specific prostate specific antigen in screening prostate adenocarcinoma.

Urology• 1995; 46: 200-4.

47. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al.

Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening.

JAMA• 1995; 274: 1214-20.

48. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schröder FH.

Free and total prostate specific antigen in a screened population.

Br J Urol• 1997; 79: 756-62.

49. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW.

Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen-based screening.

JAMA 1993; 270: 948-54.

50. Brawer MK, Beatie J, Wener MH, Vessella RL, Preston SD, Lange PH.

Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. Results of the second year.

J Urol• 1993; 150: 106-9.

51. Drago DR, York JP.

Prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasound in predicting the probability of cancer.

J Surg Oncol 1992; 49: 172-5.

52. Frohmüller H.

Screening for prostatic cancer. The German experience.

Acta Oncol 1991; 30: 269-72.

53. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, Löfman O, Berglund K.

Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population.

BMJ 1990; 300: 1041-4.

54. Guinan P, Bush I, Ray V, Vieth R, Rao R, Bhatti R.

The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma.

N Engl J Med 1980; 303: 499-503.

55. Naito S, Kimiya K, Hasegawa Y, Kumazawa J.

Digital examination and transrectal ultrasonography in the diagnosis of prostatic cancer.

Eur Urol 1988; 14: 356-9.

56. Hammerer P, Loy V, Dieringer J, Huland H.

Prostate cancer in nonurological patients with normal prostates in digital rectal examination.

J Urol 1992; 147: 833-6.

57. Terris MK, Stamey TA.

Determination of prostate volume by transrectal ultrasound.

J Urol 1991; 145: 984-7.

58. Simak R, Eisenmenger M, Hainz A, Kratzik C, Marberger M.

Is transrectal ultrasonography needed to rule out prostatic cancer with normal findings at digital rectal examination and normal serum prostate specific antigen ?

Eur Urol 1993; 24: 474-8.

59. Coffield KS, Speights VO, Brawn PN, Riggs MW.

Ultrasound detection of prostate cancer in postmortem specimens with histological correlation.

J Urol 1992; 147: 822-6.

60. Norming U, Gustafsson O, Nyman CR, Almgard LE, Fredriksson A, Gustafsson G, et al.

Digital rectal examination versus transrectal ultrasound in detection of prostate cancer.

Preliminary results from a study of randomly selected population.

Acta Oncol 1991; 30: 277-9.

61. Palken M, Cobb OE, Simons CE, Warren BH, Aldape HC.

Prostate cancer. Comparison of digital rectal examination and transrectal ultrasound for screening.

J Urol• 1991; 145: 86-92.

62. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.

Mass screening for prostate cancer.

Int J Cancer 1996; 9 Suppl: 1-72.

63. Narayan P, Jajodia P, Stein R, Tanagho EA.

A comparison of fine needle aspiration and core biopsy in diagnosis and preoperative grading of prostate cancer.

J Urol 1989; 141: 560-3.

64. Ragde H, Aldape HC, Bagley CM.

Ultrasound-guided prostate biopsy : biopsy gun superior to aspiration.

Urology 1988; 32: 503-6.

65. Waisman J, Adolfsson J, Löwhagen T, Skoog L.

Comparison of transrectal prostate digital aspiration and ultrasound-guided cone biopsies in 99 men.

Urology• 1991; 37: 301-7.

66. Slonim SM, Cuttino JT, Johnson CJ, Yankaskas BC, Smith JJ, Silverman ML, et al.

Diagnosis of prostatic carcinoma: value of random transrectal sonographically guided biopsies.

AJR Am J Roentgenol• 1993; 161: 1003-6.

67. Garber SJ, Goldenberg SL, Cooperberg PL, Wong AD, Bilby JH, Mathieson JR.

Systematic transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate.

Can Assoc Radiol J• 1994; 45: 387-90.

68. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA.

Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.

J Urol• 1989; 142: 71-5.

69. Olson MC, Posniak HV, Fisher SG, Flisak ME, Salomon CG, Flanigan RC, et al.

Directed and random biopsies of the prostate : indications based on combined results of transrectal sonography and prostate specific antigen density determinations.

AJR Am J Roentgenol• 1994; 163: 1407-11.

70. Dyke CH, Toi A, Sweet JM.

Value of random US-guided transrectal prostate biopsy.

Radiology• 1990; 176: 345-9.

71. Hammerer P, Huland H.

Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation.

J Urol 1994; 151: 99-102.

72. Rifkin MD, Alexander AA, Pisarchick J, Matteucci T.

Palpable masses in the prostate : superior accuracy of US-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy.

Radiology• 1991; 179: 41-2.

73. Auvinen A, Tammela T, Stenman UH, Uusi-Erkkilä I, Leinonen J, Schröder FH, et al.
Screening for prostate cancer using serum prostate specific antigen : a randomised, population-based pilot study in Finland.

Br J Cancer 1996; 74: 568-72.

74. Schröder FH, Damhuis RAM, Kirkels WJ, de Koning HJ, Kranse R, Nus HGT, et al.
European randomized study of screening for prostate cancer- The Rotterdam pilot studies.

Int J Cancer 1996; 65: 145-51.

75. Schröder FH, Denis LJ, Kirkels W, de Koning HJ, Standaert B.

European randomized study of screening for prostate cancer. Progress report of Antwerp and Rotterdam pilot studies.

Cancer• 1995; 76: 129-34.

76. Rietbergen JBW, Kranse R, Kirkels WJ, de Koning HJ, Schröder FH.

Evaluation of prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer : improving the efficiency of early detection.

Br J Urol 1997; 79 (Suppl2): 57-63.

77. McNaughton Collins M, Ransohoff DF, Barry MJ.

Early detection of prostate cancer. Serendipity strikes again.

JAMA• 1997; 278: 1516-9.

CHAPITRE 4

LA MESURE DU BENEFICE DU DEPISTAGE

Chapitre 4

LA MESURE DU BÉNÉFICE DU DÉPISTAGE

Les points développés précédemment font discuter l'opportunité d'un programme national de dépistage du cancer de la prostate par PSA.

En effet :

- Si la fréquence de ce cancer est importante, son impact en terme de mortalité spécifique l'est moins.
- Les stratégies de dépistage restent encore mal définies et leur résultat estimé avec une précision encore insuffisante.
- Enfin, les traitements disponibles font encore l'objet de discussions quant à leur efficacité.

En ce qui concerne l'évaluation du bénéfice d'un tel dépistage, deux types d'études sont classiquement nécessaires : les études contrôlées randomisées et les études cas-témoins. Pour les premières, la méthode consiste à répartir, par tirage au sort, une population en bonne santé apparente en deux groupes, l'un soumis au dépistage, l'autre non (groupe témoin). Il s'agit ensuite de mesurer le bénéfice du dépistage en matière notamment de mortalité spécifique ou de confort de vie.

Aucune étude de ce type n'a été retrouvée dans la littérature, ni d'études cas-témoins.

Les seules données disponibles proviennent de modèles théoriques.

A. ÉTUDES DE MODELISATION

Quelques études ont modélisé, le plus souvent dans un modèle de Markov, les différentes probabilités publiées, afin d'évaluer les effets d'un dépistage du cancer de la prostate, en tenant compte des effets secondaires des traitements. La dimension médico-économique a souvent été intégrée (1-4). L'étude la plus récente a montré que dans l'état actuel des connaissances et selon les hypothèses les plus favorables l'association d'un dépistage constitué d'un seul toucher rectal et d'un taux de PSA (seuil 4 ng/ml) augmenterait

l'espérance de vie d'un homme de 50 à 69 ans de deux semaines à un coût marginal raisonnable. Chez un homme de plus de 69 ans, le bénéfice ne serait que de quelques jours.

B. ESSAIS EN COURS

Deux essais randomisés sont en cours actuellement afin de mesurer le bénéfice d'un tel dépistage :

- essai européen ;
- essai PLOC (Prostate, Lung, Ovarian, Colorectal) : sous la direction du National Cancer Institute (États-Unis).

- **Essai européen**

Établi par le Programme du Cancer Européen en 1991 avec deux études pilotes à Rotterdam et à Anvers, cet essai enrôlera approximativement 50 000 participants pour lesquels l'attribution d'un dépistage sera randomisé. L'essai est conduit dans différents pays européens. La valeur seuil pour le PSA est de 4 ng/ml, et un intervalle de 3 à 4 ans entre les différents dépistages est prévu. La durée de l'essai est de 10 ans. Le dépistage se fait à l'aide du PSA, du toucher rectal et de l'échographie. Les premiers résultats indiquent que seuls 26 % des sujets invités acceptent d'être randomisés. Récemment, la valeur seuil du taux de PSA a été abaissée à 3 ng/ml (5-9).

- **Essai américain**

Le principal problème est que les traitements sont laissés au libre choix du clinicien ; ainsi, sauf s'il sont très bien documentés, il sera difficile d'interpréter les résultats. Le dépistage utilise le PSA et le toucher rectal tous les ans pendant 3 ans. Un recrutement de 74 000 hommes est prévu. La durée de l'essai est de 10 ans (10, 11).

Enfin, pour pouvoir comparer les différents résultats obtenus lors de ces études, il existe une nécessité de « normaliser » les critères de jugement et données étudiées (12).

C. PREFERENCES DES PATIENTS ET INFORMATION DES PATIENTS

La complexité des questions posées par le dépistage du cancer de la prostate rend nécessaire l'information du patient ainsi que la prise en compte de ses préférences. Si peu d'études ont été publiées jusqu'à présent, les problèmes rencontrés par les essais randomisés en cours ont montré que cet aspect du problème est particulièrement important.

Nous avons effectué une recherche documentaire sur les 5 dernières années. Même si les articles ne sont pas dans l'ensemble des articles de qualité, il nous a semblé nécessaire de les analyser et de rapporter les principaux résultats.

Une étude randomisée (13) chez 205 patients aux États-Unis a montré que le consentement informé diminuait l'intérêt du patient de manière significative pour le dépistage du cancer de la prostate par le PSA. Les antécédents familiaux de cancer accroissent cet intérêt, alors que l'âge avancé le décroît.

Une étude comparative aux États-Unis (14) a montré que les préférences du patient pour le dépistage du cancer de la prostate et le traitement de ce cancer étaient influencées par la connaissance des incertitudes médicales : les patients les mieux informés préféraient l'abstention thérapeutique.

Concernant les préférences de traitement dans les cancers localisés, les personnes âgées choisissent d'avantage la surveillance et le traitement différé (15, 16).

Des études ont intégré l'avis du couple dans l'expression des préférences concernant le dépistage du cancer de la prostate (17, 18). Les patients ont moins souvent choisi l'option dépistage par rapport à leur épouse après information concernant les incertitudes. Le « rôle malade » entraînait une passivité dans le choix des traitements comparé au « rôle accompagnant ».

Le niveau d'information des patients concernant le PSA au cours du dépistage, les risques liés au cancer de la prostate, l'évolutivité de la maladie, ses différents traitements montrent une méconnaissance de ces aspects (19, 20).

D. CONCLUSIONS

Le bénéfice d'un dépistage de masse du cancer de la prostate n'est pas établi en 1997 étant donné l'insuffisance de preuves pour le démontrer (validation des critères de Wilson et Jungner).

Cependant, des essais sont en cours (États-Unis, Canada, Europe), utilisant des stratégies de dépistage différentes. Ces essais, s'ils n'apportent pas encore de résultats définitifs, illustrent l'importance des facteurs non planifiables que sont les difficultés de recrutement et les contaminations entre groupes face à ce dépistage randomisé. En 1997, les données de la littérature semblent montrer qu'une information objective des bénéfices et des effets indésirables potentiels du dépistage et du traitement du cancer de la prostate oriente la préférence des patients soit vers une non-adhésion soit vers une impossibilité à prendre la décision, alors que l'entourage y est plus favorable. L'acceptabilité des tests semble également liée aux incertitudes entourant le dépistage plus qu'à leur aspect technique.

RÉFÉRENCES

1. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE.

A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. The Prostate Patient Outcomes Research Team.
JAMA• 1993; 269: 2650-8.

2. Beck JR, Kattan MW, Miles BJ.

A critique of the decision analysis for clinically localized prostate cancer.
J Urol 1994; 152: 1894-9.

3. Mold JW, Holtgrave DR, Bissoni RS, Marley DS, Wright RA, Spann SJ.

The evaluation and treatment of men with asymptomatic prostate nodules in primary care : a decision analysis.
J Fam Pract 1992; 34: 561-8.

4. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG.

Early detection of prostate cancer. Part II : estimating the risks, benefits, and costs.
Ann Intern Med 1997; 126: 468-79.

5. Schröder FH.

Screening, early detection, and treatment of prostate cancer : an european view.
Urology• 1995; 46: 62-70.

6. Schröder FH, Damhuis RAM, Kirkels WJ, de Koning HJ, Kranse R, Nus HGT, Blijenberg BG.

European randomized study of screening for prostate cancer - The Rotterdam pilot studies.
Int J Cancer 1996; 65: 145-51.

7. Schröder FH, Denis LJ, Kirkels W, de Koning HJ, Standaert B.

European randomized study of screening for prostate cancer. Progress report of Antwerp and Rotterdam pilot studies.
Cancer 1995; 76: 129-34.

8. Schröder FH, Bangma CH.

The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).
Br J Urol 1997; 79: 68-71.

9. Rietbergen JBW, Kranse R, Kirkels WJ, de Koning HJ, Schröder FH.

Evaluation of prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer : improving the efficiency of early detection.
Br J Urol 1997; 79 (suppl2): 57-63.

10. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Cornett JE.

Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the national cancer institute.
J Urol 1994; 152: 1905-9.

11. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Hayes RB, Cornett JE.

The prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial of the national cancer institute
Cancer 1995; 75 (suppl): 1869-73.

12. Auvinen A, Rietbergen JBW, Denis LJ, Schröder FH, Prorok PC.

Prospective evaluation plan for randomised trials of prostate cancer screening. The International Prostate Cancer Screening Trial Evaluation Group.
J Med Screen 1996; 3: 97-104.

13. Wolf AMD, Nasser JF, Wolf AM, Schorling JB.

The impact of informed consent on patient interest in prostate specific antigen screening.
Arch Intern Med 1996; 156: 1333-6.

14. Flood AB, Wennberg JE, Nease RF, Fowler FJ, Ding J, Hynes LM.

The importance of patient preference in the decision to screen for prostate cancer. Members of the Prostate Patient Outcomes Research Team.
J Gen Intern Med 1996; 11: 342-9.

15. Mazur DJ, Hickam DH.

Patient preferences for management of localized prostate cancer.
West J Med 1996; 165: 26-30.

16. Mazur DJ, Merz JF.

How older patients treatment, preferences are influenced by disclosures about therapeutic uncertainty : surgery versus expectant management for localized prostate cancer.
J Am Geriatr Soc 1996; 44: 934-7.

17. Volk RJ, Cantor SB, Spann SJ, Cass AR, Cardenas MP, Warren MM.

Preferences of husbands and wives for prostate cancer screening.
Arch Fam Med 1997; 6: 72-6.

18. Stiggelbout AM, Kiebert GM.

A role for the sick role. Patient preferences regarding information and participation in clinical decision-making.
Can Med Assoc J 1997; 157: 383-9.

19. Diefenbach PN, Ganz PA, Pawlow AJ, Guthrie D.

Screening by the prostate specific antigen test : what do the patients know?
J Cancer Educ 1996; 11: 39-44.

20. Ward JE, Hughes AM, Hirst GHL, Winchester L.

Men's estimates of prostate cancer risk and self-reported rates of screening.
Med J Aust 1997; 167: 250-3.

CHAPITRE 5

ÉVALUATION ECONOMIQUE DU DEPISTAGE DE MASSE DU CANCER DE LA PROSTATE PAR DOSAGE DE L'ANTIGENE PROSTATIQUE SPECIFIQUE

Chapitre 5

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DE MASSE DU CANCER DE LA PROSTATE PAR DOSAGE DE L'ANTIGÈNE PROSTATIQUE SPÉCIFIQUE

Sous l'effet des progrès thérapeutiques et technologiques et de la médiatisation du dépistage en cancérologie, on constate le développement important de pratiques de dépistage du cancer de la prostate (1). Cependant, en l'absence d'essai randomisé sur le dépistage du cancer de la prostate, les bénéfices de ce dépistage demeurent encore mal connus.

Les campagnes de lutte contre le cancer ont imposé l'idée que la découverte précoce des tumeurs cancéreuses permet l'amélioration du pronostic des cancers dépistés (1). Il est vrai que le diagnostic du cancer de la prostate est souvent fait à un stade d'envahissement extraprostatique ou métastatique, les tumeurs circonscrites à la prostate pour lesquelles un traitement curatif est envisageable étant asymptomatiques. Enfin, l'apparition dans les années 1980 d'un nouveau marqueur biologique, l'antigène prostatique spécifique (PSA), simple d'utilisation, semble être une incitation à la multiplication des cas de dépistage, d'autant que le coût de ce seul examen biologique est raisonnable si on le compare à d'autres examens pratiqués pour des dépistages.

Cependant, pour déterminer les coûts d'un dépistage du cancer de la prostate, il est nécessaire de considérer plus que le coût du test seul. La détection par PSA d'un certain nombre de cas suspects entraîne la prescription d'autres examens comme l'échographie, la biopsie, et si nécessaire le traitement des cancers détectés.

En France, le dépistage n'est pas systématisé et se décide au cas par cas, individuellement, en fonction de la pratique du médecin et de la volonté du patient.

Face à cette pratique, il semble utile de s'interroger sur l'opportunité de la mise en place d'un dépistage systématique et structuré du cancer de la prostate chez les hommes asymptomatiques. L'évaluation économique d'un tel dépistage vise à informer les décideurs et les professionnels sur le coût d'un tel programme.

En effet, même si l'utilité clinique d'un programme de dépistage reste à démontrer, l'accroissement du nombre de dosages par PSA, ainsi que du taux de biopsies de la prostate, a incité les décideurs à se questionner sur les conséquences économiques de telles pratiques.

Cette analyse a donc pour objet de faire une revue et une critique de la littérature d'évaluation économique publiée sur le sujet.

A. CONDUITE DE L'ETUDE

I. STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

La recherche documentaire a été réalisée sur les banques de données : MEDLINE, EMBASE, HealthSTAR et PASCAL. Elle a été limitée aux publications de langue française et anglaise parues depuis 1990.

Les mots clés utilisés ont été :

Prostate cancer, ou
Prostatic neoplasm(s),

associés à :

Prevention and control, ou
Screening, ou
Screening test, ou
Cancer screening, ou
Mass screening, ou
Prostate specific antigen, ou
Rectal examination(s) (dans le titre), ou
Physical examination,

associés à :

Economic, ou
Cost allocation, ou
Cost-benefit analysis, ou
Cost control, ou
Cost of illness, ou
Cost savings, ou
Costs and cost analysis, ou
Cost(s), ou
Economic value of life, ou
Health care cost(s), ou
Health economics, ou
Economic aspect, ou
Cost effectiveness.

Soixante-seize références ont ainsi été obtenues sur MEDLINE, 9 sur HealthSTAR et 96 sur EMBASE.

L'ensemble des travaux publiés pendant cette période a été soumis à une grille de sélection (Annexe 1) en fonction de critères déterminés préalablement, avec en particulier : la définition de la perspective adoptée, le caractère comparatif de l'étude (comparaison de différentes stratégies de dépistage ; dépistage *versus* diagnostic), l'explicitation et l'actualisation*¹ des coûts.

À l'issue de cette sélection, cinq études répondant aux critères de sélection ont été conservées (2-5).

II. METHODE D'EVALUATION ECONOMIQUE

Les cinq études sélectionnées ont été soumises à une grille de lecture (Annexe 2) visant à présenter, de manière homogène, leurs résultats. Cette grille permet d'identifier une typologie des coûts évalués dans les études et de distinguer les éléments suivants :

- la perspective adoptée ;
- le type d'évaluation ;
- les stratégies valorisées ;
- les populations incluses dans les études ;
- le mode de valorisation des coûts.

Trois des cinq études sont rétrospectives (2, 3, 5) et fondées sur une modélisation. Les études de Krahn (3) et Coley (5) utilisent une approche dynamique (modèle de Markov*), alors que celle de Launois (2) s'appuie sur une approche statique (arbre décisionnel).

Les évaluations de Gustafsson et Littrup (4, 6) sont prospectives.

B. ANALYSE DES RESULTATS

I. QUELS COUTS POUR QUELLES COMPARAISONS ?

¹ Les termes ainsi référencés font l'objet d'un lexique économique en fin de document.

Avant de comparer les résultats des études, il est utile d'analyser avec précision si les stratégies comparées sont identiques d'étude à étude, si les coûts pris en considération sont calculés de la même façon.

Ainsi, il faut noter dès à présent que les stratégies valorisées sont différentes, ce qui n'est pas sans conséquence dans l'interprétation des résultats. En effet, les stratégies comparées et l'objectif même des études varient sensiblement.

Établir le *ratio* coût-efficacité* d'un programme de dépistage ne signifie pas grand chose en valeur absolue. Il est donc important de comparer ce *ratio* avec d'autres. Deux approches peuvent être envisagées :

- les *ratios* coût-efficacité de plusieurs stratégies de dépistage du cancer de la prostate sont comparés entre eux, les tests étant utilisés selon des combinaisons et un ordre différents ;
- l'efficacité et le coût du dépistage sont comparés soit à une situation d'absence de dépistage, où les cancers sont diagnostiqués sur signes d'appel, de façon accidentelle, soit à une situation de dépistage spontané².

La première approche répond à la question : quelle stratégie de dépistage adopter, une fois prise la décision de mettre en place une politique de dépistage ? Trois des cinq études sélectionnées (2, 4, 6) cherchent ainsi à déterminer la ou les stratégies de dépistage les plus coût-efficaces parmi un certain nombre de stratégies déterminées préalablement.

La deuxième approche est plus pertinente dans le sens où elle répond davantage à notre problématique. Ainsi, les évaluations de Krahn et Coley (3, 5) comparent pour leur part des stratégies de dépistage à une situation de diagnostic. Ceci revient donc à déterminer le *ratio* coût-efficacité marginal* comparant un dépistage de masse avec le diagnostic d'une population symptomatique. Ces études intègrent également dans le calcul économique le traitement des cancers suite à un dépistage ou suite à un diagnostic.

Ces éléments constituent la première limite de notre analyse des résultats.

Par ailleurs, les populations étudiées diffèrent quelque peu. Dans certaines études (2, 4, 6) une seule tranche d'âge est étudiée alors que dans d'autres (3, 5), différentes tranches d'âge sont comparées. En revanche il s'agit bien, dans les cinq études sélectionnées, de populations d'hommes asymptomatiques.

² Le dépistage spontané est défini comme la pratique d'un examen de dépistage, hors programme, de patients ne présentant pas de signes d'appel cliniques.

Tableau n° 14 : Stratégies comparées

AUTEURS	ORIGINE	STRATÉGIES ÉTUDIÉES
Coley, 1997 (5)	États-Unis	Comparaison d'une stratégie de dépistage intégrant le traitement <i>versus</i> la stratégie diagnostic
Gustafsson, 1995 (4)	Suède	Comparaison de six stratégies de dépistage
Krahn, 1994 (3)	États-Unis	Comparaison de quatre stratégies de dépistage intégrant le traitement <i>versus</i> la stratégie diagnostic
Launois, 1992 (2)	France	Comparaison de six stratégies de dépistage
Littrup, 1993 (6)	États-Unis	Comparaison de neuf stratégies de dépistage

Concernant la valorisation des stratégies et les coûts pris en compte, quatre des cinq études se limitent aux coûts directs* médicaux associés aux stratégies. Seule celle de Gustafsson (4) tente de valoriser les coûts indirects* ainsi que les coûts d'organisation de la mise en place de la campagne de dépistage. Les sources économiques utilisées pour la valorisation sont variables (tarifs et coûts standards* principalement).

Enfin, les éléments pris en compte dans le détail des coûts ne sont pas toujours comparables. Comme nous l'avons vu, deux études (3, 5) intègrent le traitement dans leur évaluation, ce qui n'est pas sans conséquence dans la comparaison de leurs résultats avec les autres études. De même, concernant les trois autres évaluations, celle de Gustafsson (4) intègre dans ses stratégies de dépistage un bilan d'extension afin de déterminer le stade de la tumeur détectée alors que les études de Launois et Littrup (2, 6) s'arrêtent à la biopsie.

Tableau n° 15 : Populations étudiées

AUTEURS	POPULATIONS ETUDIÉES
Coley, 1997 (5)	Comparaison de trois tranches d'âge : 50-59 ans, 60-69 ans et 70-79 ans
Gustafsson, 1995 (4)	Hommes de 55 à 70 ans
Krahn, 1994 (3)	Comparaison de trois âges de référence : 50, 60 et 70 ans
Launois, 1992 (2)	Hommes de plus de 50 ans
Littrup, 1993 (6)	Hommes de 55 à 70 ans

II. CHOIX DU CRITERE D'EFFICACITE

Les cinq études sont de type coût-efficacité. Cependant, les critères d'efficacité ne sont pas identiques ce qui limite les possibilités de comparer les résultats des études entre eux.

Tableau n° 16 : Analyse de la littérature sélectionnée

AUTEURS	MÉTHODE D'ANALYSE	RECUEIL DES DONNÉES	TYPE D'ÉTUDE
Coley, 1997 (5)	Modèle de Markov	Rétrospective	Coût-efficacité
Gustafsson, 1995 (4)	Recueil des données au cours d'une étude clinique	Prospective	Coût-efficacité
Krahn, 1994 (3)	Modèle de Markov	Rétrospective	Coût-efficacité
Launois, 1992 (2)	Arbres de décision	Rétrospective	Coût-efficacité
Littrup, 1993 (6)	Recueil des données au cours d'une étude clinique	Prospective	Coût-efficacité

La question du choix du critère d'efficacité est importante. Seul le choix d'un critère de résultat pertinent peut permettre de répondre à la question de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage de masse. Différents critères sont envisagés dans les études sélectionnées avec principalement : le nombre de cancers détectés (nombre total ou par stade) et le gain en terme d'espérance de vie.

Le premier critère vise à dénombrer le nombre de cancers détectés. Or, l'analyse clinique nous a montré que le dépistage de tous les cancers de la prostate, quel que soit leur stade, n'a pas encore démontré son intérêt. Ainsi ce critère doit être affiné pour permettre de chercher le nombre de cancers localisés détectés que l'on considère « traitables ». Cependant ce critère ne permet pas d'écartier le cas des cancers qui resteront à un stade infraclinique (8). En effet, de nombreux cancers de la prostate, en raison de la lenteur de leur progression, n'entraînent ni morbidité, ni mortalité. Le dépistage idéal consisterait donc à dépister uniquement les cancers de la prostate potentiellement curables, donc circonscrits à la prostate, et mortels (9, 10).

Le second critère prend en compte l'efficacité du traitement qui est controversé. Il est vrai que l'intérêt d'un dépistage n'est réel que si un traitement efficace est disponible, ce qui justifie ce critère dans l'évaluation des dépistages. Les incertitudes quant au traitement du cancer de la prostate limitent la pertinence de cet indicateur.

Tableau n° 17 : Critères d'efficacité

AUTEURS	COUT PAR PERSONNE DEPISTEE	COUT PAR CANCER DETECTE	COUT PAR CANCER TRAITABLE DETECTE	COUT PAR CANCER LOCALISE DETECTE	COUT PAR ANNEE DE VIE SAUVEE
Coley, 1997 (5)	X				X
Gustafsson, 1995 (4)		X	X	X	
Krahn, 1994 (3)					X
Launois, 1992 (2)	X	X			
Littrup, 1993 (6)		X			

Au total, compte tenu des données cliniques actuelles, le critère économique coût par cancer mortel traitable, c'est-à-dire les tumeurs qui en l'absence de traitement s'avèrent mortelles mais qui lors de leur dépistage sont susceptibles de bénéficier d'un traitement curatif, paraît le plus approprié. Compte tenu de l'impossibilité de différencier les cancers mortels des autres tumeurs et des incertitudes en matière d'efficacité du traitement, le coût par cancer traitable semble actuellement le critère le mieux adapté. Seule l'étude de Gustafsson (4) a fait le choix de ce critère d'efficacité³.

III. RESULTATS GLOBAUX

Les *ratios* sont calculés de la façon suivante :

Le coût par personne dépistée est le rapport entre le coût total du programme de dépistage et le nombre de personnes dépistées.

$$C \text{ personne depistee} = \frac{C \text{ total du depistage}}{N \text{ total de personnes depistees}}$$

Le coût par cancer détecté est le rapport entre le coût total du programme de dépistage et le nombre de cas de cancers détectés.

$$C \text{ cancers detectes} = \frac{C \text{ total du depistage}}{N \text{ total de cancers detectes}}$$

³ En réalité, l'auteur différencie cancer localisé et cancer traitable en faisant l'hypothèse qu'un traitement curatif peut être administré à des tumeurs allant jusqu'au stade T3.

S'il est difficile de donner une conclusion sur les résultats en terme de coût par personne dépistée, compte tenu des problèmes de transposition et du faible nombre d'études utilisant ce critère, en revanche le coût par cancer détecté semble relativement homogène. Il est utile de rappeler que Littrup (6) a évalué le coût de trois dépistages successifs annuels. Nous considérons ici ses résultats lors du premier dépistage afin de les comparer avec les études de Launois et Gustafsson (2, 4) qui évaluent le *ratio* coût-efficacité lors d'une seule campagne de dépistage, sans que sa répétition dans le temps soit envisagée. Enfin, ces résultats sont à relativiser puisque l'évaluation de Gustafsson intègre des coûts organisationnels, des coûts indirects et ceux du bilan d'extension.

Tableau n° 18a : Présentation des résultats

AUTEURS	COUT PAR PERSONNE DEPISTEE	COUT PAR CANCER DETECTE
Coley, 1997 (5)	(base 1992) 216 \$ pour les 50-59 ans 387 \$ pour les 60-69 ans 532 \$ pour les 70-79 ans (TR + PSA)	
Gustafsson, 1995 (4)		(base 1990) de 2 950 \$ (écho seule) à 4 470 \$ (TR, écho, PSA) en fonction de la stratégie
Launois, 1992 (2)	(année de base supposée : 1989) de 165 francs (TR) à 834 francs (PSA + TRs) en fonction de la stratégie	(année de base supposée : 1989) de 18 360 francs à 29 387 francs en fonction de la stratégie
Littrup, 1993 (6)		(année de base supposée : 1992) de 2 178 \$ (TR seul) à 6 556 \$ (TR, écho, PSA) en fonction de la stratégie

Le coût par cancer localisé ou traitable est le rapport entre le coût total du programme de dépistage et le nombre de cas de cancers localisés ou traitables détectés. Cependant, concernant ce critère, certainement le plus pertinent dans notre problématique, le manque de littérature publiée ne nous permet pas de conclure.

Tableau n° 18b : Présentation des résultats

AUTEURS	COUT PAR CANCER LOCALISE (JUSQU'AU STADE T2A)	COUT PAR CANCER TRAITABLE (JUSQU'AU STADE T3)
---------	--	---

Gustafsson, 1995 (4)	(base 1990) de 9 750 \$ à 17 800 \$	(base 1990) de 4 590 \$ à 7 000 \$
----------------------	--	---------------------------------------

Enfin, le coût marginal* par année de vie sauvée est le rapport suivant :

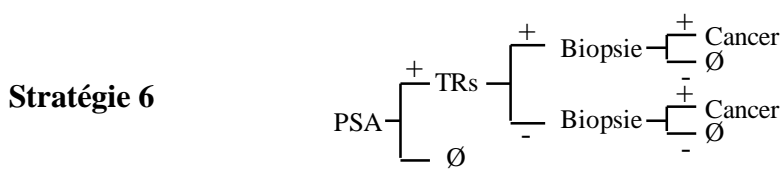
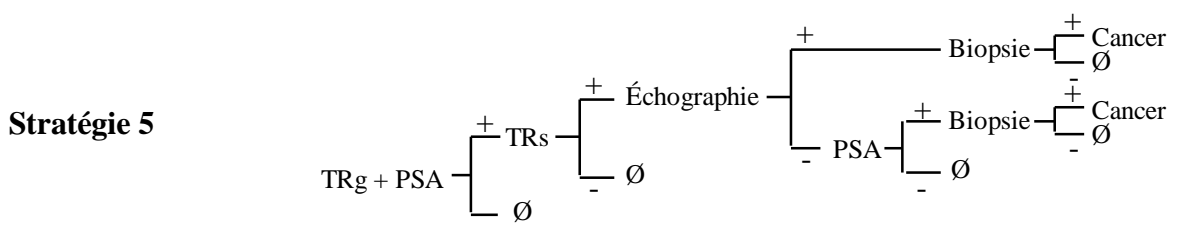
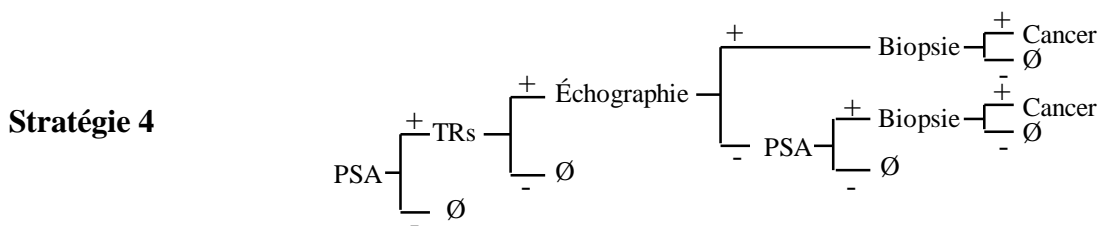
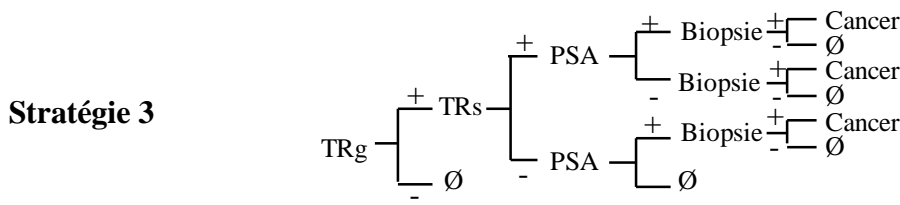
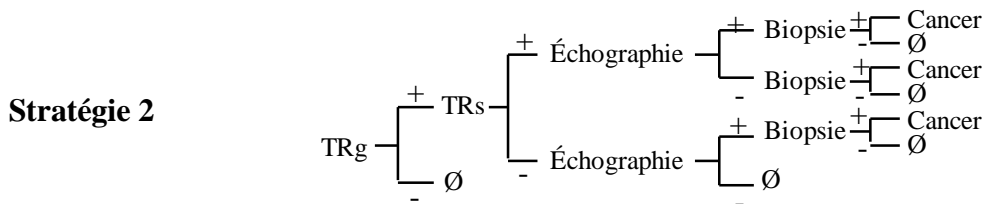
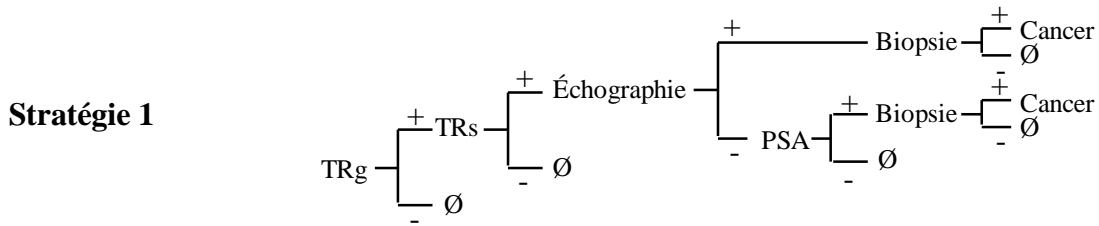
$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C \text{ dépistage} - C \text{ diagnostic}}{\text{Duree de vie en situation de depistage} - \text{Duree de vie en situation de diagnostic}}$$

Les études de Krahn et Coley (3, 5) qui intègrent l'évaluation du traitement à celle du dépistage et comparent le dépistage au diagnostic utilisent ce critère du coût par année de vie sauvée. Ces deux évaluations nous fournissent des données très disparates. Coley (5) explique ces différences par l'utilisation d'hypothèses en matière de prévalence, de mortalité spécifique, d'efficacité du traitement et de consommation des ressources, plus favorables au dépistage que dans l'étude de Krahn (3).

Tableau n° 18c : Présentation des résultats

AUTEURS	COÛT MARGINAL PAR ANNEE DE VIE SAUVÉE
Krahn, 1994 (3)	(base 1992) de 113 000 \$ (PSA) à 729 000 \$ (PSA + TR + échographie) en fonction de la stratégie
Coley, 1997 (5)	(base 1992) 12 491 \$ pour les 50-59 ans 18 769 \$ pour les 60-69 ans 65 909 \$ pour les 70-79 ans

C. RESULTATS DETAILLES PAR ETUDE RETENUE



Les seuils de PSA ne sont pas clairement précisés :

PSA + signifie un PSA élevé

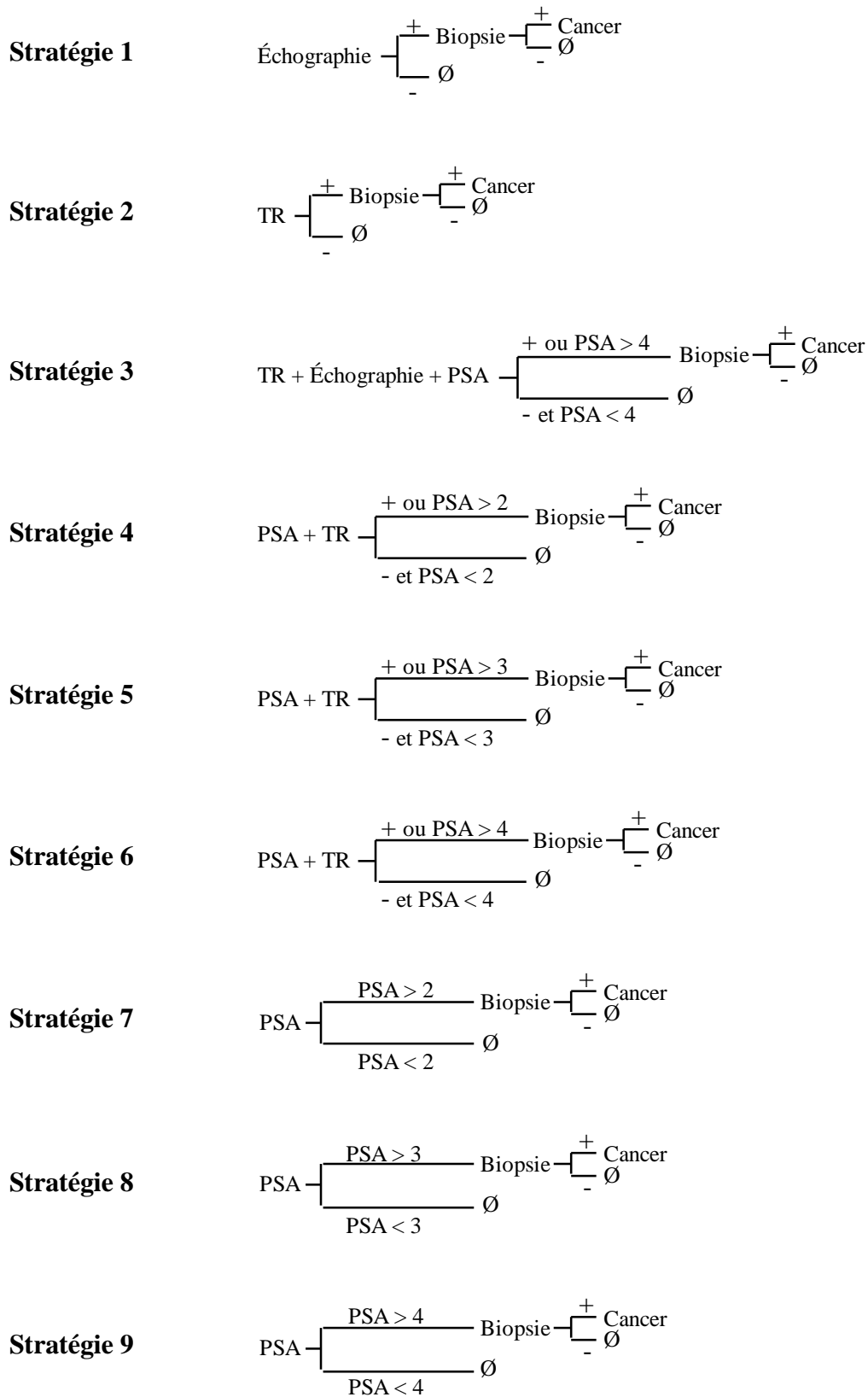
PSA - signifie un PSA normal

d'après Launois, 1992 (2)

Tableau n° 19 : France. Étude coût-efficacité de stratégie de dépistage du cancer de la prostate
Launois, 1992 (2)

PERSPECTIVE	L'assurance maladie.
TYPE D'EVALUATION	Étude coût-efficacité. Étude rétrospective. Critères d'efficacité : coût par personne dépistée, coût par cancer détecté.
STRATEGIES VALORISEES	Six stratégies de dépistage combinant TR, PSA et échographie.
OBJECTIFS DE L'ETUDE	Déterminer la ou les stratégies de dépistage les plus coût-efficaces.
POPULATION CONCERNEE	Plus de 50 ans.
MODE DE VALORISATION DES COUTS	Sur la base de tarifs de la Sécurité Sociale.
METHODOLOGIE	Arbres de décision. Données cliniques issues de la littérature publiée. Prise en compte des faux positifs et faux négatifs. Analyse de sensibilité. Il s'agit d'une campagne de dépistage non répétée dans le temps.
RESULTATS	(année de base supposée : 1989) Trois des six stratégies sont qualifiées de coût-efficaces. Il s'agit de : - la stratégie "TRg plus éventuellement TRs ⁴ " (n° 1) qui détecte 30% des cancers pour un coût de 18 360 francs par cancer détecté et 165 francs par personne dépistée. - la stratégie "PSA plus éventuellement TRs, échographie et second PSA" (n° 4) qui détecte 67% des cancers pour un coût de 19 753 francs par cancer détecté et 394 francs par personne dépistée. - la stratégie "PSA plus éventuellement TRs" (n° 6) qui détecte 95% des cancers pour un coût de 29 387 francs par cancer détecté et 834 francs par personne dépistée. La stratégie dite la plus coût-efficace ne peut être déterminée qu'en fonction de la propension à payer*. La sélection de l'une de ces stratégies ne relève pas des compétences de l'économiste mais correspond à un choix de société. Les résultats sont sensibles à une variation de la sensibilité et de la spécificité des tests.
REMARQUES	Le coût par personne dépistée n'est pas un critère intéressant pour des stratégies ayant des efficacités différentes car il peut tendre à avantager les stratégies les moins efficaces. L'auteur reconnaît que le modèle se fonde sur des séries comportant parfois des biais importants. Pas de valeur seuil précisée pour le PSA. Les coûts organisationnels ne sont pas pris en compte.

⁴ TRg signifie Toucher Rectal effectué par un généraliste.
TRs signifie Toucher Rectal effectué par un spécialiste.



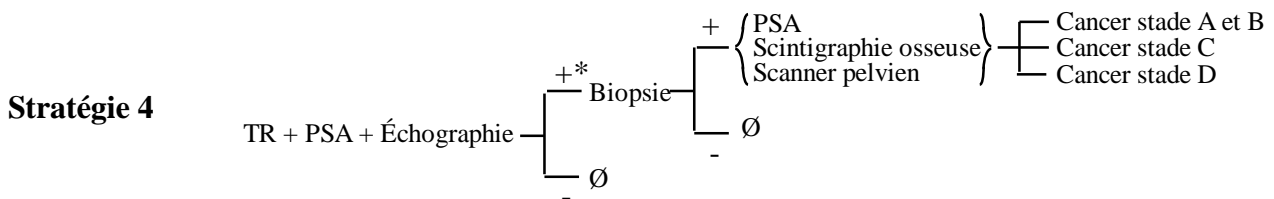
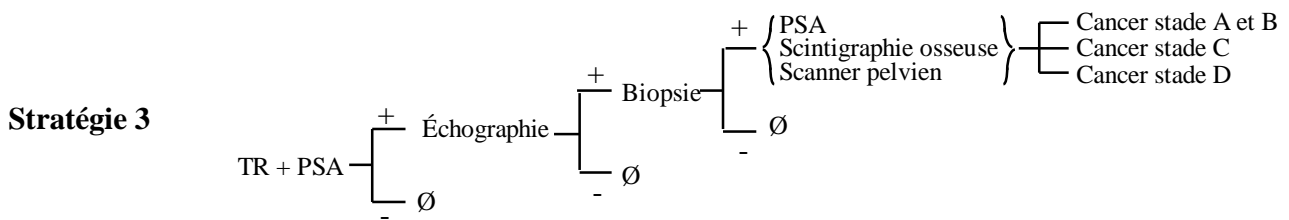
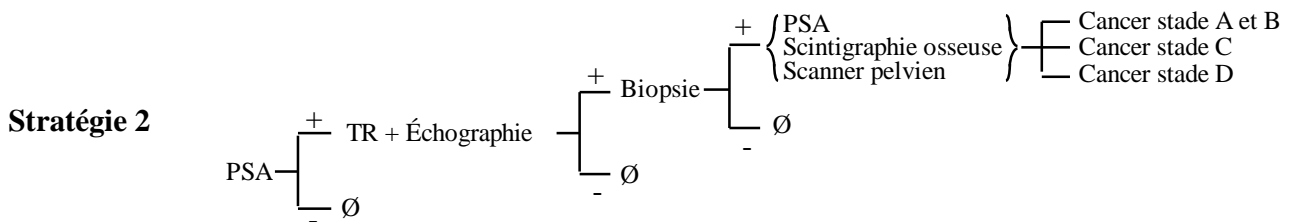
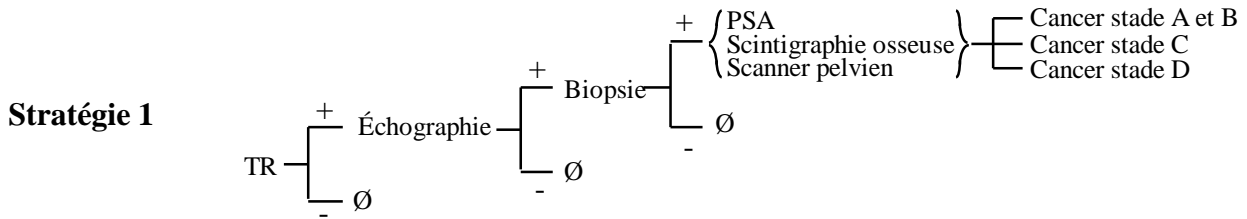
d'après Littrup, 1993 (6)

Tableau n° 20 : États-Unis. The benefit and cost of prostate cancer early detection

Littrup, 1993 ; Mettlin, 1991 (6,7)

PERSPECTIVE	Le système de santé.
TYPE D'EVALUATION	Étude coût-efficacité. Étude prospective. Critères d'efficacité : coût par cancer détecté par année de campagne de dépistage
STRATEGIES VALORISEES	Étude coût-efficacité : neuf stratégies de dépistage combinant TR, PSA ⁵ (variation des seuils) et échographie.
OBJECTIFS DE L'ETUDE	Comparer les performances des différentes stratégies de dépistage et l'évolution des <i>ratios</i> dans le temps (sur trois dépistages successifs annuels).
POPULATION CONCERNEE	55 à 70 ans.
MODE DE VALORISATION DES COUTS	Non explicité ; il s'agit semble-t-il de tarifs.
METHODOLOGIE	Recueil de coûts au cours d'une étude clinique Mettlin (7), portant sur 2 425 hommes et comportant cinq dépistages successifs. Données économiques disponibles pour 1 449 hommes et trois dépistages successifs. Pas d'analyse statistique des différentes performances des stratégies. Courbes ROC pour variation des seuils de PSA. Analyse de sensibilité.
RESULTATS	(année de base supposée : 1992) - En terme de performance, c'est la stratégie "TR plus PSA" (seuil à 3 ng/ml, n° 5) qui est la plus intéressante. - La stratégie "TR seul" (n° 2) a le coût le plus bas pendant les deux premières années (2 178 \$ et 3 693 \$) mais devient onéreuse la troisième année (17 823 \$) alors que la stratégie "PSA seul" (seuil à 3 ou à 4 ng/ml, n° 8 et 9) devient elle moins onéreuse (2 900 \$ la première année ; 12 079 \$ pour un seuil à 4 ng/ml et 14 929 \$ pour un seuil à 3 ng/ml la troisième année). - Au total, les stratégies "PSA seul" (seuil à 3 ou 4 ng/ml) ou combinées avec un TR sont les stratégies les plus coût-efficaces. On observe une augmentation du coût par cancer détecté dans le temps quelle que soit la stratégie de dépistage envisagée. Ainsi, la troisième année, le coût de la stratégie TR est multiplié par 8 alors que pour les autres stratégies, il est multiplié par 5 environ.
REMARQUES	Cette étude comprend également une analyse coût-bénéfice* dont les résultats n'ont pas été retenus en raison du manque de rigueur méthodologique. L'étude clinique se fonde sur une population de volontaires (biais de recrutement). La représentativité de la cohorte par tranche d'âge n'est pas explicitée. La perspective, le mode de valorisation et l'année de référence des coûts ne sont pas clairement explicités. Les coûts organisationnels ne sont pas pris en compte.

⁵ Utilisation de la densité du PSA (PSA/poids de la prostate) et de la vélocité du PSA.



* : au moins un test suspect.

Les seuils de PSA ne sont pas précisés :

PSA + signifie un PSA élevé

PSA - signifie un PSA normal

Les cancers de stade A et B ont une prostatectomie radicale et un curage.

Les cancers de stade C ont une radiothérapie externe.

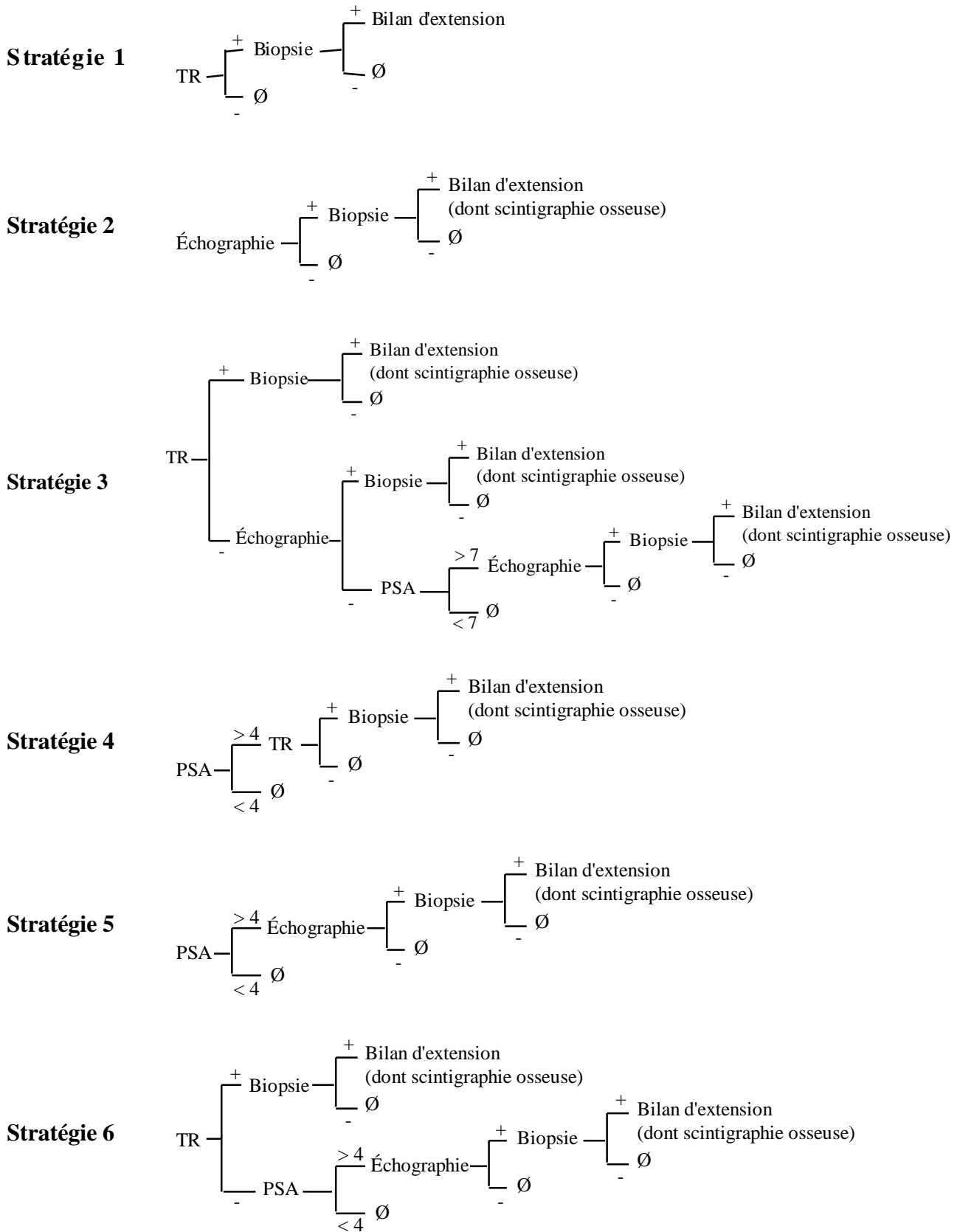
Les cancers de stade D ont une orchidectomie.

d'après Krahn, 1994 (3)

Tableau n° 21 : États-Unis. Screening for prostate cancer. A decision analytic view

Krahn, 1994 (3)

PERSPECTIVE	Medicare.
TYPE D'EVALUATION	Étude coût-efficacité. Étude rétrospective. Critères d'efficacité : coût par année de vie sauvée.
STRATEGIES VALORISEES	Quatre stratégies de dépistage combinant TR, PSA et échographie <i>versus</i> diagnostic.
OBJECTIFS DE L'ETUDE	Estimer les bénéfices et les coûts de différentes stratégies de dépistage et du traitement des cancers de la prostate de stade A et B pour les hommes de 50 à 70 ans <i>versus</i> diagnostic.
POPULATION CONCERNEE	Trois populations de référence comparées : 50, 60 et 70 ans.
MODE DE VALORISATION DES COÛTS	Utilisation d'un logiciel de gestion visant à déterminer des coûts standards hospitaliers, coûts des soins ambulatoires fondés sur des données de Medicare (ajustement des charges en coûts).
METHODOLOGIE	Modèles de Markov. Données cliniques issues de la littérature publiée. Concernant l'efficacité des traitements curatifs, utilisation des données les plus favorables au dépistage. Taux d'actualisation des coûts et des bénéfices : 5%. Prise en compte des faux positifs et faux négatifs. Prise en compte des complications et effets secondaires du traitement. Analyse de sensibilité. Il s'agit d'une campagne de dépistage non répétée dans le temps.
RESULTATS	(base 1992) - Bénéfices cliniques par homme dépisté très faibles quelle que soit la stratégie de dépistage : de 1 à 2 jours de vie gagnés. - <i>Ratio</i> coût-efficacité marginal : de 113 000 (stratégie "PSA", n° 2) à 729 000 \$ (stratégie "PSA + TR + échographie", n° 3) par année de vie sauvée. Le dépistage conduit à une très faible augmentation de l'espérance de vie. Résultats sensibles aux variations de l'efficacité du traitement. La répétition annuelle du dépistage ne change pas sensiblement les résultats.
REMARQUES	Cette étude comprend également une analyse coût-utilité* dont les résultats (coût par année de vie sauvée pondérée par la qualité de vie) n'ont pas été retenus en raison du manque de rigueur méthodologique. Coût du TR considéré comme égal à zéro car effectué lors d'une visite de routine. Pas de valeur seuil précisée pour le PSA. Les coûts organisationnels ne sont pas pris en compte.



d'après Gustafsson, 1995 (4)

Tableau n° 22 : Suède. Cost-effectiveness analysis in early detection of prostate cancer : an evaluation of six screening strategies in a randomly selected population of 2 400 men

Gustafsson, 1995 (4)

PERSPECTIVE	La société.
TYPE D'EVALUATION	Étude coût-efficacité. Étude prospective. Critères d'efficacité : coût par cancer détecté, coût par petit cancer détecté (=1,5 cm) ⁶ et coût par cancer traitable ⁷ .
STRATEGIES VALORISEES	Six stratégies de dépistage combinant TR, PSA et échographie.
OBJECTIFS DE L'ETUDE	Déterminer la ou les stratégies de dépistage les plus coût-efficaces.
POPULATION CONCERNEE	55-70 ans.
MODE DE VALORISATION DES COUTS	Coûts standards. Prise en compte du temps passé par les personnels, de l'amortissement du matériel, de l'espace occupé, etc.
METHODOLOGIE	Recueil de coûts au cours d'une étude clinique fondée sur la randomisation de 2 400 hommes convoqués par lettre pour un dépistage gratuit comprenant un PSA, un TR et une échographie. Les valeurs prédictives des différents tests et les taux de détection des différentes stratégies sont reconstitués de façon rétrospective. Prise en compte des coûts organisationnels et des coûts indirects (coûts des pertes de production ou du temps de loisir). Utilisation du taux de change pour donner les résultats en dollars. Prise en compte des complications dues à la biopsie. Il s'agit d'une campagne de dépistage non répétée dans le temps.

⁶ C'est-à-dire les cancers limités à la prostate (jusqu'au stade T2A ou B).

⁷ Cette catégorie comprend également les cancers de stade T3, c'est-à-dire des tumeurs dépassant la capsule prostatique et pouvant être étendues aux vésicules séminales (certains des cancers de stade C). L'auteur pose donc l'hypothèse qu'un traitement curatif est administré à ces hommes.

Tableau n° 22 (suite) : Suède. Cost-effectiveness analysis in early detection of prostate cancer : an evaluation of six screening strategies in a randomly selected population of 2 400 men

Gustafsson, 1995 (4)

RESULTATS	<p>(base 1990)</p> <ul style="list-style-type: none"> - En terme de performance, si l'on prend comme critère le coût par cancer localisé ou le coût par cancer traitable : C'est la stratégie "TR plus échographie pour les hommes ayant un PSA >7 ng/ml" (n° 3) qui est la plus intéressante. On constate que la stratégie "PSA + TR pour les PSA =4 ng/ml" (n° 4) détecte peu de cancers localisés ou traitables car quand PSA =4 ng/ml, mais le TR normal, le dépistage n'est pas poursuivi. - En terme de <i>ratio</i> coût-efficacité : Si l'on considère le critère coût par cancer localisé détecté, la stratégie "échographie seule" (n° 2) a le coût le plus bas (9 750 \$) et la stratégie "PSA + TR pour les PSA =4 ng/ml" (n° 4) le plus élevé (17 800 \$). Si l'on considère le critère coût par cancer traitable détecté, la stratégie "TR plus échographie pour les hommes ayant un PSA >7 ng/ml" (n° 3) est la plus onéreuse (7 000 \$) et la stratégie "échographie pour les patients ayant un PSA =4 ng/ml" (n° 5) la moins onéreuse (4 590 \$). <p>Au total, les auteurs retiennent que la stratégie de dépistage "échographie pour les patients ayant un PSA =4 ng/ml" (n° 5) comme la stratégie la plus coût-efficace suivi de la stratégie "TR + PSA suivi d'une échographie pour les PSA =4 ng/ml" (n° 6) qui a un <i>ratio</i> coût-efficacité un peu moins favorable (5 530 \$) mais qui permet de détecter plus de cancers localisés ou traitables.</p>
REMARQUES	<p>La représentativité de la cohorte par tranche d'âge n'est pas explicitée. Considérer les cancers de stade T3 comme traitables est largement contestable. Le <i>ratio</i> coût par cancer localisé paraît le critère le plus pertinent. Mode de valorisation de coûts indirects et utilisation du taux de change pour convertir les SEK en dollars discutables. Le coût organisationnel même s'il se limite à un coût de recrutement (recherche des adresses, convocation postale et temps de travail) semble très peu élevé (2 500 \$ pour 1 000 hommes convoqués, quelle que soit la stratégie). Le taux de participation est précisé (74%) mais son incidence sur les <i>ratios</i> coût-efficacité n'est pas abordée.</p>

Tableau n° 23 : États-Unis. Early detection of prostate cancer Part II : estimating the risks, benefits and costsColey, 1997 (5)⁸

PERSPECTIVE	Medicare
TYPE D'EVALUATION	Étude coût-efficacité. Étude rétrospective. Critères d'efficacité : coût par personne dépistée, coût par année de vie sauvée.
STRATEGIES VALORISEES	Comparaison entre différentes populations d'hommes d'une stratégie de dépistage : "TR + PSA" (seuil du PSA : 4 ng/ml) allant jusqu'au traitement <i>versus</i> diagnostic.
OBJECTIFS DE L'ETUDE	Estimer les bénéfices d'un dépistage par TR et PSA et du traitement des cancers de la prostate pour différentes tranches d'âge.
POPULATION CONCERNEE	50-59 ans, 60-69 ans et 70-79 ans.
MODE DE VALORISATION DES COÛTS	Sur la base de tarifs de Medicare.
METHODOLOGIE	Modèle de Markov, cycle de 6 mois. Revue de la littérature de 1966 à 1995. Données cliniques issues de la littérature publiée. Hypothèses cliniques favorables au dépistage et au traitement curatif. Prise en compte du taux de compliance. Taux d'actualisation des coûts et des bénéfices : 5%. Prise en compte de coûts évités (dus à l'évolution du cancer, au traitement palliatif, etc.). Prise en compte des complications et effets secondaires du traitement. Il s'agit d'une campagne de dépistage non répétée dans le temps.
RESULTATS	(base 1992) - Coût par personne dépistée : 216 \$ pour les 50-59 ans, 387 \$ pour les 60-69 ans et 532 \$ pour les 70-79 ans. - <i>Ratio</i> coût-efficacité marginal : 12 491 \$ par année de vie sauvée pour les 50-59 ans, 18 769 \$ pour les 60-69 ans et 65 909 \$ pour les 70-79 ans. Résultats sensibles aux variations de l'efficacité du traitement.
REMARQUES	Étant donné l'utilisation d'hypothèses cliniques favorables au dépistage et au traitement, les <i>ratios</i> coût-efficacité obtenus sont certainement sous-estimés. Les coûts organisationnels ne sont pas pris en compte.

⁸ Cet auteur reprend le modèle élaboré dans le rapport de l'OTA (11) déjà repris par Barry (12) en considérant trois tranches d'âge plutôt que trois âges de référence.

D. SYNTHÈSE ET DISCUSSION

Deux études (2, 3) ne recommandent pas la mise en place d'un dépistage. Dans leur argumentation, les auteurs utilisent des éléments économiques et des éléments cliniques (incertitudes en matière d'efficacité du traitement) (2). En effet, si les résultats des études concluent à un coût du dépistage qui ne peut être considéré comme prohibitif par rapport à d'autres programmes, la décision d'allouer des ressources à ce dépistage du cancer de la prostate nécessite une meilleure connaissance des gains en espérance de vie.

Deux études considèrent le dépistage comme envisageable. C'est le cas de l'étude de Littrup (6) qui fait le choix d'une stratégie combinant le toucher rectal et le dosage du PSA. Cependant, il est nécessaire de rappeler que cette évaluation comprend une étude coût-efficacité mais aussi une étude coût-bénéfice dont la méthodologie peut-être contestée (cf. tableau n° 20). Or, la conclusion de Littrup repose essentiellement sur cette dernière partie de l'évaluation. C'est enfin le cas de l'étude de Gustafsson (4) qui soumet la possibilité de mettre en place ce dépistage aux conditions suivantes : l'acceptation par la population, la disponibilité dans le système de soins des moyens humains et matériels, et reconnaît les incertitudes quant aux bénéfices qui pourraient être retirés de ce dépistage systématique.

La cinquième étude, de Coley (5), présente une conclusion mitigée : compte tenu des *ratios* coût-efficacité obtenus par l'auteur, le dépistage peut être envisagé pour des hommes jeunes (50-60 ans) même si le manque de données en matière de bénéfice clinique incite à la prudence et à une amélioration de l'information du patient.

Cette étude de Coley (5) est en fait assez représentative des conclusions avancées par l'ensemble des auteurs. En effet, à l'exception de Krahn (3) dont les résultats sont largement en défaveur du dépistage, les études reconnaissent, certes avec des nuances, la possibilité au niveau économique de mettre en place un dépistage mais insistent sur les incertitudes quant aux bénéfices cliniques qui en découleraient. L'efficacité du traitement est donc le facteur le plus important dans la prise de décision de mise en place ou non d'une telle politique de dépistage de masse du cancer de la prostate.

Les évaluations économiques disponibles sur le thème du dépistage du cancer de la prostate comportent un certain nombre de limites.

- **Des stratégies de dépistage mal définies**

Les tests diagnostiques actuellement disponibles peuvent être utilisés selon des combinaisons différentes. En effet, il n'existe pas de stratégie de dépistage de référence (gold standard) (13).

La ou les stratégies de dépistage évaluées dans les études varient donc sensiblement, ce qui limite la portée d'une comparaison globale des résultats. En effet, le rythme et la nature des examens ont un impact direct sur le calcul des *ratios* coût-efficacité.

- **Des critères d'efficacité disparates et peu pertinents**

Comme nous l'avons déjà noté, les critères coût-efficacité choisis dans les études sélectionnées sont de nature différente. Pour notre part, le coût par cancer traitable semble actuellement le mieux adapté. Or une seule étude (4) l'utilise.

Par ailleurs, les études ne répondent pas à notre objectif principal : comparer des stratégies de dépistage de masse avec une stratégie « diagnostic sur population symptomatique » puisque seules deux études (3, 5) évaluent une situation où a lieu un dépistage *versus* une situation où la détection des cas de cancers se fait sur signes d'appel ou accidentellement, les autres études sélectionnées comparant différentes stratégies de dépistage afin de déterminer la plus coût-efficace. Cependant, ces deux études (3, 5) intègrent le traitement alors que les données sur l'efficacité clinique d'un traitement curatif sont incertaines.

- **Pas de prise en compte de la variable taux de participation au dépistage et taux de compliance au protocole**

Le taux de participation, qui se définit comme le rapport entre le nombre de patients « participants » et l'effectif de la population cible, est un critère déterminant de l'impact du dépistage et de son efficacité. Le taux de participation dépend de la façon de proposer le dépistage et de l'attitude générale de la population concernant les problèmes de santé (14). Le succès d'une campagne de dépistage est fortement lié à l'adhésion qu'elle suscite. Les expériences acquises dans le dépistage du cancer du sein montrent par exemple qu'un taux de participation de 60 % est requis pour que l'action permette une réduction durable de la mortalité (15). Or, cette question n'est pas abordée dans les cinq études sélectionnées. L'évaluation de Gustafsson (4), si elle précise le taux de participation (74 %), n'en tire en effet aucune conclusion sur les résultats.

Concernant le taux de compliance, une seule étude (5) l'intègre dans son évaluation. Or, le suivi et le respect du protocole de dépistage par les patients concernés est un facteur important de « rentabilité » du programme mis en place. La fuite de certains patients au cours du dépistage aboutit implicitement à un gaspillage des ressources collectives dans la mesure où les dépenses engagées pour la réalisation des premiers tests ne contribuent pas *in fine* à l'obtention d'un diagnostic.

- **Pas de prise en compte des coûts organisationnels**

L'analyse critique des articles sélectionnés a fait, notamment, ressortir la non prise en compte des coûts organisationnels inhérents à la mise en place puis au déroulement d'une campagne de dépistage systématique du cancer de la prostate.

Ces derniers recouvrent en particulier les coûts des structures, les coûts en personnel, les dépenses de formation et d'information et enfin les dépenses de convocation (16).

Ceci illustre la complexité et la diversité du champ de l'économie du dépistage qui va bien au-delà de la valorisation des éléments de la sphère médicale.

Sur cette question des coûts organisationnels, les expériences françaises de dépistage du cancer du sein nous fournissent quelques données quant à l'ampleur et l'importance de l'investissement à effectuer pour mettre en œuvre une campagne de dépistage. Ainsi, l'étude du CREDES (16) montre qu'en moyenne 40,5 % du coût total du dépistage sont imputables à l'organisation de l'action (de 32,8 % à 47,2 % en fonction des sites).

Concernant l'évolution des coûts organisationnels dans le temps, un modèle de prévision néerlandais a montré que, pour le dépistage du cancer du sein, la part de ces coûts diminue parallèlement à l'augmentation des coûts dits techniques, c'est-à-dire directement liés à l'acte de dépistage (17).

Cependant, il est difficile de transposer directement ces données chiffrées dans le cadre d'un dépistage du cancer de la prostate pour lequel l'organisation, la population cible, le rythme des dépistages, etc., pourraient varier sensiblement de la situation observée dans le dépistage du cancer du sein.

- **Évaluations considérant un seul dépistage sans que sa répétition soit envisagée**

Quatre des cinq études sélectionnées évaluent les coûts d'un programme de dépistage réalisé de façon isolée sans que la question de l'évolution du coût du dépistage dans le temps, si celui-ci est répété de façon régulière, soit traitée. Krahn (3) dans son analyse de sensibilité, considère simplement que la répétition régulière du dépistage ne remettrait pas en cause le caractère prohibitif du dépistage.

En revanche, l'étude de Littrup (6) est plus complète sur ce point puisqu'elle vise à évaluer trois dépistages annuels successifs. Elle conclut alors à une augmentation du coût par cancer détecté dans le temps, certes dans des proportions différentes, mais quelle que soit la stratégie

adoptée⁹. Ceci va dans le sens des résultats apportés par l'expérience du dépistage systématique du cancer du côlon aux États-Unis dans le milieu des années 70 qui illustre la façon dont les coûts en matière de dépistage peuvent, du fait des rendements décroissants, suivre rapidement une courbe exponentielle (18).

Sur ce même thème, le rapport du Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (10) indique une baisse sensible du coût des dépistages ultérieurs (coût global et non en terme de cancer détecté).

- **Valorisation des coûts et problèmes de transposition des résultats économiques**

Seuls les coûts directs médicaux* sont valorisés, avec des variations d'une étude à l'autre, exception faite de l'étude de Gustafsson (4) qui prend en compte les coûts directs non médicaux*, les coûts indirects ainsi que certains coûts d'organisation de la campagne.

De plus, la valorisation se fonde à la fois sur des tarifs et des coûts standards mais jamais sur des coûts réels. Il s'agit donc de relativiser la portée des chiffres obtenus.

Enfin, il semble difficile de transposer les études étrangères (quatre des cinq études sélectionnées) à la France. En effet, l'utilisation de tarifs dans la valorisation et les spécificités des systèmes de santé et de prise en charge des patients modifie la nature et la quantité de ressources consommées. Ainsi, par exemple, les coûts des différentes procédures de dépistage sont trois fois plus élevés aux États-Unis qu'en Suède (16). Par ailleurs, pour répondre à la question de l'opportunité de la mise en place d'un programme de dépistage de masse en France, il aurait été nécessaire d'intégrer les coûts évités par la substitution entre les tests réalisés dans le cadre du dépistage organisé et le niveau actuel de prescriptions effectuées dans le cadre d'un dépistage spontané (20).

De nombreux actes de dépistage du cancer de la prostate par PSA semblent en effet réalisés de façon spontanée par les professionnels de santé sur des populations non ciblées. La mise en œuvre de programmes de dépistage organisé doit théoriquement diminuer le nombre de ces actes et entraîner ainsi une économie relative.

Il n'est cependant pas possible d'estimer le nombre de dosages PSA réalisés annuellement à titre individuel à l'initiative des urologues ou des généralistes. En effet, si le test du PSA est coté B100 dans la nomenclature des actes de biologie médicale¹⁰, cette indication ne nous permet pas de différencier cette prescription d'autres examens de biologie. En outre, la

⁹ Cependant, cette évaluation ne prend pas en compte l'évolution des coûts organisationnels qui ne sont pas intégrés dans le calcul économique.

¹⁰ Par arrêté du 30 juillet 1997 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985, la cotation est désormais B70 pour les dosages effectués lors de dépistage et B105 pour les dosages effectués avec reprise du sérum précédent lorsque ce dernier a été considéré comme anormal.

distinction entre les dosages de PSA prescrits dans un but de dépistage, ceux qui le sont dans un but de diagnostic et enfin les dosages servant au suivi des cancers déjà diagnostiqués ne peut être faite.

Ceci limite par conséquent la transposition des résultats économiques, en valeur absolue tout au moins, obtenus dans les évaluations étrangères.

E. CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, il semble donc, sur la base d'une revue de la littérature économique, prématuré d'envisager la mise en place d'un programme de dépistage de masse des cancers de la prostate chez les hommes asymptomatiques.

Les études économiques concluent donc majoritairement dans ce sens sans condamner par ailleurs certains dépistages spontanés, ce qui implique l'amélioration de l'information des patients (21) afin notamment de corriger l'idée selon laquelle la découverte précoce des cancers de la prostate permet l'amélioration de la survie et du taux de guérison. Le manque de données sur le bénéfice apporté par un dépistage des hommes asymptomatiques et les méfaits constatés des traitements curatifs doivent être portés à la connaissance des patients. Le médecin serait donc chargé de présenter de façon objective les implications du dépistage. Ainsi, pour Coley (5), les patients doivent être conscients qu'un test suspect conduira à d'autres investigations et potentiellement à prendre une décision difficile quant au traitement curatif associé à un taux très élevé de morbidité.

Enfin, il apparaît que, pour rendre compte de l'opportunité de la mise en place d'un dépistage systématique du cancer de la prostate, l'évaluation économique devra reposer sur les résultats d'études coût-efficacité prenant en compte les coûts d'organisation des campagnes de dépistage.

REFERENCES

- 1. Académie Nationale de Médecine, Association Française d'Urologie, Fondation de l'Avenir, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.**
La conférence de consensus sur le dépistage du cancer localisé de la prostate.
J Radiol 1990; 71: 239-43.
- 2. Launois R.**
Cost-effectiveness analysis of strategies for screening prostatic cancer.
Dev Health Econ Public Policy 1992; 1: 81-108.
- 3. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS.**
Screening for prostate cancer. A decision analytic view.
JAMA 1994; 272: 773-80.
- 4. Gustafsson O, Carlsson P, Norming U, Nyman CR, Svensson H.**
Cost-effectiveness analysis in early detection of prostate cancer : an evaluation of six screening strategies in a randomly selected population of 2 400 men.
Prostate 1995; 26: 299-309.
- 5. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG.**
Early detection of prostate cancer. Part II : estimating the risks, benefits, and costs.
Ann Intern Med 1997; 126: 468-79.
- 6. Littrup PJ, Goodman AC, Mettlin CJ.**
The benefit and cost of prostate cancer early detection. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project.
CA Cancer J Clin 1993; 43: 134-49.
- 7. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP.**
The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2 425 men.
Cancer 1991; 67: 2949-58
- 8. Launois R.**
Exemple d'étude médico-économique : dépistage du cancer de la prostate.
In: Sancho-Garnier H, Béraud C, Doré JF, Pierret J, Schaffer P, editors. Dépistage des cancers. De la médecine à la santé publique. Paris: INSERM; 1997. p. 71-83.
- 9. Torp Pedersen ST, Littrup PJ, Lee F, Mettlin C.**
Early prostate cancer : diagnostic costs of screening transrectal US and digital rectal examination.
Radiology 1988; 169: 351-4.
- 10. Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec.**
Le dépistage du cancer de la prostate : évaluation des avantages, des effets indésirables et des coûts.
Montréal : CETS 1995; 96p.
- 11. Office of Technology Assessment.**
Cost and effectiveness of prostate cancer screening in elderly men

Pittsburg : OTA 1995; 130p.

12. Barry MJ, Fleming C, Coley CM, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE.

Should Medicare provide reimbursement for prostate specific antigen testing for early detection of prostate cancer ? Part IV : Estimating the risks and benefits of an early detection program.

Urology 1995; 46 (4): 445-61.

13. Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK.

Prostate cancer screening : what we know and what we need to know.

Ann Intern Med 1993; 119: 914-23.

14. Faivre J, Tazi A, Benhamiche AM.

Dépistage de masse du cancer colorectal.

In: Sancho-Garnier H, Béraud C, Doré JF, Pierret J, Schaffer P, editors. Dépistage des cancers. De la médecine à la santé publique. Paris: INSERM; 1997. p. 39-46.

15. Lamarque JL, Pujol H, Daures JP, Laurent JC, Cherif Cheikh J, Boulet P, Pujol J.

Contraintes d'un dépistage de masse organisé du cancer du sein.

Pathol Biol • 1991; 39: 845.

16. Lancry PJ.

Analyse économique des dépistages de masse du cancer du sein : à propos de 5 programmes expérimentaux français.

Paris : CREDES, Lancry PJ, Wait S • 1993; x: 175P.

17. Van Der Maas PJ, de Koning HJ, Van Ineveld BM, Van Oortmarssen GT, Habbema JDF, Lubbe KTN, Geerts AT.

The cost-effectiveness of breast cancer screening.

Int J Cancer • 1989; 43: 1055-60.

18. Moatti JP.

Contribution de l'analyse économique au débat sur le dépistage des cancers : des faux alibis aux vrais dilemmes.

In: Sancho-Garnier H, Béraud C, Doré JF, Pierret J, Schaffer P, editors. Dépistage des cancers. De la médecine à la santé publique. Paris: INSERM; 1997. p. 93-102.

19. Cost effectiveness and models for economic impact analysis.

Int J Cancer 1996; 9 suppl: 62-5.

20. Fagnani F.

Évaluation économique en matière de dépistage du cancer. Principes et applications.

In: Sancho-Garnier H, Béraud C, Doré JF, Pierret J, Schaffer P, editors. Dépistage des cancers. De la médecine à la santé publique. Paris: INSERM; 1997. p. 103-7.

21. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, Badalament R, Babaian R.

Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies.

Cancer 1994; 74: 3146-58.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans est celui de la prostate. Après une période d'augmentation de l'incidence, une légère diminution des cas incidents est observée depuis 1994 ; ceci pourrait être lié à une déplétion du sous-groupe des cancers de prostate infracliniques par une meilleure détection. La mortalité semble amorcer parallèlement une baisse toutefois trop récente et trop faible pour qu'elle puisse être interprétée. Les données disponibles sur les années de vie perdues ont montré que l'impact de ce cancer était très inférieur à celui du cancer du poumon ou des cancers digestifs.

De nombreuses interrogations persistent concernant l'efficacité des traitements du cancer de la prostate localisé : le meilleur traitement n'est pas défini ; la morbidité des traitements et leur impact sur la qualité de vie participent grandement à cette conclusion. L'intérêt du traitement curatif par rapport à la surveillance et traitement différé n'est pas démontré (même s'il est suggéré pour certaines tranches d'âge et certains types de tumeur). Il est en 1997 impossible d'identifier parmi les tumeurs de prostate détectées celles qui feront courir un risque vital au patient au cours de son existence et celles qui ne seront pas la cause de son décès. Le degré de différenciation de la tumeur est cependant le facteur pronostique connu le plus déterminant. Les hommes ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate pourraient représenter une sous-population à risque, toutefois il n'existe pas de critères spécifiques (âge, nombre de personnes atteintes dans la fratrie et degré de parenté) définissant cette sous-population.

En ce qui concerne l'analyse économique, l'étude de la littérature montre qu'il est prématuré d'envisager la mise en place d'un dépistage de masse du cancer de la prostate, sans condamner par ailleurs certains dépistages spontanés. En effet, si les résultats de certaines études concluent à un coût du dépistage qui ne peut être considéré comme prohibitif par rapport à d'autres programmes, la décision d'allouer des ressources à ce dépistage du cancer de la prostate nécessite une meilleure connaissance des gains en espérance de vie. Enfin, il apparaît que, pour rendre compte de l'opportunité de la mise en place d'un dépistage systématique du cancer de la prostate, l'évaluation économique devra reposer sur les résultats d'études coût-efficacité prenant en compte les coûts d'organisation des campagnes de dépistage.

Le dosage du taux de PSA sanguin total serait en cas de dépistage la modalité à utiliser. En effet, ce dosage permet d'identifier une anomalie biologique en faveur de l'existence d'un cancer de la prostate. Cependant, des problèmes de variabilité des résultats existent en routine selon les méthodes utilisées (valeur seuil). De plus, les performances de ce test (valeur prédictive) en situation de dépistage systématique restent mal connues. La stratégie la plus performante qui consiste à combiner le PSA et le toucher rectal et à faire une biopsie lorsque l'un des deux est positif ne correspond pas à une stratégie de référence ou *gold standard*. La stratégie optimale reste à définir en prenant en compte également des critères économiques et des essais sont nécessaires.

L'acceptabilité des tests de dépistage par la population demande à être mieux précisée même si quelques éléments de réponse sont disponibles. La médiatisation autour du cancer de la prostate dans la plupart des pays développés et les premiers résultats des essais randomisés en cours évaluant le bénéfice du dépistage (États-Unis et Europe) ont clairement montré la nécessité et la difficulté d'informer le patient et de prendre en compte sa préférence individuelle.

En conclusion, les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander un dépistage de masse du cancer de la prostate. Il semble indispensable de conduire une réflexion complémentaire sur l'information du patient et sur l'opportunité d'un dépistage individuel par la bonne prescription du dosage du PSA.

ANNEXES

ANNEXE 1 - GRILLE DE SELECTION

A. PERSPECTIVE ADOPTEE

	OUI	NON
LE POINT DE VUE À PARTIR DUQUEL L'ÉVALUATION EST MENÉE EST-IL PRÉCISÉ ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B. POPULATION CIBLE

	OUI	NON
1) LA POPULATION ÉTUDIÉE EST-ELLE ASYMPTOMATIQUE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) LA TRANCHE D'ÂGE EST-ELLE PRÉCISÉE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C. CARACTERE COMPARATIF DE L'EVALUATION

	OUI	NON
1) L'ÉVALUATION COMPORTE-T-ELLE DIFFÉRENTES STRATÉGIES ALTERNATIVES ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) LE PSA EST-IL INTÉGRÉ DANS LA STRATÉGIE DE DÉPISTAGE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

D. INDICATEUR D'EFFICACITE

	OUI	NON
L'INDICATEUR D'EFFICACITÉ EST-IL PRÉCISÉ ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

E. CARACTERISTIQUES DU MODELE (S'IL Y A LIEU)

	OUI	NON
LA MODÉLISATION RÉPOND-ELLE AUX CRITÈRES SUIVANTS :		
- DÉFINITION DE LA QUESTION POSÉE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- IDENTIFICATION DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- DÉTAIL DES STRATÉGIES CLINIQUES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

F. QUANTIFICATION DES COUTS

	OUI	NON
1) LE DÉTAIL DES COÛTS EST-IL EXPLICITE ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) LES SOURCES DES COÛTS SONT-ELLES DÉTAILLÉES ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 2 : GRILLE DE LECTURE

A. LE CADRE DE L'EVALUATION

1) QUELLE PERSPECTIVE EST ADOPTÉE DANS L'ÉTUDE ?

	OUI	NON
• La société	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• L'assurance maladie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Un établissement de soins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) QUELLE EST LA NATURE DE LA COMPARAISON ?

	OUI	NON
• Comparaison de populations d'origine ethnique différente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Comparaison de différentes stratégies de dépistage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Comparaison dépistage <i>versus</i> diagnostic sur signes d'appel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Comparaison de populations par tranches d'âge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B. PRISE EN COMPTE DU TEMPS

1) TEMPS D'OBSERVATION DES PATIENTS

	OUI	NON
• Les patients sont-ils suivis sur plusieurs années ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Si oui, sur combien de temps	_____	
	années	

2) PREND-ON EN COMPTE LES PATIENTS PERDUS DE VUE ?

OUI NON

3) ACTUALISATION DES COÛTS

OUI NON

4) ACTUALISATION DES BÉNÉFICES

OUI NON

C. EVALUATION COMPARATIVE

1) MINIMISATION DES COÛTS*

OUI NON

2) ÉTUDE COÛT-EFFICACITÉ

Critères d'efficacité :

- *année de vie sauvée*

OUI NON

- *cancers détectés*

OUI NON

- *cancers détectés traitables*

OUI NON

- *cancers localisés*

OUI NON

Type de classification des cancers : - *TNM*

OUI NON

- *ABCD*

OUI NON

3) ÉTUDE COÛT-UTILITÉ

*QALY**

OUI NON

4) ÉTUDE COÛT-BÉNÉFICE

- coûts évités
 - propension à payer

D. QUANTIFICATION/MESURE DES COÛTS : QUELS SONT LES COÛTS RETENUS ?

1) COÛTS DIRECTS MÉDICAUX DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

	OUI	NON	Si oui, mode de valorisation		
			Coût réel*	Coût standard	Coût nominal*
• Coûts des stratégies de dépistages					
- de la consultation chez le généraliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- de la consultation chez le spécialiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'un PSA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'un ECBU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- de la biopsie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- de l'échographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- des antibiotiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- des hospitalisations associées s'il y a lieu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'un curage ganglionnaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'une radiographie pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'une scintigraphie osseuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'une scanographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- des hospitalisations associées s'il y a lieu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Coûts des effets secondaires liés au dépistage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) COÛTS INDIRECTS

	OUI	NON	Si oui, mode de valorisation
			Coût des pertes de production ¹¹
• Coûts indirects pour le patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3) COÛTS DE L'ORGANISATION DE LA CAMPAGNE DE DÉPISTAGE

	OUI	NON
• Coûts organisationnels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4) COÛTS INTANGIBLES*

	OUI	NON
• Coût de l'anxiété	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

E. QUALITE DE VIE

LA QUALITÉ DE VIE EST-ELLE PRISE EN COMPTE ?	OUI	NON
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¹¹ Durée moyenne de l'arrêt de travail lié au suivi multiplié par un taux de salaire horaire ou moyen journalier.

LEXIQUE DES TERMES ECONOMIQUES

LEXIQUE DES TERMES ECONOMIQUES

Actualisation (taux d')

Procédure de calcul destinée à répondre aux problèmes de mesure posés par l'introduction de la dimension temporelle dans l'évaluation des coûts et/ou des résultats. Le taux d'actualisation est un indicateur de préférence pour le présent par rapport au futur.

Coût-bénéfice

Type d'étude économique qui consiste à calculer dans une même échelle de mesure le coût d'une stratégie médicale par rapport à son bénéfice. Ce type d'étude est donc censé aider à déterminer des seuils au-delà desquels une action médicale n'est plus socialement justifiée.

Coûts directs

Valeur des ressources consommées pour la production d'une prestation médicale. Il faut distinguer les coûts directs médicaux des coûts directs non médicaux.

Coûts directs médicaux

Ensemble des charges financières qui découlent directement de l'action thérapeutique (frais d'hospitalisation, médicaments, examens biologiques et radiologiques, etc.).

Coûts directs non médicaux

Ils sont provoqués par la maladie ou le traitement mais n'ont pas entraîné de consommation d'un service médical (frais de transport, surcoût familial lié aux dépenses d'aide au maintien à domicile, etc.).

Coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité permet de comparer des stratégies qui diffèrent par leurs coûts et leurs effets. Elle s'exprime par un *ratio* : unité monétaire par indicateur d'efficacité médicale (par exemple, en francs par année de vie sauvée). Une stratégie est dite coût-efficace lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir un résultat supérieur à un moindre coût.

Coût-efficacité marginal

Type d'étude qui consiste à calculer le coût d'une unité supplémentaire d'efficacité (par exemple, une année de vie sauvée) en effectuant le rapport entre la différence de coût et la différence d'efficacité d'une stratégie par rapport à une autre.

Coûts indirects

Pertes de production liées à la maladie. Plusieurs méthodes de calcul ont été proposées pour tenter d'approcher ces coûts. La méthode la plus utilisée, bien que controversée, est fondée sur le concept du capital humain. Elle consiste à évaluer les coûts indirects par les pertes de salaires liées à la maladie et/ou à l'utilisation d'une procédure thérapeutique.

Coûts intangibles

Les coûts intangibles sont liés à la perte du bien-être (angoisse, souffrance, gêne, etc.), provoqués par le traitement. Ils sont difficiles à évaluer car ils ne donnent pas lieu à des flux financiers.

Coûts nominaux

La valorisation des coûts nominaux consiste à utiliser les tarifs d'un bien ou d'une prestation médicale, fixés de manière administrative. La déconnexion entre les coûts nominaux et les coûts réels est souvent importante. Si le recours aux tarifs et aux lettres-clés est largement critiquable, il s'agit souvent de la méthode de valorisation la plus facile à mettre en œuvre.

Coût réel

Le coût réel est la méthode de valorisation la plus en accord avec les principes de la théorie économique. Elle implique une observation détaillée des quantités physiques de ressources (amortissement des équipements, temps de travail médical ou non, etc.) qu'il est nécessaire de mettre en œuvre pour suivre un patient.

Coûts standards

Les coûts standards correspondent à une mesure du volume de ressources utilisées fondée sur un processus de production standard défini *a priori*. Cela revient à utiliser des coûts moyens issus de la comptabilité analytique pour chaque type de ressources consommées dans le processus de production de soins.

Coût-utilité

L'analyse coût-utilité consiste à relier les coûts d'une stratégie médicale à ses conséquences exprimées en « unité qualitative ». L'indicateur d'efficacité est alors pondéré par une appréciation subjective de la qualité de vie.

Markov (chaîne de)

Les chaînes de Markov permettent de modéliser l'évolution dans le temps d'une population à travers un nombre fini d'états de santé. Cette technique permet de formaliser des problèmes qui ne pourraient pas être gérés par un arbre simple de décision. Les probabilités de transition sont alors mises sous

forme matricielle (en lignes et en colonnes) tandis que les coûts et les avantages sont soumis à ces probabilités de façon récurrente en fonction de la durée de la modélisation.

Minimisation des coûts

Type d'étude qui s'applique à la comparaison de stratégies diagnostiques ou thérapeutiques dont les conséquences cliniques sont supposées équivalentes. Ces études se contentent d'agrèger les coûts de chacune des stratégies pour les comparer.

Propension à payer (Willingness to pay)

Type d'étude économique qui consiste à mesurer, par interrogation directe ou par observation d'un comportement concret, la valeur monétaire que l'individu accorde aux bénéfices ou risques qui découlent d'une action de santé ou de prévention.

QALY (quality-adjusted-life-year)

Le QALY est un indicateur d'efficacité pondéré par une appréciation subjective de la qualité de vie. Il détermine le coût par année de vie gagnée en tenant compte de la qualité de vie due aux états pathologiques. Cet indicateur est censé faciliter la comparaison entre diverses interventions diagnostiques et thérapeutiques.

D'après

Santé et multidisciplinarité. Choix et décisions.
Paris : Hermès, 1995.

Auray JP, Béresniak A, Claveranne JP, Duru G.
Dictionnaire commenté d'économie de la santé.
Paris: Masson, 1996.

Baladi JF.
Guide pour le processus d'évaluation des coûts. Version 1.0 Santé.
Ottawa : Office Canadian de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé, 1996.

Béresniak A, Taboulet F, Cros-Friedmann S.
Comprendre la pharmacoéconomie.
Paris: John Libbey Eurotext, 1996.

Matillon Y, Durieux P.
L'évaluation médicale. Du concept à la pratique.
Paris: Flammarion, 1994.

Moatti JP.
L'économie de la santé à la croisée des chemins.
Problèmes Econ 1991; 242: 15-7.

Pouvoirville (de) G.

L'évaluation économique en santé. Principes - exemple de la cholécystectomie laparoscopique.
Ann Chir 1995; 49: 881-8.