

ANALYSE COÛT-EFFICACITE DES STRATEGIES DE DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

R. LAUNOIS⁽¹⁻²⁾, L. ALEXANDRE⁽³⁾

Actes du 30ème Colloque International d'Econométrie Appliquée : Econométrie de la Santé. AEA-Université Bilkent. Ankara 1990. pp. 355-361.

⁽¹⁾ REES France - 28, rue d'Assas - 75 006 Paris – Email : reesfrance@wanadoo.fr - Site Internet : <http://www.rees-france.com>

⁽²⁾ UNIVERSITE Paris XIII – Faculté de médecine Léonard de Vinci – 74, rue Marcel Cachin - 93017 Bobigny – France

⁽³⁾ Service du Professeur Jardin, CHU de Kremlin-Bicêtre

ABSTRACT

Screening examinations for detecting early prostatic cancers is performed in order to find localised tumors. At present, it is not sure that early detection increases survival rates. Given the medical controversy, we did not try to prove that the decision of screening was or was not justified. Our purpose is to evaluate the cost-effectiveness of various screening strategies. The protocols were compared with each other for cost per subject screened and for numbers of detected cancers. Sensitivity analysis has been carried out for different prevalence rates.

Ce travail a été réalisé à l'occasion de la conférence de consensus sur le dépistage du cancer de la prostate qui s'est tenue à Paris les 8 et 9 décembre 1989. Ce volet économique de la conférence a été réalisé à la demande des organisateurs qui souhaitaient prouver que le corps médical est capable d'intégrer la dimension économique dans ses choix professionnels.

METHODES

Un modèle a été construit afin d'estimer le rapport coût-efficacité des différentes stratégies de dépistage de l'adénocarcinome de la prostate. Le critère d'efficacité retenu dans cette étude a été le nombre de cancers dépistés. Il est, en effet, impossible, à l'heure actuelle, d'évaluer l'impact des stratégies en termes de survie des patients. Cette limitation de l'étude permet de contourner l'absence de données documentées au sujet de l'efficacité des thérapeutiques du cancer.

UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE

L'opportunité d'un dépistage de masse du cancer de la prostate se pose du fait de la fréquence de cette maladie ; il s'agit de la deuxième cause de mortalité par cancer après 50 ans chez l'homme.

L'incidence de la maladie atteint 23,3 pour 100 000 selon le registre du cancer du Bas-Rhin et 35 pour 100 000 selon celui du Tarn en taux standardisés internationaux. La mortalité due à ce cancer est forte et atteint 10 % de la mortalité par cancer. En 1988, cette pathologie a été responsable de 8 961 décès en France en taux brut. Il est, à l'heure actuelle, difficile de se prononcer sur l'opportunité d'un dépistage de masse. D'abord, il existe de très nombreux cancers latents. Les études autopsiques retrouvent un taux de prévalence proche de 30 % chez les hommes âgés de plus de 65 ans. Un dépistage de masse risquerait de retrouver des petits cancers latents qui ne se seraient pas manifestés avant la mort des sujets porteurs. Ensuite, l'intérêt d'un traitement précoce de cette maladie n'a jamais pu être prouvé dans le cadre d'études prospectives contrôlées. S'il n'est pas possible de répondre à la question « faut-il dépister le cancer de la prostate ? », on peut cependant indiquer la méthode la plus coût-efficace pour effectuer un dépistage qui se développe de façon incontrôlée.

LA CLASSIFICATION

Le cancer de la prostate est classé en 4 stades, selon son degré d'extension

- a) Tumeur non palpable découverte lors de l'examen histologique de la glande
- b) Nodule palpable localisé à la glande et ne dépassant pas la capsule
- c) Tumeur dépassant la capsule
- d) Métastases

Le dépistage s'attache à diagnostiquer les cancers accessibles à un traitement définitif, c'est-à-dire aux stades a et b. les stades c et d ne peuvent, aujourd'hui, bénéficier que d'un traitement palliatif qui n'allonge pas de façon certaine la survie.

Il existe une autre classification selon la méthode T.N.M. de l'Union Internationale contre le cancer. L'ensemble des travaux n'utilise pas les mêmes classifications, ce qui rend impossible certaines comparaisons de séries.

La détermination du stade d'un cancer se fait par l'examen clinique et les explorations complémentaires pré-opératoires. Dans de nombreux cas, il existe un sous-stadging, révélé à l'examen anatomo-pathologique.

LES TESTS

Le dépistage de ce cancer se fait essentiellement à partir de trois tests qui peuvent être associés, le toucher rectal (T.R.), l'échographie trans-rectale (U.S.) et l'antigène spécifique de prostate (P.S.A.). Le toucher rectal a longtemps été l'unique examen de dépistage et reste un examen essentiel dans l'esprit des cliniciens. Il recherche lors de la palpation de la face postérieure de la prostate, les irrégularités de forme et de consistance de la glande qui peuvent trahir la présence d'un adénocarcinome. L'information apportée par ce test n'est pas parfaite. Certaines anomalies ne sont pas des cancers tandis que les petits cancers et les cancers antérieurs sont inaccessibles à ce moyen de diagnostic. Pour Stamey et Mac Neal, seuls les cancers situés dans le tiers postéro-latéral seraient accessibles. Or, seulement 45 % des cancers se situeraient dans cette zone. Cet examen présente un autre inconvénient : il ne dépiste que les cancers assez volumineux qui ont souvent déjà dépassé la capsule de la glande et ne sont plus accessibles à une thérapie curative. Ainsi, 95 % des cancers atteignant 4 ml ont dépassé les limites de la glande. Malgré ces limites, le toucher rectal reste un test utile : il est peu coûteux, non iatrogène et possède une sensibilité et une spécificité correctes.

Les ultra-sons constituent historiquement la deuxième méthode de dépistage du cancer de la prostate. Ils recherchent une anomalie de la consistance de la glande ou la présence d'échos anormaux. Cette méthode a beaucoup déçu lorsque sa mauvaise spécificité a été mieux appréhendée. De nombreux travaux ont montré les limites de la sémiologie échographique de la prostate et ont, en fait, remis en cause l'intérêt de cette méthode.

Les marqueurs biologiques semblent plus prometteurs. Parmi ceux-ci, l'antigène spécifique de prostate (P.S.A.) est incontestablement le plus performant. Il n'est pas spécifique du tissu tumoral : la prostate non cancéreuse produit aussi du P.S.A. Cependant, alors que le gramme de tissu non cancéreux est responsable d'une élévation de 0,3 nanogramme par ml du taux sérique de P.S.A., le tissu tumoral produit une augmentation dix fois plus importante. Ceci explique l'importance des taux positifs lorsque l'on choisit une valeur seuil peu élevée : les hypertrophies bénignes de la prostate (adénome de la prostate) peuvent s'accompagner d'une élévation du marqueur en dehors de toute atteinte cancéreuse.

La connaissance de la valeur informative des tests utilisés est essentielle pour calculer leur impact en termes de cancers dépistés et de coûts des stratégies étudiées. Cet apport d'informations s'évalue au travers de la sensibilité, de la spécificité, de la valeur prédictive positive et de la valeur prédictive négative de chacun des tests.

La sensibilité représente la fréquence du signe dans la maladie : elle s'exprime par le rapport du nombre de vrais positifs (VP) au nombre total de malades.

La spécificité se définit en termes de nombre de sujets indemnes correctement identifiés et s'exprime par le rapport du nombre de vrais négatifs (VN) au nombre total de sujets indemnes.

La valeur prédictive est la probabilité que le sujet soit réellement malade lorsqu'il présente le signe étudié.

La valeur prédictive négative est la probabilité de l'absence de la maladie si le signe fait défaut.

MAQUETTE DU MODELE ECONOMIQUE

L'évaluation du nombre d'examens requis par la politique de dépistage suppose que l'on sache conceptualiser dans un même schéma ce qui est déterminé par les plans d'action des professionnels et ce qui est aléatoire. La première étape de la modélisation de la démarche décisionnelle est d'en schématiser graphiquement la chronologie en fonction des choix faits par le prescripteur ou imposés par l'état de la nature. L'arbre de décision se construit de gauche à droite. Les embranchements y figurant correspondent soit à des nœuds décisionnels lorsqu'ils traduisent les choix du thérapeute, soit à des nœuds aléatoires lorsqu'il s'agit d'événements dont l'issue dépend du hasard.

Si le décideur choisit de dépister, l'accord entre l'objectif qu'il poursuit et la réalité lui échappe ; le hasard le conduit sur la branche « cancer » ou « non cancer » et l'arbre commence par deux branches maîtresses, malade et non malade. Les ramifications qui s'y greffent traduisent les résultats aléatoires des examens mis en œuvre. Dans la maquette, trois tests peuvent être utilisés en première intention : l'examen clinique avec toucher rectal, la mesure du taux de P.S.A., ou l'application concomitante des deux tests. La conduite rationnelle est d'avoir recours à une seule de ces trois techniques et de ne proposer d'autres examens que pour les sujets dont le résultat est suspect. La nature de ces examens complémentaires varie en fonction de la stratégie adoptée. Une fois définies les étapes du parcours, on assigne à chaque test les probabilités correspondant à ces qualités nosologiques, sachant que pour tout nœud aléatoire, la somme des probabilités est égale à 1. La probabilité ou la fréquence d'une anomalie, dans la population atteinte d'un cancer est égale à la sensibilité du test (a_i), celle de son absence est égale à $(1 - a_i)$. La probabilité ou la fréquence d'un examen normal, dans une population non atteinte d'un cancer est égale à la spécificité (b_i) et celle d'un résultat positif dans ce même groupe est égale à $(1 - b_i)$. Si l'on connaît la distribution des probabilités p et $1 - p$ sur les états de la nature, on peut calculer la probabilité jointe d'avoir un résultat positif ou négatif à l'issue d'une série d'examens.

Il suffit pour cela :

- de multiplier les probabilités d'avoir un résultat positif ou négatif le long du parcours emprunté à partir du premier nœud aléatoire en respectant l'ordre chronologique des investigations.
- D'adopter une « ligne de partage » pour identifier le caractère normal ou pathologique des résultats obtenus sur une combinaison de tests.
- D'additionner en fonction du critère de positivité retenu les probabilités jointes qui apparaissent au moment où l'éventualité d'un nouvel examen est envisagé sur chacune des deux branches maîtresses de l'arbre.

Cette fréquence des positifs (vrais ou faux puisque le clinicien se borne à constater les anomalies sans pouvoir discriminer entre malades et non malades) définit la probabilité (n_i) des sujets examinés qui doit faire l'objet d'une demande d'examens complémentaires. Appliquée à la population recrutée No, cette fréquence permet de calculer le nombre de nouveaux tests demandés : $N_i = n_i N_o$.

Si les tarifs des premières investigations et le coût des examens complémentaires (π_i) sont considérés comme donnés, le coût total d'une stratégie (C_t) dépend exclusivement de la quantité d'examens initiaux (v_i) et complémentaires (N_i) qui y sont utilisés. Ces quantités varient pour chaque stratégie en fonction de la nature des tests précédemment demandés et de leurs qualités nosologiques. La fréquence de détection du cancer dans la population qui est soumise à la stratégie considérée est égale au nombre de biopsies qui se révèlent être positives.

QUELLES STRATEGIES

Devant l'impossibilité d'évaluer les performances de toutes les stratégies historiquement utilisées ou médicalement judicieuses, des choix ont dû être effectués. Les stratégies dont la pertinence médico-économique ont été testées sont au nombre de six. Celles-ci ont été sélectionnées en accord avec les principaux cliniciens spécialistes du sujet.

La première stratégie de dépistage débute par un T.R. effectué par un médecin-généraliste (T.R.G.), sa positivité conduit à la pratique d'un toucher rectal par le spécialiste (T.R.S.). Sa positivité fait effectuer une échographie trans-rectale. Si cette dernière est positive, on réalise une biopsie de prostate. Si, au contraire, elle est négative, on pratique un dosage du P.S.A., dont la positivité conduit à la biopsie.

La deuxième stratégie diffère de la première par le fait que l'on pratique une échographie à tous les malades après l'examen par le spécialiste que le toucher rectal ait été positif ou négatif. Si l'échographie est négative, on effectue de principe une biopsie. Si l'échographie est positive, seuls les sujets qui étaient positifs au T.R.S. bénéficient d'une biopsie.

La troisième stratégie substitue le dosage du P.S.A. à l'E.T.R. après le T.R.S. Si le taux de P.S.A. est anormal, on pratique une biopsie systématique. Par contre, les patients négatifs au P.S.A. ne subissent de biopsie que s'ils étaient positifs au T.R.S.

La quatrième stratégie débute par un dosage du P.S.A. Seuls les positifs sont explorés et sont adressés à l'urologue pour subir un T.R.S. Les positifs sont explorés par échographie. Les positifs sont biopsiés. Les négatifs ne sont biopsiés que si un deuxième dosage de P.S.A. est positif.

La cinquième stratégie commence par une association de tests, T.R.G. et dosage du P.S.A. Seuls les positifs sont explorés par un T.R.S. Sa positivité induit un examen échographique. Les positifs sont biopsiés. Les négatifs ne sont biopsiés que si un second dosage de P.S.A. se révèle positif.

La dernière stratégie consiste à pratiquer un dosage de P.S.A. à toute la population. Les positifs subissent un T.R.S. Les positifs et les négatifs sont systématiquement biopsiés.

Les valeurs de sensibilité et de spécificité qui ont été retenues pour apprécier l'efficacité et le coût des stratégies de dépistage figurent au tableau 1. Il s'agit des chiffres issus des dernières publications françaises et américaines.

Tableau 1

| | Taux des VP Ai | Taux des FN 1 – ai | Taux des FP 1 – bi | Taux des VN Bi |
|---------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| TRG (Teillac) | 0.428 | 0.572 | 0.224 | 0.755 |
| PSA* (Teillac) | 0.947 | 0.053 | 0.568 | 0.432 |
| TRG + PSA (Teillac) | 0.971 | 0.029 | 0.673 | 0.327 |
| TRS (Perrin) | 0.710 | 0.290 | 0.141 | 0.859 |
| US/TR + (Perrin) | 0.966 | 0.034 | 0.733 | 0.267 |
| US/TR - (Perrin) | 0.335 | 0.665 | 0.372 | 0.628 |
| PSA** (Cooner) | 0.685 | 0.315 | 0.169 | 0.831 |
| PSA** (Teillac) | 0.676 | 0.324 | 0.111 | 0.869 |

VP : vrais positifs

FN : faux négatifs

FP : faux positifs

VN : vrais négatifs

* PSA de première intention

** PSA de deuxième intention

RESULTATS

Les diverses stratégies ont été classées en fonction du nombre de cancers dépistés. Les stratégies plus onéreuses à nombre égal ou inférieur de cancers détectés ont été éliminées. Les stratégies restantes ont été étudiées en termes de rapport coût-efficacité marginal. Le coût additionnel d'une stratégie plus performante (coût marginal) est divisé par le bénéfice qu'elle apporte en termes de cancers supplémentaires dépistés. Les plus mauvaises stratégies, en termes de rapport coût-efficacité, sont rejetées.

L'ordre de classement des stratégies en termes de nombres de cancers dépistés montre que la stratégie 3 est la plus performante sur le plan médico-économique.

Des traitements complémentaires ont été effectués sur les résultats. Il a été procédé à une étude de l'impact des variations du taux de prévalence sur les coûts des stratégies de dépistage et sur leur ordre de classement. Les taux de prévalence retenus dans le schéma de base (3 %), sont une estimation de la prévalence clinique de la maladie. En fait, la prévalence autopsique est beaucoup plus forte. Ces calculs montrent que l'ordre des stratégies varie en fonction de la fréquence de la pathologie dans la population.

DISCUSSION

Ce type d'études soulève une discussion méthodologique.

D'abord, les calculs de spécificité et de sensibilité des tests ont été effectués par rapport à un examen de référence, la biopsie, qui est censée départager les malades et les non-malades.

On ne dispose, en fait, que d'estimations des valeurs des tests. Il existe, en définitive, trois sortes de biais dans la définition de la valeur informative des tests. En premier lieu, l'examen de référence est imparfait : la biopsie ne dépiste pas tous les cancers. Les petits cancers, ou ceux qui se situent hors de la zone suspecte à l'échographie ou au toucher rectal, lui échappent. En deuxième lieu, les sujets négatifs à un test sont considérés comme de vrais négatifs et cessent souvent d'être explorés. En dernier lieu, seuls les sujets positifs sont biopsiés.

Cette carence peut être dépassée grâce à une étude clinique prospective complexe. Il s'agit de pratiquer, avant l'ablation de la prostate, pour une maladie non-prostatique, les différents tests dont on dispose. La vérification anatomique des prostates permettra de connaître avec certitude les sujets malades et sains ; on disposera alors de taux exacts de sensibilité et spécificité des différents tests. Ces études menées à l'investigation d'équipes américaines et françaises devraient être achevées dans les deux années qui viennent.

Ensuite, il est possible d'améliorer la valeur informative du P.S.A. en analysant son taux en fonction du poids de la prostate. Le seuil pathologique dépend du volume de glande prostatique. On peut améliorer le modèle en intégrant les données fournies par l'échographie ou le toucher rectal concernant le poids de la glande.

Cette analyse compartimentée, qui modifiera principalement les performances des stratégies 4 et 5, pourra être réalisée au début de 1991.