

questions en Santé publique

Dépistage des cancers

De la médecine
à la santé publique

édité par
H. Sancho-Garnier
C. Béraud, J.F. Doré
J. Pierret, P. Schaffer


LES EDITIONS
INSERM

Exemple d'étude médico-économique : dépistage du cancer de la prostate

R. LAUNOIS

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 [4, 5, 6]. Un modèle a été construit à la demande des organisateurs de cette manifestation, afin d'estimer le rapport coût/efficacité des différentes stratégies de dépistage de l'adénocarcinome prostatique.

Introduction

L'opportunité d'un dépistage de masse du cancer de la prostate se justifie si elle répond à trois critères : incidence élevée, histoire de la maladie connue et existence d'un traitement efficace. Seul ce premier élément est certain, puisqu'il persiste des doutes sur le développement de cette maladie et sur l'efficacité des traitements proposés.

Ainsi, l'opportunité d'un dépistage de masse se pose essentiellement du fait de la fréquence de cette pathologie. Il s'agit de la deuxième cause de mortalité par cancer après 50 ans chez l'homme. Son incidence atteint 23,3 pour 100 000 selon le registre du cancer du Haut-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 maladie a été responsable de 8 961 décès en France en taux brut.

Il est cependant difficile de se prononcer définitivement sur l'intérêt d'un dépistage de masse.

D'abord, il existe de nombreuses formes latentes. Les études autopsiques retrouvent un taux de prévalence proche de 30 % chez les hommes de plus de 65 ans. Un dépistage de masse risquerait de retrouver des petites tumeurs

latentes qui ne se seraient pas manifestées avant la mort des patients. Ensuite, l'intérêt d'un traitement précoce n'a jamais pu être démontré dans le cadre d'études prospectives contrôlées. Enfin, un tel dépistage serait très coûteux et doit être comparé aux autres enjeux de santé publique.

Objectifs

Cette étude s'est attachée à modéliser les stratégies de dépistage en fonction du choix et de l'ordre des examens cliniques, biologiques et d'imagerie. Les différents protocoles ont été comparés en termes de ratios coût/efficacité. Une analyse de sensibilité a été pratiquée avec différents taux de prévalence clinique et autopsique de la maladie.

Trois types d'examens ont été intégrés dans les stratégies : le toucher rectal (TR), l'échographie (US) et l'antigène spécifique de prostate (PSA). Les PAP (dosage des phosphatases alcalines), l'échographie cutanée, la tomographie et la RMN (résonance magnétique nucléaire) n'ont pas été pris en considération comme instruments de dépistage. Il existe, en effet, un consensus pour considérer que ces examens n'apportent rien dans ce dépistage.

Le critère d'efficacité retenu a été le nombre de cancers dépistés et le nombre de décès évités.

Définitions

La connaissance de la valeur informative des tests 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, spécificité, valeur prédictive positive et négative.

- La sensibilité représente la fréquence du signe dans la maladie : elle s'exprime par le rapport du nombre de vrais positifs 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 au nombre total de sujets indemnes.
- La valeur prédictive positive 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.

Avant d'analyser les coûts et les bénéfices associés aux différentes stratégies de dépistage envisageables, il convient de caractériser les types de cancers

qui peuvent être découverts en précisant leur degré d'extension et leur potentiel évolutif. Deux types de classification permettent d'apprécier la gravité du cancer de la prostate : la classification TNM et la classification ABCD. Cette dernière est celle qui est le plus souvent utilisée en urologie, notamment dans les pays anglo-saxons. Elle permet de distinguer les situations dans lesquelles un traitement curatif est possible (stades A et B), et les situations pour lesquelles on ne peut envisager qu'un traitement palliatif (stades C et D). Pour caractériser la cinétique de la tumeur, il existe également deux types de classification histologique : la classification de Gleason et celle de l'OMS. C'est cette dernière qui a été retenue pour des raisons empiriques. La seule histoire naturelle de la maladie dont nous disposons à l'heure actuelle y a recours ; il s'agit de celle publiée par Johansson [3]. Trois grades y sont distingués : les tumeurs bien différenciées, modérément différenciées et peu différenciées. Les tumeurs différenciées ont une cinétique rapide et les tumeurs bien différenciées ont un taux de croissance plus lent.

Whitmore [10] a brillamment résumé le dilemme que pose le dépistage du cancer de la prostate : « Le traitement est-il nécessaire quand il est possible, est-il possible quand il est nécessaire ? » Dans le premier cas, il s'agit toujours d'une tumeur infraclinique, dont le degré d'évolutivité peut être très lent : le traitement est bien sûr possible, mais faut-il le faire ? Autrement dit, faut-il systématiquement dépister tous les cancers existants et les opérer, sachant que dans de nombreux cas, et notamment pour les personnes âgées, ces sujets ont de multiples raisons de mourir d'une cause autre que leur cancer de la prostate. Dans le deuxième cas de figure, le traitement pourrait paraître s'imposer, mais il n'est pas sûr qu'il soit efficace si les atteintes sont déjà extracapsulaires.

Maquette du modèle médico-économique

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 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 des thérapeutes, 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 toucher rectal, la mesure du taux de PSA ou l'application concomitante des deux tests. La conduite rationnelle est d'avoir recours à une seule des 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 une population atteinte d'un cancer est égale à la sensibilité du test (a_i), celle de son absence chez des individus malades 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 la prévalence de la maladie et la fréquence des sujets sains, on peut calculer la probabilité jointe d'avoir un résultat positif ou négatif à l'issue d'une série d'exams. 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'additionner les probabilités jointes qui apparaissent au moment où l'éventualité d'un nouvel examen est envisagé sur chacune des deux branches maitresses de l'arbre.

Cette fréquence des positifs (vrais ou faux, puisque le praticien se borne à constater les anomalies sans pouvoir discriminer entre malades et non malades) définit la proportion (n_i) des sujets examinés qui doivent faire l'objet d'une demande d'exams complémentaires. Appliquée à la population recrutée N_0 , cette fréquence permet de calculer le nombre de tests nouveaux demandés : $N_i = n_i N_0$.

Si les tarifs des premières investigations et le coût des exams complémentaires (p_i) sont considérés comme donnés, le coût total d'une stratégie (C_t) dépend exclusivement de la quantité d'exams 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 stratégies ?

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 a été testée, sont au nombre de six. Celles-ci ont été sélectionnées en accord avec les principaux cliniciens français spécialistes du sujet dans le cadre d'une procédure Delphi (Fig. 7-1).

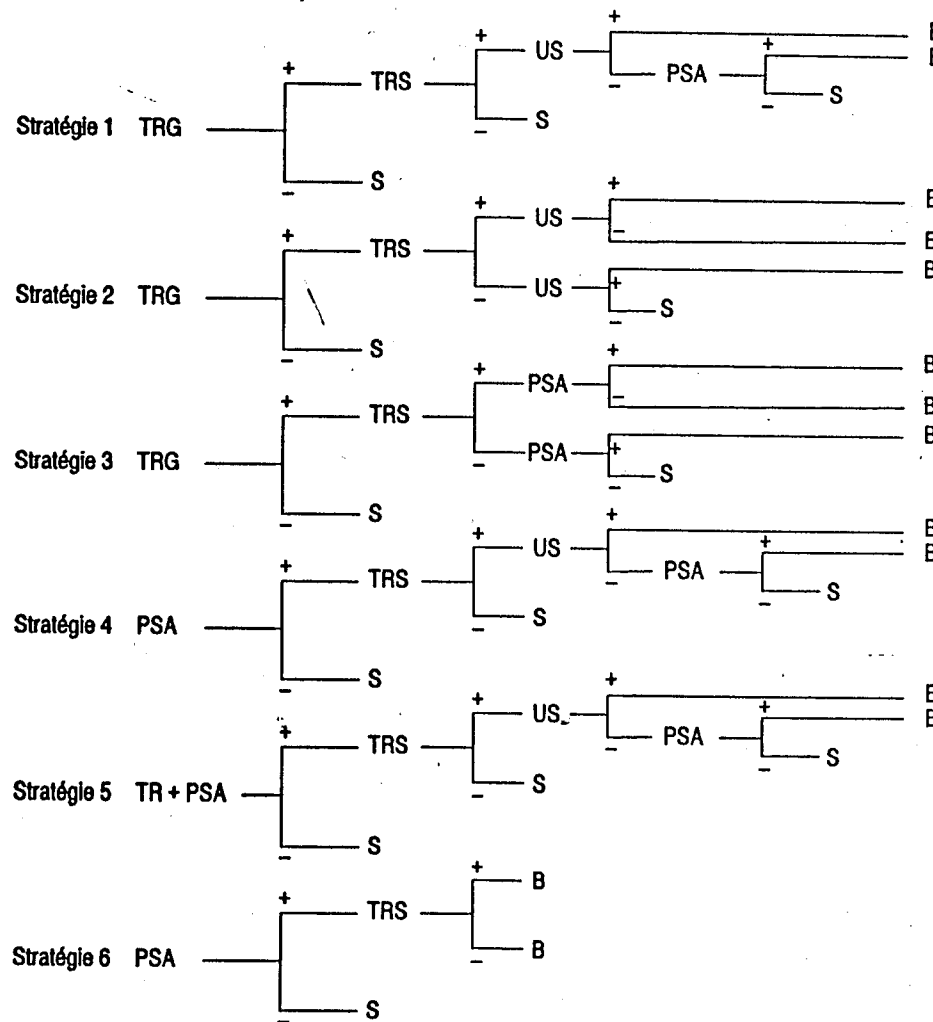


Fig. 7-1 Les stratégies de dépistage

La première stratégie débute par un toucher rectal (TR) effectué par un médecin généraliste (TRG) ; sa positivité conduit à la pratique d'un toucher rectal réalisé par le spécialiste (TRS). Un toucher rectal anormal fait pratiquer une échographie endorectale. Si cette dernière est positive, on réalise une biopsie de prostate. Si, au contraire, l'échographie ne montre pas d'anomalie, on réalise un dosage du PSA 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 anormale, on effectue de principe une biopsie. Si l'échographie est négative, seuls les malades qui étaient positifs au TRS bénéficient d'une biopsie.

La troisième stratégie substitue le dosage du PSA à l'échographie après le TRS. Si le taux de PSA est anormal, on pratique une biopsie systématique. En revanche, les patients négatifs au PSA ne subissent de biopsie que s'ils étaient positifs au TRS.

La quatrième stratégie débute par un dosage du PSA. Seuls les positifs sont explorés et sont adressés à l'urologue pour subir un TRS. Les positifs sont explorés par échographie. Les positifs sont biopsiés. Les négatifs ne sont biopsiés que si un deuxième dosage de PSA est anormal.

La cinquième stratégie commence par l'association du TRG et du dosage du PSA. Seuls les positifs sont explorés par TRS. Sa positivité induit un examen échographique. Les positifs sont biopsiés. Les négatifs ne sont biopsiés que si un deuxième dosage de PSA se révèle positif.

La dernière stratégie consiste à pratiquer un dosage de PSA à toute la population. Les positifs subissent un TRS. 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 médicales figurent au tableau 7-1. Il s'agit des chiffres issus des dernières publications américaines et françaises.

Tableau 7-1 Sensibilité et spécificité des examens des séries françaises.

	Taux des VP [ai]	Taux des FN [1 - ai]	Taux des FP [1 - bi]	Taux des VN [bi]
TRG (Teillac) [9]	0,428	0,572	0,224	0,755
PSA* (Teillac) [9]	0,947	0,053	0,568	0,432
TRG + PSA (Teillac) [9]	0,971	0,029	0,673	0,327
TRS (Perrin) [8]	0,710	0,290	0,141	0,859
US/TR + (Perrin) [8]	0,966	0,034	0,733	0,267
US/TR- (Perrin) [8]	0,335	0,665	0,372	0,628
PSA** (Cooner) [2]	0,685	0,315	0,169	0,831
PSA** (Teillac) [9]	0,676	0,324	0,111	0,869

* PSA de première intention. ** PSA de deuxième intention.

VP : Vrais positifs, FN : Faux négatifs, FP : Faux positifs, VN : Vrais négatifs

Un exemple de chiffrage

L'arbre commence par un nœud de décision qui reflète le choix auquel le décideur est d'emblée confronté : veut-il ou non dépister ? Quelle que soit la voie choisie, il peut y avoir ou non cancer. La prévalence de la maladie, ou son absence, définit le premier nœud aléatoire de chacune des branches (Fig. 7-2).

Si la politique de dépistage est mise en œuvre, un TR est effectué par le généraliste ; les résultats peuvent être positifs ou négatifs. Dans le premier cas, l'envoi au spécialiste s'impose ; dans le second, une simple surveillance est préconisée. L'examen du spécialiste au TR peut confirmer ou infirmer le résultat positif précédent. Une échographie est pratiquée lorsque le point de vue des deux praticiens concorde. Si celle-ci est positive, une biopsie est demandée : quand le taux de PSA est supérieur à la normale, une biopsie est pratiquée, dans le cas inverse le malade est mis sous surveillance. Lorsque

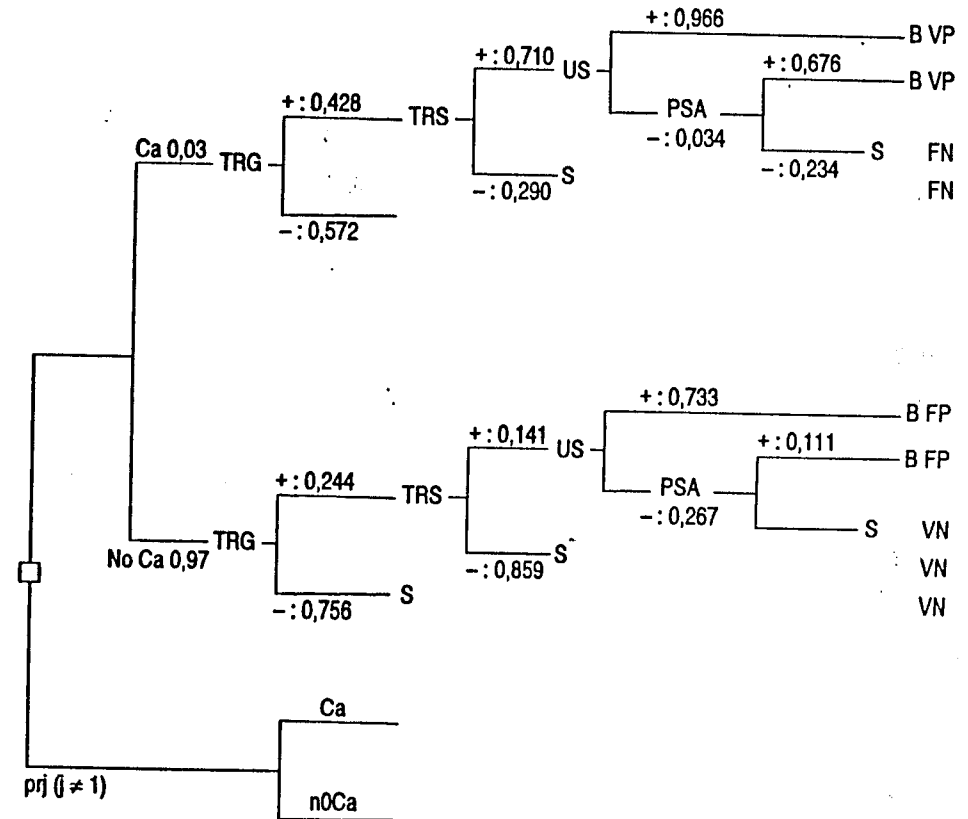


Fig. 7-2 L'arbre de décision

les opinions du généraliste et du spécialiste divergent, l'absence d'anomalie constatée par le spécialiste l'emporte : celui-ci prescrit une simple surveillance du malade.

Le dépistage commence par un toucher rectal effectué par le généraliste. La fréquence d'application des autres tests a été établie de la manière suivante :

- Consultations de spécialiste : n3
 - $p \cdot a_0 + (1 - p) (1 - b_0)$
 - $0,03 \times 0,428 + 0,097 \times 0,244$
 - 0,24952
- Échographies : n4
 - $p \cdot a_0 \cdot a_3 + (1 - p) ((1 - b_0) (1 - b_3))$
 - $0,03 \times 0,428 \times 0,710 + 0,97 \times 0,244 \times 0,141$
 - 0,04249
- PSA : n5
 - $p \cdot a_0 \cdot a_3 \cdot (1 - a_4) + (1 - p) ((1 - b_0) (1 - b_3) \cdot b_4)$
 - $(0,03 \times 0,428 \times 0,710 \times 0,034) + (0,97 \times 0,244 \times 0,141 \times 0,267)$
 - 0,00922
- Biopsies : n6
 - $p (a_0 \cdot a_3 \cdot a_4 + a_0 \cdot a_3 \cdot (1 - a_4) \cdot a_5)$
 - + $(1 - p) ((1 - b_0) (1 - b_3) (1 - b_4) + (1 - b_0) (1 - b_3) (b_4 (1 - b_5)))$
 - $0,03 (0,428 \times 0,710 \times 0,966 + 0,428 \times 0,710 \times 0,034 \times 0,676) +$
 - $0,97 (0,244 \times 0,141 \times 0,732 + 0,244 \times 0,141 \times 0,267 \times 0,111)$
 - 0,03447
- Biopsies positives : n7
 - $p (a_0 \cdot a_3 \cdot a_4 + a_0 \cdot a_3 \cdot (1 - a_4) \cdot a_5)$
 - $0,03 (0,428 \times 0,710 \times 0,966 + 0,428 \times 0,710 \times 0,034 \times 0,676)$
 - 0,00902

Le nombre d'examens appliqués à une population de 10 000 sujets à risque s'élève à :

« C » généralistes :	v0	= 10 000
« Cs » spécialistes :	N3	= 0,24952 x 10 000 = 2 495,2
Échographies :	N5	= 0,04249 x 10 000 = 424,9
PSA :	N5	= 0,00922 x 10 000 = 92,2
Biopsies :	N6	= 0,03447 x 10 000 = 344,7

Le prix unitaire des examens est calculé conformément à la nomenclature générale des actes professionnels, sur la base de la valeur des lettres clés de la sécurité sociale.

Choix des critères de jugement

Le problème le plus ardu pour évaluer les mérites respectifs des différentes stratégies de dépistage est de choisir un critère de résultat. L'efficacité de ces stratégies peut être évaluée de deux façons, soit en calculant le nombre de cancers trouvés, soit en recherchant les gains d'espérance de vie. Le premier critère limite la recherche au seul dénombrement des cancers détectés sans aborder le problème le plus controversé de l'efficacité du traitement. Mais il laisse sans réponse une question fondamentale : faut-il dépister tous les cancers de la prostate existants, sachant qu'un certain nombre de ceux-ci resteront au stade infra-clinique ? Le second s'efforce de répondre à cette question en étudiant quel est l'impact du dépistage et du traitement par prostatectomie radicale sur l'évolution naturelle de la maladie. On cherche alors à calculer le nombre d'années de vie gagnées en fonction du stade et du grade de la tumeur. La méthode DEALE [1] proposée par Beck et Paucker permet de procéder à un tel calcul de longévité différentielle. Les statistiques de l'INSEE nous indiquent quelle est l'espérance de vie normale des sujets appartenant aux classes d'âge touchées par la pathologie. La littérature médicale fournit les courbes actuarielles de survies spécifiques, propres à chaque stade du cancer de la prostate en présence ou en l'absence de traitement. En prenant l'inverse de ces deux taux, taux de mortalité naturelle et taux de mortalité spécifique, on obtient l'espérance de vie du malade cancéreux traité. La comparaison de l'espérance de vie du cancéreux traité et du cancéreux non traité permet de calculer le bénéfice thérapeutique net du traitement.

Résultats

Quels sont les résultats que nous avons obtenus ?

Nous avons d'abord calculé le nombre des examens mis en œuvre sur une cohorte de 10 000 personnes, en fonction des hypothèses retenues. Une fois les volumes connus, il suffit de les multiplier par les tarifs sécurité sociale correspondants, pour obtenir le coût total des diverses stratégies. Le nombre de cas de cancers détectés est égal à la proportion des biopsies qui se révèlent être positives dans la cohorte étudiée. Les coûts et les performances des différentes stratégies sont présentés dans le tableau 7-II.

Tableau 7-II Résultats et coûts des six stratégies-types

Pour 10 000 sujets - Prév = 0,03				
Stratégies	Nombre de cancers	% de cancers détectés	Coût total	Coût moyen/sujet
S1	90	30,0	1 656 083	165,61
S2	103	34,3	3 202 543	320,25
S3	126	42,1	3 014 364	301,44
S4	200	66,6	3 940 034	394,00
S5	205	68,3	4 236 747	423,67
S6	286	95,3	8 348 783	834,87

La différence entre les coûts afférant à chacune de ces stratégies permet de calculer le surcoût (*incremental cost*). L'efficacité additionnelle (*incremental effectiveness*) est évaluée selon la même procédure, soit en termes de cancers trouvés, soit en termes d'années de vie gagnées. Le quotient de ces grandeurs définit les ratios surcoût/surcroît d'efficacité.

Notre travail consiste uniquement à isoler les stratégies efficaces. Si l'on porte en ordonnée la sensibilité cumulée, c'est-à-dire les nombres de cancers trouvés dans le cadre de la stratégie mise en œuvre pour une hypothèse de prévalence donnée, et si l'on porte en abscisse les coûts correspondant aux moyens d'investigation utilisés, on obtient une série de points représentatifs de ces deux paramètres.

Chacun des points correspond aux coordonnées efficacité/coût, et le déplacement d'un point à un autre exprime le rapport entre surcroît d'efficacité et surcoût. Pour classer les différentes stratégies les unes par rapport aux autres, on utilise deux critères d'efficacité. Le premier critère consiste à dire qu'une stratégie est fortement dominée, ce qui implique qu'elle doit être éliminée du champ de choix, dès lors que son efficacité additionnelle est moindre pour une dépense supplémentaire équivalente ou qu'elle coûte plus cher pour un surcroît d'efficacité identique. Ce critère permet d'éliminer un certain nombre de stratégies inefficaces. Cependant, il subsiste un grand nombre de stratégies qui ne sont pas dominées au sens de la définition précédente. Un second critère, dit de dominance faible, peut alors être utilisé. On dit qu'une stratégie en domine faiblement une autre, si, et seulement si, la variation relative d'efficacité par franc supplémentaire dépensé qui est associée à sa mise en œuvre est supérieure à celle induite par le choix de la stratégie immédiatement précédente. Cette dernière est alors dite dominée et exclue du champ de choix, auquel cas il convient de recalculer les différences d'efficacité et de coût qu'entraîne le nouveau choix thérapeutique par rapport à la dernière stratégie non dominée.

La figure 7-3 donne une illustration graphique de ces deux règles. Tout point qui est situé à l'intérieur de la frontière est dominé par des points sur la frontière. La stratégie 2, par exemple, est fortement dominée par la stratégie 3, puisque l'emploi de celle-ci permet de trouver plus de cancers en dépensant moins d'argent. Cette stratégie 3 est elle-même faiblement dominée par la stratégie 4. En combinant judicieusement les stratégies 1 et 4, on peut effectivement obtenir de meilleurs résultats à un coût moindre. Les stratégies 2 et 3 doivent donc être écartées. Il en va de même pour la stratégie 5 qui coûte plus cher, et dont les résultats sont identiques à ceux de la stratégie 4. Les stratégies 2, 3 et 5 sont des stratégies avec gaspillage. Au contraire, tout point situé sur la frontière n'est dominé par aucun autre point de celle-ci. Un procédé thérapeutique est dit efficace ou coût efficace (*cost effective*) dès lors qu'il n'existe aucun autre procédé qui permette d'obtenir un résultat supérieur à un coût moindre. Seules les stratégies 1, 4 et 6 répondent à cette définition. La sélection d'une de ces stratégies ne relève plus des compétences de l'économiste, mais correspond à un choix de société. C'est à la collectivité de préciser si elle accepte ou non de verser les sommes importantes pour obtenir de meilleures performances.

Lorsque le critère de jugement retenu n'est pas le nombre de cancers découverts, mais le nombre d'années de vie gagnées, le bien-fondé d'une politique de dépistage de masse semble être discutable. Si l'on admet que les cancers B1, quel que soit leur stade de différenciation et les cancers A2 et B2 bien différenciés sont les bonnes indications de la prostatectomie radicale, on doit tout d'abord observer qu'ils ne constituent, dans la série de Johansson, que 17 % des cancers dépistés. Il est légitime de surcroît de s'interroger sur le bénéfice thérapeutique que l'on peut attendre de ce type de traitement.

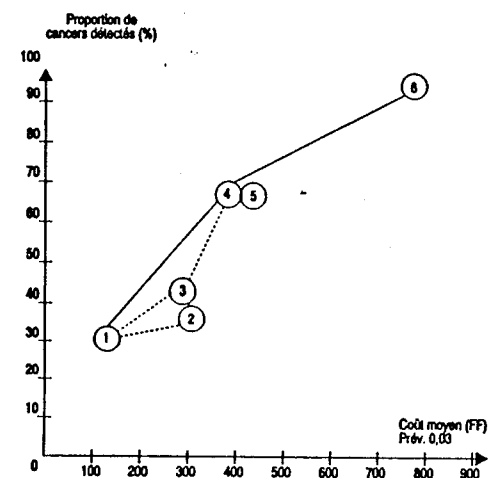


Fig. 7-3 Recherche des stratégies efficaces

Quel est le gain en espérance de vie de la prostatectomie radicale par rapport à l'évolution naturelle de la maladie ? La série de Johansson décrit l'évolution de malades non traités suivis pendant dix ans. En cas d'abstention thérapeutique, le taux de mortalité à dix ans atteint 92 %. Pour étudier le devenir des malades traités par prostatectomie radicale, nous nous sommes appuyés sur la série de Lepor [7], du John Hopkins Hospital. Le taux de mortalité à dix ans des malades traités est de 89,6 %. La différence observée dans les taux de mortalité selon l'attitude thérapeutique retenue est minime, puisqu'il n'excède pas 2,4 % en faveur de la prostatectomie radicale. En toute rigueur, une telle comparaison post-hoc est critiquable. Il aurait été souhaitable de disposer des résultats d'essais randomisés. Cependant, le nombre de ceux-ci se limite à 3 dans la littérature internationale. De surcroît, leur méthodologie a été très sévèrement critiquée. Si nous transformons, selon la méthode DEALE, les taux de mortalité relevés dans les séries citées en espérance de vie, chez un homme de 55 ans le gain à dix ans dû au traitement n'excède pas 0,18 année. Le différentiel de mortalité entre traitement et abstention thérapeutique est extrêmement faible. Cela explique les conclusions prudentes de la conférence de consensus. Si, de surcroît, le confort de vie des malades est pris en compte, le bénéfice de l'intervention paraît encore plus aléatoire. En effet, quels que soient les mérites du protocole de Walsh, beaucoup de malades opérés présentent des effets secondaires invalidants notamment lorsqu'ils ne sont pas opérés dans des centres d'excellence de réputation mondiale. On peut vraiment se demander s'il est utile de procéder à un dépistage de masse du cancer de la prostate.

RÉFÉRENCES

1. BECK R., KASSIRER J., PAUKER S. A convenient approximation of life expectancy (The DEALE) used in decision-making. *Am J Med* 1982 73 : 889-897
2. COONER W., MOSLEY B., RUTHERFORD C. et coll. Coordination of urosonography and prostate-specific antigen in the diagnosis of non-palpable prostate cancer. *J Endour* 1989
3. JOHANSSON J., ANDERSSON J., KRUSEMO U. et coll. Natural history of localised prostatic cancer. A population study in 223 untreated patients. *Lancet* 15 : 799-303
4. LAUNOIS R., ALEXANDRE L. *Analyse coût-efficacité des stratégies de dépistage du cancer de la prostate*. Actes du 30^e Colloque international d'économétrie appliquée : Économétrie de la santé. AEA Université de Bilkent, Ankara 1990, pp. 355-361
5. LAUNOIS R., PERRIN P. *Screening for prostate cancer, what is the best strategy ? New Directions 1991*, Ultrasound and Prostate Cancer, april 11-13 1991, Alabama Congress
6. LAUNOIS R. Cost-effectiveness analysis of strategies for screening prostatic cancer. Second World Congress on Health Economics. In : P. Zweifel, R. Frech III (Eds) : *Health Economics Worldwide*. Kluwer Academic Publisher, 1992, pp. 81-108

7. LEPOR H., KIMBALL A., WALSH P. Cause-specific actuarial survival analysis : a useful method for reporting survival data in men with clinically localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1989 141 : 82-84
8. PERRIN P., MAQUET J.H. Screening for prostate cancer, a European experience. Research for Paper accepted for publication. *Br J Urol* 1989
9. TEILLAC P., BRON J., TOBOLSKI F. et coll. Dépistage du cancer de la prostate : étude de 600 cas. *Ann Urol* 1990 24 : 37-41
10. WHITMORE W. Overview : historical and contemporary in Consensus Development Conference on the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. *National NCI monographs* 1988 7 : 7-11