

## Le dépistage des cancers : pour que la fin en justifie les moyens

Associées à des mesures d'hygiène telle la cessation de la consommation de tabac, les campagnes de dépistage de masse du cancer constituent encore pour longtemps le plus sûr moyen de réduire la mortalité par cancer. De telles opérations ne peuvent cependant être efficaces que si elles sont bien menées, c'est-à-dire si l'information est aussi large et aussi personnalisée que possible et si les diagnostics positifs entraînent systématiquement une prise en charge correcte des malades par les structures de soin. Reste encore pour le décideur à apprécier, en termes économiques et de santé publique, le rapport coût/efficacité de telles campagnes.

**Hélène Sancho-Garnier**  
**Pierre-Jean Lancry**  
**Francis Fagnani**

### ADRESSES

H. Sancho-Garnier : *directeur de l'U.351 de l'Inserm, chef du département de biostatistique et d'épidémiologie*. Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.

P.J. Lancry : *directeur du CREDES*. 1, rue Paul Cézanne, 75008 Paris, France.

F. Fagnani : *directeur scientifique*. CEMKA, 165, avenue Aristide Briand, 94230 Cachan, France.

**E**n unissant leurs efforts, les pays européens pourraient réduire la mortalité par cancer de 15 % en l'an 2000, avaient écrit les promoteurs du programme « l'Europe contre le cancer » lors de sa mise en place par les pays de la Communauté européenne en 1989.

Cet espoir était évidemment un peu utopique ; même si tous les Européens s'étaient arrêtés de fumer le lendemain de cette information, l'exposition déjà acquise suffisait pour entraîner une augmentation de la mortalité par cancers dus au tabac pendant 20 à 30 ans. Cependant, pour réaliser l'objectif de ce programme au cours du XXI<sup>e</sup> siècle, la prévention, qu'elle soit primaire ou secondaire, reste l'arme majeure.

Le code européen contre le cancer élaboré par les experts de cette action

communautaire résume les dix principales règles de prévention qui peuvent actuellement être recommandées. Les points 9 et 10 concernent le dépistage des cancers du col de l'utérus et du sein :

- faites pratiquer régulièrement un frottis cervical ;
- surveillez vos seins régulièrement et, si possible, après l'âge de 50 ans, faites effectuer des mammographies à intervalles réguliers.

Ainsi, la généralisation de programmes de dépistage systématique (dit encore dépistage de masse) apparaît comme un axe prioritaire, mais face aux nombreuses tentatives, hélas trop souvent anarchiques, que l'on observe actuellement, il est urgent de définir les conditions d'efficacité et les coûts (au sens large du terme), de ces stratégies afin d'optimiser les résultats et d'éviter le gaspillage des ressour-

ces disponibles. Dans cet exposé, nous nous limiterons à l'exemple des cancers du sein et du col de l'utérus, localisations pour lesquelles un consensus sur l'efficacité possible d'un dépistage systématique est acquis.

Chaque année, dans les douze États membres de la Communauté européenne, au moins 7 000 femmes meurent de cancers du col de l'utérus et 60 000 de cancers du sein, mais l'importance du problème posé par ces décès varie largement d'un État à l'autre (Tableau I) et, de ce fait, représente pour les autorités sanitaires de ces pays des priorités différentes. Si le cancer du sein est un problème majeur pour l'ensemble des États membres, le cancer du col peut ne pas apparaître comme tel dans certains pays où son incidence est basse. De même, si, dans un pays donné, les cancers du sein sont, en majorité, diagnostiqués seulement à un stade déjà étendu, il devrait apparaître plus urgent d'améliorer les filières de diagnostic que d'instaurer le dépistage des formes précliniques. Nous ne développerons pas plus avant ces considérations, qui sont du domaine de la politique de santé propre à chaque pays, pour plutôt nous attarder sur deux problèmes liés au dépistage lui-même quel que soit le pays considéré : l'efficacité et les coûts.

La démonstration de l'efficacité d'un programme de dépistage par des études spécifiques est un préalable indispensable à l'organisation de ces actions à un niveau régional ou national, mais cette condition n'est pas suffisante pour assurer la reproductibilité des résultats. Nous examinerons dans cet article les conditions d'efficacité en situation de routine.

Par ailleurs, la mise en place de tels programmes entraîne des surcoûts, au moins à court terme. Ces surcoûts doivent pouvoir être supportés par les différents systèmes de santé, il faut donc les analyser pour proposer des solutions permettant de les minimiser. Ce problème fera l'objet de la seconde partie de cet article.

### Les gains possibles

Quelles améliorations de santé peut-on espérer par l'implantation de

Pays		Mortalité*	
		Sein	Col
Allemagne (ex-RFA)	(1987)	32,9	4,5
Belgique	(1986)	38,2	3,6
Danemark	(1987)	40,4	8,4
Espagne	(1984)	19,9	1,6
France	(1986)	28,1	4,5
Grèce	(1986)	20,8	1,8
Irlande	(1986)	36,8	4,4
Italie	(1985)	29,0	1,0
Luxembourg	(1986)	34,7	5,2
Pays-Bas	(1986)	38,2	3,9
Portugal	(1987)	23,2	3,1
Royaume-Uni	(1987)	41,7	6,4
Total Europe des Douze		30,6	3,8

\* Taux/100 000 standardisés sur population européenne.

dépistage systématique pour ces deux localisations ?

Pour les cancers du sein, différentes études montrent que le dépistage de masse par mammographie peut amener, dans certaines classes d'âge, une réduction de 20 à 40 % de la mortalité [1, 2]. Mais si l'âge de début de la surveillance apparaît actuellement, pour la majorité des auteurs, se situer entre 45 et 50 ans, aucune recommandation ne peut être généralisée quant à l'âge d'arrêt, à la périodicité et au nombre de clichés à réaliser. Les décisions à ce sujet devront reposer sur des conditions locales comme la faisabilité et le coût en attendant que des travaux complémentaires apportent d'autres éléments de décision.

Pour les cancers du col, un groupe de travail [3] a calculé, à partir de différentes études, qu'une diminution de plus de 90 % de l'incidence des cancers invasifs pourrait être obtenue en réalisant un frottis cervical tous les 3 ans entre 20 et 65 ans. La protection tomberait à 80 % si l'intervalle est élargi à 5 ans.

### Conditions d'efficacité

Ces gains sur la mortalité (sein) et l'incidence (col) ont en général été acquis dans le cadre d'études spéci-

quement organisées pour démontrer l'efficacité de ces stratégies. On peut se demander si, lorsque de tels programmes sont appliqués en routine, les mêmes améliorations peuvent être observées et à quel prix.

Il apparaît donc nécessaire d'évaluer les résultats obtenus en passant d'un programme de recherche, avec ses moyens spécifiques, à une action de routine qui doit s'adapter à l'existant. L'efficacité et les coûts dépendent de facteurs beaucoup moins bien contrôlables en pratique journalière que dans le cadre d'une recherche. Indépendamment de la stratégie adoptée (population ciblée, choix du test de dépistage et périodicité), d'autres conditions influencent les résultats, en particulier le taux de participation de la population ciblée, la qualité des tests réalisés, le suivi des cas ayant un test positif et l'efficacité des traitements réalisés sur les cas ainsi dépistés.

**Le taux de participation** est inversement proportionnel à l'âge. En Suède, ce taux, pour les femmes de 40 à 49 ans, est de 93 % et chute en dessous de 50 % pour les femmes de plus de 75 ans [2]. Ce phénomène général est particulièrement marqué en l'absence de programme organisé. Par exemple, en France, les frottis cervicaux sont, dans 80 % des cas,

## RÉFÉRENCES

1. Shapiro S, Venet W, Strax P, *et al.* Ten to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Nat Cancer Inst* 1982 ; 69 : 349-55.
2. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, *et al.* Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985 ; 1 : 829-32.
3. Hakama M, Miller AE, Day NE *Screening for Cancer of the Uterine Cervix* Lyon. IARC Scientific Publications, 76, 1986.
4. Editorial Committee of Cardiff Cervical Cytology Study. Enumeration and definition of population and initial acceptance rates. *J Epidemiol Common Health* 1980 ; 34 : 9-13.
5. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, *et al.* Edinburgh trial of screening for breast cancer : mortality at seven years. *Lancet* 1990 ; 335 : 241-6.
6. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the nordic countries : association with organized screening programmes. *Lancet* 1987 ; 1, 1247-9.
7. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989 ; 261 : 737-43.
8. Lyng E, Madsen M, Engholm G. Effect of organized screening on incidence and mortality of cervical cancer in Denmark. *Cancer Res* 1989 ; 49 : 2157-60.
9. Lancry PJ, Fagnani F, Sancho-Garnier H, Bader JP. *Evaluation économique du dépistage systématique des cancers du sein et du col de l'utérus*. Rapport CEE, Comac HSR, 1989.
10. Van der Maas PJ, De Koning HJ, Van Ineveld BM, *et al.* The cost-effectiveness of breast cancer screening. *Int J Cancer* 1989 ; 43 : 1055-60.
11. Kind P, Rosser RM, Williams A. Valuation of quality of life : some psychometric evidence. In : Jones-Lec MV, ed. *The Value of Life and Safety*. North Holland, 1982.

réalisés chez des femmes de moins de 50 ans, alors que l'incidence des cancers invasifs du col atteint son apogée à 55-60 ans.

Il est aisé d'imaginer que les populations urbaines participent mieux que les rurales en raison de la proximité des lieux d'examen et également d'une meilleure sensibilisation aux problèmes de santé.

Le facteur socio-économique intervient aussi. Dans une étude faite au Pays de Galles, la différence entre le niveau de participation pour les classes sociales hautes et basses est de 20 %.

Les différences culturelles entre les pays entraînent des variations importantes dans les taux de participation avec un gradient Nord-Sud : en Suède, les taux peuvent atteindre 90 %, ils sont de 70 à 80 % en Hollande, autour de 60 % en Angleterre, 50 % en Allemagne, de 30 à 40 % en France...

Au fur et à mesure que se déroule le programme, une diminution de la participation est généralement observée. Par exemple en Écosse [5], dans le cadre du dépistage des cancers du sein, les taux sont tombés de 61 % au premier tour jusqu'à 50 % au 3<sup>e</sup> tour. Ainsi une large proportion de la population n'a pas été soumise à la mammographie, ce qui a entraîné, dans ce programme, une réduction limitée de la mortalité : 17 % à 7 ans au lieu des 30 % attendus.

Cependant, une étude norvégienne montre que la tendance à la diminution de participation se stabilise au cours du temps (*Tableau II*).

Certains auteurs considèrent que l'augmentation du taux de participation a un impact plus grand sur la diminution de mortalité que la réduction de l'intervalle de temps

entre deux tests. la réduction du nombre de non-participants est d'autant plus efficace qu'il s'agit généralement de sujets à haut risque dont la prise en charge augmente le nombre de cas dépistés.

Le *Tableau III* montre l'influence des taux de participation et d'observance sur la diminution de la mortalité par cancer du col de l'utérus dans les pays scandinaves [6].

**La valeur des examens** de dépistage (ou test) se mesure par deux indices : sensibilité et spécificité ; la qualité de la réalisation et de la lecture des tests influence directement ces indices en augmentant les taux de faux négatifs et de faux positifs lorsqu'elle est mauvaise [7].

**Le devenir des cas dont le test est positif** doit être soigneusement planifié sous peine de perdre le bénéfice potentiel du dépistage. Plusieurs études réalisées à l'aide de registres de population montrent des taux allant jusqu'à 20 % de femmes ayant eu un frottis positif qui n'a pas été suivi d'un complément d'examen ou d'un traitement et qui développent ultérieurement un cancer invasif du col.

**L'organisation et la coordination des actions de dépistage représentent une obligation incontournable pour rendre ces actions efficaces tout en maintenant les coûts dans le cadre des ressources disponibles.**

Au Danemark, différentes stratégies de dépistage des cancers du col ayant été adoptées au cours du temps, on peut en comparer les résultats et montrer l'intérêt d'une bonne organisation [8]. La coordination des divers partenaires permet de rendre optimal le nombre de frottis par femme (ni trop faible pour certaines, ni trop élevé pour d'autres)

Age	1 <sup>er</sup> tour	2 <sup>e</sup> tour	3 <sup>e</sup> tour	4 <sup>e</sup> tour	5 <sup>e</sup> tour
30-39 ans	80,4	68,9	68,9	73,8	70,6
40-49 ans	79,3	67,6	67,7	71,4	71,4
50-59 ans	69,2	58,9	63,8	63,8	65,2

et maximale la diminution des taux d'incidence.

Cette organisation doit comprendre :

1. **Les modalités d'invitation de la population à participer** (information et incitation).

L'invitation personnelle améliore hautement les taux de participation comme le montrent les résultats au Danemark, où le taux de participation est passé de 45 % à 85 % quand, à la gratuité des frottis, a été ajoutée l'invitation personnalisée.

Les auteurs ajoutent qu'il est possible de combiner invitation personnelle et programme de dépistage dans l'activité de routine des médecins si les frottis sont tous enregistrés dans un système centralisé au niveau d'un département ou d'une région, par exemple.

2. **Le contrôle de qualité des tests**, tant sur le plan de la réalisation technique que sur celui de la lecture, doit être négocié avec les spécialistes du domaine (anatomo-pathologistes, radiologistes) et aboutira souvent à la mise en place d'une formation, puis d'un contrôle permanent.

3. **La prise en charge des tests positifs** : les modalités ainsi que les filières de soins doivent être définies en termes d'accessibilité, de disponibilité et de technicité ; des modalités de rappel des femmes ne se soumettant pas au suivi prévu sont aussi à organiser.

4. **Le recueil des données nécessaires pour l'évaluation** de l'ensemble du programme permet de juger la faisabilité (participation, observance, nombre de cas dépistés, faux positifs, faux négatifs...) ; les coûts (directs et indirects) et les résultats (incidence, mortalité).

5. **La coordination des partenaires**, depuis le médecin généraliste, pierre de base de l'édifice, jusqu'au thérapeute, en passant par les spécialistes et sans oublier les para-médicaux qui ont des rôles d'informateur et d'incitateur (pharmacien, infirmière...) ou de participant (cytotechnicien, manipulateur).

### Estimations préalables

Un programme de dépistage systématique ne devrait pas être mis en place sans avoir *a priori* estimé ses potentialités d'efficacité et ses coûts. Les

*m/s n° 1, vol. 8, janvier 92*

	Danemark	Finlande	Islande	Norvège	Suède
Couverture de la population	40 %	100 %	100 %	5 %	100 %
Age (ans)	30-50	30-55	25-69	25-60	30-49
Périodicité (ans)	3	5	2-3	2-3	4
Taux de participation	80 %	75 %	80 %	70 %	70 %
Total suivies	32 %	75 %	80 %	3,5 %	70 %
Réduction de mortalité entre 1965 et 1982	27 %	50 %	84 %	11 %	34 %

	Sein		Col Utérus	
	Population	Mammo./an	Population	Frottis/an
Allemagne (ex-RFA)	5 739 000	1 195 600	19 135 000	3 543 500
Belgique	900	187 500	2 997 000	549 400
Danemark	402	83 700	1 507 000	279 200
Espagne	3 333	694 400	11 098 000	2 055 200
France	4 652	969 200	16 210 000	3 001 800
Grèce	939	195 700	2 941 000	544 700
Irlande	217	45.3	893	165.4
Italie	5.363	1 117.3	17.420	3 235.1
Luxembourg	34	7.1	115	21.2
Pays-Bas	1 096	228 400	4 369 000	809 000
Portugal	886	184 500	2 989 000	553 600
Royaume-Uni	4 712	981 600	16 380 000	3 033 300
Total	28 273 17 %		96 074 000 58 %	

conséquences qui résulteraient de l'impossibilité de prendre en charge, pour des raisons techniques ou économiques, les femmes dont la mammographie ou le frottis montrent une anomalie seraient sans nul doute dramatiques, sans compter le gaspillage de ressources économiques mal utilisées qui en résulterait.

Une évaluation *a priori* — de la taille de la population cible (Tableau IV), des moyens nécessaires pour lui offrir une couverture adéquate, des surcoûts éventuels par rapport à la situation existante et des gains en santé qui devraient résulter du programme — permettrait de décider, en connaissance de cause, de l'intérêt et de

la priorité de mise en place de telles actions.

L'estimation des coûts économiques comprend les dépenses relatives à la formation des partenaires (généralistes, spécialistes, techniciens...), à l'information du public et des professionnels de santé, aux incitations à participer (convocation...) aux tests et aux examens complémentaires, aux contrôles de qualité, à l'équipement et au personnel supplémentaire, y compris au renforcement des filières de soins nécessaires par exemple au traitement des lésions bénignes découvertes dans ce cadre, enfin aux structures d'évaluation (enregistrement, contrôle, résultats).

Face à l'utilisation de ressources, médicales ou non, il convient d'introduire la notion de résultats. Comme nous l'avons déjà écrit, on attend d'un dépistage une efficacité en termes de diminution de la mortalité liée aux affections en cause. Une mesure possible du résultat en est le nombre d'années de vie gagnées pour la population dépistée. Le *Tableau V* montre ce que l'on peut espérer pour les cancers du sein en Europe de programmes bien organisés où le taux de participation serait de 50 % à chaque convocation (tous les 3 ans entre 50 et 65 ans) [9]. On peut aussi utiliser d'autres estimateurs tels que le nombre de vies sauvées ou le nombre de cancers évités. Ces mesures en termes d'unités physiques peuvent être complétées : depuis une dizaine d'années, à la suite des travaux de Kind, Rosser et Williams [11], on introduit dans le raisonnement non seulement l'idée du prolongement de la vie, mais également la mesure de la qualité de la vie.

Le concept clé de cette analyse : le *QALY* (*quality adjusted life year*), est obtenu par l'association du nombre d'années de vie à un coefficient de qualité (inférieur ou égal à un). Par exemple, dans le cas du dépistage des cancers du sein, le coefficient utilisé est 0,92. Pour cela, plusieurs « échelles » sont élaborées par les chercheurs selon la maladie étudiée ou le champ de leur analyse. En cancérologie, les paramètres qui permettent la définition de ces échelles peuvent être : l'état physique du malade, sa capacité à se livrer à une activité profes-

	Taux constant 30 % à partir de la 5 <sup>e</sup> année		Taux progressif 5 % à 5 ans 25 % à 15 ans	
	5 ans	15 ans	5 ans	15 ans
Allemagne (ex-RFA)	23	239	4	119
Belgique	28	287	5	143
Danemark	31	307	5	153
Espagne	14	141	2	70
France	20	205	3	103
Grèce	16	170	3	85
Irlande	27	267	4	133
Italie	21	215	3	107
Luxembourg	15	158	3	79
Pays-Bas	29	299	5	149
Portugal	16	160	3	80
Royaume-Uni	30	300	5	150

(Pour 100 000 femmes de 50-64 ans invitées à se faire dépister.)

sionnelle, la permanence d'un traitement, les séquelles psychologiques, etc. Très peu de travaux ont été publiés où l'ensemble de ces éléments ont été pris en considération.

Les résultats des évaluations économiques sont, selon les cas, exprimés en coût par année de vie sauvée, coût par QALY, coût par cancer évité...

Une étude hollandaise très complète utilise la notion de coûts marginaux qui expriment les ressources supplémentaires nécessaires par rapport à l'absence de dépistage pour augmenter d'une unité le nombre d'années de vie sauvées [10].

Les résultats varient beaucoup d'une étude à l'autre, par exemple pour le dépistage des cancers du sein, nous avons trouvé, parmi les évaluations les plus récentes, une étude suédoise où le coût est de 2 800 dollars américains par cancer détecté, une étude allemande avec un coût de 135 000 dollars par cancer détecté, une américaine où ce coût est de 23 400 dollars. Pour le col utérin, les publications donnent des estimations variant de 100 à 28 000 dollars par année de vie sauvée. Les quotients entre coût de dépistage et absence de dépistage varient aussi de moins de 1 (économie) à plus de 2...

On peut conclure qu'en fait les coûts absolus ont peu d'intérêt, car ils ne

peuvent pas être comparés entre eux. La décision, en termes de santé publique, ne peut reposer que sur des études utilisant la même méthodologie, permettant ainsi la comparaison. Pour les décideurs, le point essentiel est de faire la part entre le gain, en termes de santé publique (nombre d'années de vie sauvée...) et le coût du programme, qui doit être calculé comme la différence entre le coût global du programme à mettre en place et celui de la situation présente.

Mais, actuellement, il est illusoire de chercher à faire des estimations complètes en raison de l'absence des données nécessaires à cette évaluation. Il faut donc impérativement s'efforcer, dans le cadre des opérations pilotes déjà en cours, de mettre en place des systèmes qui permettront de recueillir de telles données et ainsi de faire des évaluations coût-efficacité moins théoriques pour répondre à la question posée : le dépistage de masse des cancers est-il susceptible de réduire la mortalité par cancer à un coût « raisonnable », c'est-à-dire un coût que les ressources en santé de chaque pays pourront assumer ?

Dans le domaine du dépistage, encore plus qu'ailleurs, l'improvisation est à proscrire sous peine de voir les coûts de santé s'accroître massivement pour un bénéfice nul, peut-être même négatif ■

## Summary

### Screening for cancer : how to play the winner

It is obvious that a trend towards systematic mass screening is being generalized in Europe. Faced with the vitality observed, it is important to note that a screening programme can in no way be efficient on a public health level unless the conditions influencing the effectiveness and the costs are taken into account. Randomized controlled trials of breast cancer screening and time trends in mortality after organization of screening programs for cervical cancer have shown the possible benefits which can be derived from screening programmes. A decision to screen a section of the population must be taken only after a careful assessment of the risks and benefits of the process when realized on a routine scheme, such factors as the rate of participation of the target population, quality control of the screening tests, adequacy of follow-up to those with abnormal tests, effectiveness of treatment of those with invasive cancer, are of major influence on the results of the screening programme and may drastically reduced the expected benefits. The costs need being evaluated, they included economical cost as well as disadvantages (morbidity, over diagnosis, false positives, false negatives, anxiety...). Few programmes are, nowadays, able to produce the data needed to perform a complete cost-benefit evaluation, furthermore in many countries the uncontrolled spontaneous screening activity is already increasing the costs with a low probability of benefits.

## TIRÉS A PART

---

H. Sancho-Garnier.

*m/s n° 1, vol. 8, janvier 92*