



HAL
open science

Dépistage du cancer de la prostate : perception et facteurs d'adhésion chez les hommes à risque familial

Luc Cormier

► **To cite this version:**

Luc Cormier. Dépistage du cancer de la prostate : perception et facteurs d'adhésion chez les hommes à risque familial. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2002. Français. NNT : 2002NAN10293 . tel-01776041

HAL Id: tel-01776041

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01776041v1>

Submitted on 24 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ – NANCY 1

en Biologie Santé Environnement
Spécialité : Epidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

par

Luc Cormier

le 25 juin 2002

Titre :

**DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE :
PERCEPTION ET FACTEURS D'ADHESION CHEZ LES
HOMMES A RISQUE FAMILIAL**

Directeur de thèse : M. le Professeur Francis Guillemin

JURY :

M. le Professeur Olivier CUSSENOT	Président
M. le Professeur Christian COULANGE	Rapporteur
M. le Professeur Yves MATILLON	Rapporteur
M. le Professeur Philippe MANGIN	Examineur
M. le Professeur Francis GUILLEMIN	Examineur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Olivier Cussenot

Président

Ta rigueur scientifique et tes idées ont toujours suscité mon admiration.

Trouve ici le témoignage de mon amitié et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Christian Coulange

Juge

Vous avez chaleureusement accepté de juger ce travail et nous en sommes très honorés et reconnaissants.

Recevez l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe Mangin

Juge

Cette thèse est le résultat d'un travail rendu possible par votre soutien permanent toutes ces années.

Votre raisonnement scientifique m'a toujours impressionné mais j'ai appris à vos côtés plus que la chirurgie et c'est un honneur que de travailler dans votre équipe.

Que ce travail soit le témoignage de mon profond respect et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur Yves Matillon

Juge

Vous avez accepté de juger ce travail et nous en sommes très honorés.

Recevez l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Francis Guillemin
Directeur de Thèse

Tu as dirigé mes premiers pas en épidémiologie et tu as éveillé en moi une curiosité concrète dans ce domaine.

Ta disponibilité mainte fois sollicitée a toujours été grande.

Ce travail n'aurait pu se faire sans ton aide permanente, reçois ici mes vifs remerciements et ma sincère amitié.

A Monsieur le Professeur Georges Fournier

La pertinence de tes remarques et ta rigueur scientifique sont un exemple. Ce travail n'aurait pu exister sans ton accueil bienveillant dans l'équipe.

Avec toute mon amitié.

A Monsieur le Docteur Philippe Berthon

Ton dynamisme et ta pensée pragmatique sont un exemple.

Avec toute mon amitié.

A Madame le Docteur Françoise Baschet

Votre enthousiasme continu m'a permis d'avancer dans des moments difficiles, votre accueil chaleureux a souvent été source de réconfort.

A Madame le Docteur Isabelle Cussenot et Monsieur Joel L'Her

Merci pour votre travail associé à une gentillesse qui ont rendu l'utilisation de toutes les données possible.

A Monsieur le Docteur Antoine Valéri

Tes idées m'ont souvent guidé pendant la réalisation de ce travail mais j'ai pu aussi apprécié tes qualités humaines.

Avec toute mon amitié.

A Monsieur le Docteur Rahmène Azzouzi

Ton ardeur permanente a souvent été une source d'exemple.

Avec toute mon amitié.

A Messieurs les Professeurs Laurent Bresler, Serge Briançon, Jacques Hubert et Jean-Pierre Villemot et Messieurs les Docteurs Jérôme Ferchaud, Benoît Feuillu, Olivier Gaucher et Laurent Henry.

Merci pour votre aide durant toutes ces années.

A Monsieur le Docteur Mark S Litwin

L'année à UCLA a été une opportunité unique d'élargir ma vision de l'Epidémiologie et de la Santé Publique mais a aussi été d'une grande richesse humaine.

Avec toute mon amitié.

Aux familles des patients

Merci pour votre disponibilité et compréhension.

A Florence

Toutes ces heures envolées...

Avec tout mon amour.

A Mes Enfants

Ce travail m'a fait manquer beaucoup de vos sourires.

Avec toute mon affection.

A ma Mère

Qui n'est plus mais dont la présence et la rigueur continuent j'espère de me conseiller.

A ma Famille et Belle Famille

Avec toute mon affection.

Table des matières



PRESENTATION GENERALE.....	3
CHAPITRE I EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA PROSTATE	4
1) INCIDENCE.....	4
2) PREVALENCE	5
3) MORTALITE	6
4) EVOLUTION	10
5) FACTEURS DE RISQUE	11
CHAPITRE II GENETIQUE ET CANCER DE LA PROSTATE	15
1) INTRODUCTION.....	15
2) POLYMORPHISMES GENETIQUES DE SUSCEPTIBILITE INDIVIDUELLE OU ETHNIQUE.	16
3) PREDISPOSITION GENETIQUE.....	16
CHAPITRE III PREVENTION DU CANCER DE LA PROSTATE	18
1) LA PREVENTION PRIMAIRE.....	18
<i>La diminution des facteurs de risque.....</i>	<i>18</i>
<i>L'utilisation de la chimioprévention.....</i>	<i>18</i>
2) LA PREVENTION SECONDAIRE : LE DEPISTAGE	19
<i>Rappel théorique sur le dépistage de masse.....</i>	<i>19</i>
<i>Techniques de dépistage.....</i>	<i>23</i>
<i>L'adhésion au dépistage.....</i>	<i>32</i>
<i>Le bien fondé du dépistage.....</i>	<i>32</i>
<i>Quel en est le coût d'un éventuel dépistage systématique du cancer de la prostate ?.....</i>	<i>36</i>
CHAPITRE IV ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE SUJET ET PROBLEMATIQUE.....	38
1) BIEN FONDE DU DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE DANS LES FAMILLES A RISQUE	38
2) ORGANISATION D'UN DEPISTAGE DANS LES FAMILLES A RISQUE.....	38
3) DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE DANS LES FAMILLES A RISQUE : ADHESION DES CANDIDATS ELIGIBLES	39
4) DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE DANS LES FAMILLES A RISQUE : RETENTISSEMENT ET PERCEPTION	42
5) DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE DANS LES FAMILLES A RISQUE : PREOCCUPATION VIS A VIS DE LA NOTION DE PREDISPOSITION GENETIQUE ET INTERET ENVERS LES TESTS GENETIQUES	44
6) PROBLEMATIQUE	45
CHAPITRE V OBJECTIFS DE LA THESE	46
CHAPITRE VI MATERIEL ET METHODES	47



1) COHORTE "AMERICAINE"	47
<i>Sujet</i>	47
<i>Procédure</i>	47
<i>Hypothèse</i>	48
<i>Mesure</i>	48
2) COHORTE "FRANÇAISE"	50
<i>Sujets</i>	50
<i>Procédure</i>	50
<i>Hypothèses</i>	51
<i>Mesures</i>	53
CHAPITRE VII RESULTATS	58
1) ATTITUDE, COMPORTEMENT ET CONNAISSANCE DES HOMMES APPARTENANT A DES FAMILLES A RISQUE DU CANCER DE LA PROSTATE VIS A VIS DU DEPISTAGE	58
1.1) <i>Résumé premier article "Knowledge and beliefs among brothers and sons of men with prostate cancer"</i>	58
- <i>Article "Knowledge and beliefs among brothers and sons of men with prostate cancer"</i>	60
1.2) <i>Résumé deuxième article "Screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer"</i> ...	66
- <i>Article soumis "Screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer"</i>	67
2) IMPACT DU DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE DANS LES FAMILLES A RISQUE.	89
2.1) <i>Résumé troisième article "The impact of prostate cancer screening on health-related quality of life in at-risk families."</i>	89
- <i>Article "The impact of prostate cancer screening on health-related quality of life in at-risk families."</i> ..	91
3) PREOCCUPATION ET ATTITUDE DES HOMMES APPARTENANT A DES FAMILLES A RISQUE VIS A VIS DE LA PREDISPOSITION GENETIQUE ET LES TESTS GENETIQUES.	97
3.1) <i>Résumé quatrième article "Worry and attitude of men in at risk families for prostate cancer about genetic susceptibility and genetic testing."</i>	97
- <i>Article "Worry and attitude of men in at risk families for prostate cancer about genetic susceptibility and genetic testing."</i>	98
CHAPITRE VIII CONCLUSION ET PERSPECTIVES	108
CHAPITRE IX BIBLIOGRAPHIE PERSONNELLE	112
ARTICLES ET PRESENTATIONS ORALES SUR LE SUJET	112
<i>Congrès internationaux</i>	112
<i>Congrès nationaux</i>	114
<i>Abstract</i>	114
REVUES NON INDEXEES AU MEDLINE	115
CHAPITRE X BIBLIOGRAPHIE	116
ANNEXE	132



Présentation générale

Plusieurs faits rapportés dans la littérature et l'expérience acquise par la pratique clinique du dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque ont conduit ce travail. D'une part dans la population générale, le bien fondé du dépistage de masse du cancer de la prostate est l'objet d'une controverse (1-6) et plusieurs années seront nécessaires avant d'avoir les résultats des études randomisées qui permettront de mettre fin à cette controverse (7, 8). Mais d'autre part, dans les groupes à risque que sont les populations noires ou les familles avec au moins un cas de cancer de la prostate, le dépistage est généralement recommandé (9, 10). Pourtant dans ces groupes à risque, aucun dépistage n'est organisé et seul existe un "dépistage spontané". De plus, il y a peu ou pas de données disponibles sur différents aspects importants du dépistage dans le groupe à "risque familial". Ainsi, l'adhésion au dépistage (point clé du succès d'un dépistage) n'est pas réellement connue, le rôle anxiogène du dépistage (reproche souvent formulé) chez des sujets bien portants mais ayant déjà expérimenté le cancer dans leur famille n'a pas été spécifiquement étudié. Enfin, beaucoup de travaux ont été menés pour le cancer du sein sur l'attitude des individus vis à vis des problèmes génétiques, mais peu dans le cas du cancer de la prostate et aucun dans le contexte d'un dépistage alors qu'il s'agit d'une période où les individus peuvent être éventuellement plus vulnérables et avoir le désir d'en parler.

Chapitre I Epidémiologie du cancer de la prostate

1) Incidence

Le chiffre officiel d'incidence référencé par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) est pour la France en 1990 de 71,4/100 000 (11) et l'incidence standardisée sur la population mondiale de 47,5/100 000 (12). En chiffre brut, il y a eu en France en 1996 environ 27 000 cas de cancer de la prostate parmi 134 000 nouveaux cas de cancer chez l'homme et 28 342 cas en 2000 (13). Cette incidence augmente en France de façon continue depuis deux décennies. Le cancer de la prostate est ainsi devenu en vingt ans le cancer le plus fréquent de l'homme avant le cancer du poumon ou les cancers colorectaux. De la même façon, le cancer de la prostate est aux Etats-Unis le cancer le plus fréquent chez l'homme et 189 000 nouveaux cas sont attendus pour 2002 (14).

Age

L'âge moyen au diagnostic (moyenne à prendre avec précaution puisque la distribution des cas n'est pas du tout symétrique) est de 72 ans en France (15) et 71 ans aux USA (16). Par ailleurs, l'incidence augmente régulièrement avec l'âge : le cancer de la prostate quasiment absent avant 40 ans, voit sa fréquence augmenter d'abord progressivement puis brutalement après 60-65 ans. Cette tendance est aussi retrouvée aux USA, avec un risque de 1 sur 10 000 de développer un cancer cliniquement significatif pour l'homme de moins de 39 ans, de 1 sur 78 entre 40-59 ans et de 1 sur 6 entre 60-79 ans (17). Plus de 80% des cas sont diagnostiqués après l'âge de 65 ans aux USA (16).

Facteurs géographiques et ethniques

On constate des différences d'incidence en France entre les départements avec par exemple des chiffres qui varient de 30,6/100 000 pour l'Isère à 59,2/100 000 pour la Martinique, avec un taux français moyen de 34,8/100 000 pour la période de 1982-1990 (12). D'un point de vue international : le taux standardisé sur l'âge est de 61,4/100 000 en Finlande en 1995 (18), d'environ 28/100 000 en Chine, de 40/100 000 au Japon (17) et de 304/100 000 pour la Jamaïque (19). Aux USA, il y a eu 317 000 cas diagnostiqués en 1996 (17) et 189 000 cas sont attendus en 2002 (14).

L'incidence du cancer de la prostate qui est en 1995 de 155/100 000 chez les Blancs Américains atteint 230/100 000 chez les Noirs Américains (16). De plus chez les Noirs Américains le cancer débute plus tôt, est de forme plus évoluée et plus agressive, d'où un taux de mortalité spécifique plus élevé (16).

Famille et prédisposition génétique

Le risque de développer un cancer de la prostate est deux fois plus important lorsqu'il existe dans la famille un apparenté au premier degré atteint, ce risque pouvant atteindre 8,8 lorsqu'il y a un parent du premier et un parent du deuxième degré touchés (20). Le cancer de la prostate survient plus tôt en cas d'antécédents de cancers de la prostate familiaux pour certains (21, 22) mais pas pour d'autres (23). Des précisions sur la prédisposition génétique se trouvent dans le § Génétique et cancer de la prostate cf. infra.

Histologie

Les chiffres concernant la répartition des stades histologiques lors du diagnostic sont à prendre avec précaution. Leur interprétation diffère selon qu'ils proviennent d'une population soumise à un dépistage de masse ou bénéficiant simplement d'un "dépistage spontané". Une grande série canadienne assez proche d'une situation de dépistage de masse donne les chiffres suivants : 1,2% de stade T1, 72% de stade T2, 20,4% de stade T3 et 6,4% de stade N+/M+ (24), cf. annexe 1 classification TNM. Aux USA, environ 60% de tous les cas de cancer de la prostate sont diagnostiqués alors qu'ils sont encore à un stade localisé (T1 ou T2) (10, 16), pour la France ce chiffre est d'environ 50%.

2) Prévalence

Le calcul de la prévalence dépend directement du mode de diagnostic (dépistage systématique ou non) et de la survie moyenne des malades. Le cancer de la prostate présente une particularité. Il existe en effet, une proportion importante de cancers infra cliniques, indétectables avec les moyens actuels de dépistage, d'évolution lente, mais dont il faut tenir compte car certains d'entre eux auront une expression clinique en raison de l'allongement de l'espérance de vie dans nos pays. Leur fréquence a été bien étudiée dans les séries autopsiques sur patients décédés d'autre cause ou lors d'analyses histologiques de prostate opérées pour adénome ou encore sur les pièces anatomiques de cysto-prostatectomies pour tumeurs de vessie.

La prévalence mondiale (chiffre à prendre avec beaucoup de précautions compte tenu de la disparité des systèmes de soins d'un pays à l'autre) est d'environ 1 014 000 cas dont 896 000 dans les pays industrialisés (25). La proportion de cancers de découverte histologique lors de résections endoscopiques est proche de 10 à 12% des cas (26). Dans les séries autopsiques de sujets décédés de cause non prostatique, on observe des chiffres très élevés de l'ordre de 25% (27). Cette fréquence augmente avec l'âge : 19% entre 40-54 ans, 22% entre 55 et 69 ans et 38% après 70 ans (28). La prévalence globale chez les Noirs Américains est de 36,9% (29).

3) Mortalité

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme en France après le cancer du poumon Cf. Tableau 1. Parmi les 87 000 décès environ liés au cancer chez l'homme, le cancer de la prostate représente presque 10 000 décès (30). Plus précisément 9239 décès en France en 1998 (31) et 10 104 en 2000 (13). Il existe là aussi des différences d'une région française à une autre. On peut ainsi observer des taux de mortalité standardisés sur la population mondiale qui varient de 16,02/100 000 pour l'Isère à 20,48/100 000 pour le Calvados avec un taux français moyen de 16,98/100 000 pour la période de 1982-1990 (12).

Tableau 1 : Décès par cancer en France (1998) données de l'OMS

Cancer	Décès	Taux brut	Taux standardisé sur la pop. mondiale
Cavité buccale et Pharynx	4289	14,97	10,68
Oesophage	3709	12,94	8,56
Estomac	3395	11,85	6,78
Rectum	2273	7,93	4,56
Intestin	8637	30,14	16,9
Pancréas	3587	12,52	7,65
Larynx	2116	7,38	4,99
Poumon	20911	72,97	47,02
Prostate	9239	32,24	15,72
Thyroïde	155	0,54	0,33
Maladie de Hodgkin	168	0,59	0,41
Leucémie	2591	9,04	5,47
Tous les cancers	87136	304,06	185,53
Mélanome cutané	643	2,24	1,51

Taux pour 100 000

Le cancer de la prostate est aussi la deuxième cause de décès aux USA où 35 000 décès ont été constatés en 1993 (32), 41 000 en 1996 (17), 39 200 décès en 1998 et 30 200 décès sont attendus en 2002 (14). Certains travaux avancent le chiffre que 3% des hommes porteurs d'un cancer de la prostate en mourraient (16).

Le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de l'année 2000, pour une population mondiale de 6 045 172 000 personnes dont 3 045 372 000 hommes, mentionne 55 694 000 décès dont 29 696 000 hommes. Parmi les 6 930 000 décès imputables à des pathologies malignes dont 3 918 000 hommes, 258 000 décès par cancer de la prostate ont été recensés (13).

Le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale varie de 1,3 à 22,1/100 000 hommes selon les pays (26) Cf. tableau 2.

Facteurs ethniques

Le taux de mortalité chez les Noirs Américains est de 53,7/100 000, un des plus élevé au monde (16). Au Japon, on note en 1995, 5399 décès sur 160 000 décès par cancer chez l'homme (33).

Tableau 2 : Mortalité par cancer de la prostate dans le monde d'après l'OMS

	Nombre de décès	Taux Brut	Taux standardisé sur la population mondiale
Iles Maurices	34	6,05	8,70
Etats Unis	32203	24,39	14,03
Singapour	82	5,16	5,22
Albanie	110	6,67	8,44
Autriche	1139	29,05	15,77
Azerbaïdjan	90	2,31	3,76
Bélarusse	550	11,57	9,37
Bulgarie	689	17,10	9,21
Croatie	474	21,91	16,92
République Tchèque	1289	25,74	16,87
Estonie	171	25,34	18,33
Finlande	777	30,92	18,75
France	9239	32,24	15,72
Allemagne	11417	28,55	15,56
Grèce	1208	23,31	9,59
Hongrie	1349	27,93	17,34
Kazakhstan	270	3,72	5,50
Kirghizistan	54	2,34	3,94
Lettonie	184	16,22	11,88
Lituanie	365	20,90	15,48
Luxembourg	49	23,36	13,91
Malta	42	22,44	14,47
Pays Bas	2383	30,68	18,22
Portugal	1653	34,44	18,78
Moldavie	93	5,32	5,37
Roumanie	1421	12,90	8,67
Russie	6302	9,22	8,04
Slovénie	245	25,63	18,57
Espagne	5742	29,82	14,23
Turkménistan	14	0,60	1,38
Ukraine	2339	10,06	7,35
Royaume Uni	9470	32,51	15,74
Angleterre et Pays de Galle	8573	33,21	15,84
Irlande du Nord	220	26,59	15,77
Ecosse	677	27,25	14,62
Australie	2569	27,56	16,68
Nouvelle Zélande	524	28,04	18,02

Age

La responsabilité du cancer de la prostate dans la mortalité masculine augmente avec l'âge (30). L'âge moyen lors du décès par cancer de la prostate aux USA est de 78 ans (16). Si le cancer de la prostate touche plus particulièrement le sujet âgé, il est plus grave chez le sujet jeune avec une survie relative moins bonne chez les moins de 50 ans (16). Cependant, comme le cancer de la prostate touche surtout les sujets âgés, le cancer de la prostate n'est qu'au vingt et unième rang pour le nombre d'années de vie potentiellement perdues par cancer.

4) Evolution

La mortalité par cancer de la prostate en France évolue défavorablement depuis 20 ans 6577/283 734 en 1979 (décès liés au cancer de la prostate/nombre de décès masculin total) et de 9383/276 791 en 1996 (30). Le nombre de décès par cancer de la prostate a été multiplié par 2 en Angleterre et au Pays de Galles entre 1970 et 1990 (34), multiplié par 3 au Luxembourg entre 1983 et 1996 (35). Au Danemark le taux d'incidence standardisé sur l'âge est passé de 11,5/100 000 dans les années 1940 à 30,9/100 000 au début des années 1990 (36). Aux USA, on constate une augmentation constante de l'incidence du cancer de la prostate de 62,6/100 000 en 1973 à 188,3/100 000 en 1992, puis une décroissance à 129,8/100 000 en 1995 (37). La situation française diffère de celle des USA et la diminution de l'incidence observée aux USA peut ne pas s'observer en France avant un délai assez long. En effet, les pyramides des âges de nos pays diffèrent avec un effet "baby boom", après la Deuxième Guerre Mondiale, plus marqué en France. Les hommes nés dans cette période vont appartenir à des tranches d'âge où l'incidence du cancer de la prostate devient sensible (25). D'autre part, même s'il n'y a pas en France et aux USA de consensus sur le dépistage, ce dernier est depuis longtemps plus largement répandu aux USA et cela peut éventuellement expliquer en partie la différence. On doit donc s'attendre en France à une majoration du nombre de cancers de la prostate dans les années à venir. A ces informations, il faut ajouter le gain en espérance de vie, qui est passé en France de 63 ans en 1950 à 74 ans en 1997 pour les hommes (38).

5) Facteurs de risque

Age

Les séries autopsiques réalisées chez des hommes décédés d'autres causes que le cancer de prostate montrent à l'évidence une augmentation de la prévalence à partir de 40 ans : 10 à 15% entre 40 et 50 ans, 20 à 25 % entre 60 et 70 ans, 40 à 50 % après 80 ans. Quant à l'incidence des cancers cliniques, elle augmente de façon exponentielle à partir de 50-55 ans.

Génétique

Une description plus précise est présentée dans le chapitre II "Génétique et cancer de la prostate".

Une prédisposition génétique est associée à environ 10% des cancers de la prostate (39) et une forme familiale à 20% des cas (5). Environ 25% des cas de cancer de la prostate apparaissent dans un contexte d'agrégation familiale (21) (deux cas ou plus de cancer de la prostate dans la famille). Selon les analyses de ségrégation 5-10 % de tous les cas de cancer de la prostate pourraient résulter d'une susceptibilité génétique (21).

Selon les études épidémiologiques, le risque relatif pour un apparenté au premier degré d'un homme atteint d'un cancer de la prostate varie de 1,6 à 11 selon le nombre de cas de cancer de la prostate, le lien avec le proposant et l'âge de ce dernier au moment du diagnostic de cancer. On entend par proposant, sujet index, porteur d'un cancer de la prostate dans notre cas et qui fait "entrer une famille dans une étude génétique". Dans les familles à risque héréditaire du cancer de la prostate, le risque de cancer pour un apparenté au premier degré varie de 63 à 88% pendant sa vie quand il a hérité une anomalie génétique selon la pénétrance de la maladie (40-42).

Famille

Les études de Morganti en 1956 (43), en dépit des outils diagnostiques précaires de l'époque, avaient montré que les hommes appartenant à une famille où existait un ou plusieurs cas de cancer de prostate étaient plus exposés à cette maladie que les autres. Les études américaines de Carter en 1993 (21) et l'étude française Progène de 1999 (44) confirment une prédisposition familiale évidente dans environ 5% des cas et possible dans 20% d'entre eux. La poursuite des études épidémiologiques internationales en cours permettra prochainement de

connaître le risque statistique qu'a tout homme de développer un cancer de prostate en fonction de ses liens de parenté, du nombre de personnes atteintes dans sa famille et de leur âge au moment du diagnostic (21, 44, 45).

Facteurs ethno-géographiques

Les études d'incidence de cancer de prostate dans le monde ont mis en évidence de très grandes différences. Pour la période récente 1995-1998 il y aurait 5 à 50 nouveaux cas par an diagnostiqués pour 100 000 habitants en Asie, 50 à 100 en Europe, 100 à 150 dans les populations blanches d'Amérique du Nord et 150 à 250 dans les populations noires, confirmant l'existence de facteurs de prédisposition ou de susceptibilité liés génétiquement à l'origine ethno-géographique. Cette analyse doit néanmoins être nuancée : les séries autopsiques semblent montrer qu'il existe une même prévalence de foyers microscopiques d'adénocarcinomes prostatiques dans les populations caucasiennes et dans les populations japonaises (46). Par ailleurs l'incidence du cancer de prostate chez les Asiatiques vivant aux USA est beaucoup plus élevée que chez les Asiatiques vivants en Asie, sans toutefois rejoindre l'incidence des caucasiens (47). De la même façon les études faites sur des populations blanches et noires des USA, vivant dans les mêmes conditions socioculturelles, montrent que l'incidence du cancer de la prostate reste plus élevée dans la population noire (48).

Ces constatations permettent de confirmer que les différences géographiques d'incidence dans le monde sont liées d'une part à des facteurs ethniques et d'autre part à des facteurs socioculturels et environnementaux.

Hormones

La glande prostatique est un organe androgéno-dépendant : la testostérone est nécessaire à la croissance de l'épithélium prostatique. Les androgènes ont un rôle de promoteur de la multiplication cellulaire prostatique et un rôle inhibiteur de la mort cellulaire. La castration faite avant la puberté protège du développement du cancer de la prostate. A l'inverse, des niveaux élevés d'hormones sexuelles augmentent le risque. Quant au mécanisme précis, il reste inconnu. Les androgènes interviennent-ils seulement dans la vitesse de progression de la maladie ou également dans son initiation ? C'est ce facteur hormonal favorisant qui est entre autre évoqué pour expliquer l'incidence élevée du cancer de la prostate dans les populations Afro-Américaines, la testostérone circulante étant environ 15% plus élevée que dans la population blanche (49). La diminution de la testostérone circulante est

également évoquée comme une cause possible du faible risque de cancer de la prostate dans les populations ayant une alimentation pauvre en graisse et riche en fibres, compte tenu des modifications connues du métabolisme des hormones sexuelles engendrées par ce type de régime (50).

Graisses

Un régime riche en graisses animales augmente de façon importante le risque de développer un cancer de la prostate (51) : la comparaison des taux d'incidence du cancer de la prostate dans différentes régions du monde et de leur régime alimentaire le démontre clairement (52). On retrouve de la même façon une corrélation entre le risque de cancer de la prostate et l'obésité ou l'hypercholestérolémie. Par ailleurs les populations japonaises qui ont adopté un régime alimentaire de type occidental ont vu leur taux d'incidence de cancer de la prostate augmenter parallèlement (47). A l'inverse, les régimes riches en poissons et fruits de mer semblent avoir un effet protecteur aussi bien pour l'apparition que pour la progression du cancer de la prostate (53) : les mécanismes responsables de ces modifications sont probablement de nature hormonale comme nous l'avons vu.

Vitamine D

Pour une population ayant les mêmes habitudes alimentaires, le cancer de la prostate est plus fréquent vers les pôles que vers l'équateur (54). Ceci est retrouvé en Europe et aux USA où la mortalité par cancer de la prostate est inversement proportionnelle à l'exposition solaire. Connaissant d'une part le rôle de l'exposition aux rayons ultraviolets dans la synthèse de la vitamine D et d'autre part le ralentissement de la croissance de l'épithélium prostatique provoqué par la vitamine D en laboratoire, la relation entre cancer de la prostate et Vitamine D semble importante même si les mécanismes intimes sont encore méconnus.

Vitamine A

La vitamine A et ses dérivés semblent avoir un effet protecteur contre différents cancers dont le cancer de la prostate. Chez l'animal une carence favorise clairement l'apparition de certaines tumeurs et à l'inverse, une supplémentation diminue le risque (55).

Lycopène et Soja,

Chez l'homme les études épidémiologiques sont encore contradictoires (56), mais semblent montrer que le lycopène, caroténoïde contenu dans les tomates, aurait un effet protecteur contre le cancer de la prostate chez l'homme (57). Un régime riche en soja expliquerait le taux d'incidence faible des cancers du sein, du colon et de la prostate dans des pays comme la Chine ou le Japon (58). A la lumière de ces constatations, plusieurs études sont en cours chez l'animal et les résultats préliminaires semblent confirmer cette hypothèse. La présence dans cette plante de substances non stéroïdiennes ayant une légère activité œstrogénique pourrait expliquer cet effet.

Sélénium, Cadmium, Zinc...

Dans une étude prospective réalisée sur 1 312 patients (59), la supplémentation en sélénium entraîne une diminution non négligeable des cas de cancer de la prostate. Quant au cadmium, il pourrait avoir un effet favorisant sur l'apparition de cancer de la prostate. Le mécanisme d'action serait probablement en relation avec le métabolisme du zinc dont on connaît la forte concentration dans le tissu prostatique (60).

Facteurs exclus

Parmi les facteurs abondamment étudiés comme pouvant éventuellement interférer avec la genèse ou la progression du cancer prostatique, mais jamais démontrés, citons le tabac (61), les agents infectieux (62), l'activité sexuelle (63), la vasectomie (64, 65).

Chapitre II Génétique et cancer de la prostate

1) Introduction

Une somme d'altérations génétiques successives et spécifiques serait nécessaire pour l'initiation et la progression tumorales (66). A l'inverse d'une tumorigénèse somatique stricte pour laquelle l'acquisition et l'accumulation d'altérations moléculaires au hasard (acquises) conditionnent l'apparition d'une tumeur, un cancer héréditaire peut généralement apparaître dans le cadre de deux hypothèses. L'hypothèse de Knudson selon laquelle une première altération génétique germinale (héritée) sur un gène suppresseur de tumeur est récessive, et nécessite un second évènement (mutation, délétion) somatique (acquis) sur le second allèle pour être exprimée (67). Une seconde hypothèse présuppose l'existence d'une altération moléculaire héritée, rendant la cellule susceptible à des évènements oncogéniques successifs (68).

Les altérations constitutionnelles du génome, à l'origine d'une prédisposition génétique au cancer, se traduisant par des formes familiales héréditaires sont associées à un risque élevé de développer la maladie pour les sujets ayant hérité de l'anomalie. La transmission peut être de type monogénique, impliquant un seul gène, rare à forte pénétrance, ou encore de type polygénique associant plusieurs gènes ayant chacun un petit effet cumulatif sur le risque. Indépendamment des formes familiales de cancer, le risque carcinologique d'origine génétique peut également être en rapport avec certains polymorphismes génétiques, concernant les gènes codant pour des enzymes ou des récepteurs impliqués dans différentes voies du métabolisme, exposant d'avantage l'individu notamment aux effets carcinogènes de certains facteurs environnementaux. Dans ce cas le risque est inférieur à celui conféré par une prédisposition génétique. Ainsi le risque s'exprime alors le plus souvent à l'échelon individuel, ou d'un groupe ethnique : susceptibilité individuelle ou ethnique. Les polymorphismes génétiques peuvent également être en cause dans certaines formes familiales dans le cadre de l'hérédité polygénique.

Dans le cancer de la prostate, 20 à 25 % des cas correspondent à des formes familiales et 5 à 10 % des cas sont en rapport avec une prédisposition génétique. Par ailleurs, différents polymorphismes génétiques observés pourraient expliquer les variations d'incidence d'origine ethnique et géographique.

2) Polymorphismes génétiques de susceptibilité individuelle ou ethnique.

Le polymorphisme génétique se définit comme l'existence d'allèles de séquences différentes pour un même gène. La susceptibilité correspond à un risque accru lié à un polymorphisme (type d'allèle) particulier d'un gène considéré, exposant davantage l'individu aux effets carcinogènes de facteurs environnementaux. Les différences d'incidence du cancer de la prostate observées entre les ethnies seraient liées en partie à l'existence de polymorphisme de certains gènes, tels que celui du récepteur aux androgènes, de la 5 alpha réductase de type 2 ou du récepteur à la vitamine D.

3) Prédisposition génétique

Les formes familiales d'un cancer peuvent être en rapport: avec une prédisposition génétique (anomalie génétique héritée à l'origine d'un cancer héréditaire), ou avec l'exposition de la famille à un même carcinogène environnemental, ou enfin être le fait tout simplement du hasard lorsqu'il y a peu de cas dans la famille et que le cancer à une incidence élevée. L'existence de formes familiales de cancer de la prostate a conduit à réaliser des études de ségrégation familiale afin de rechercher quel modèle expliquait au mieux l'agrégation familiale de ce cancer. Ainsi Carter et al. (40), puis Gronberg et al.(41) et enfin Schaid et al. (42) ont mis en évidence l'existence d'une prédisposition génétique dans environ 5 à 10% de l'ensemble des CaP, transmise selon un modèle autosomique dominant à forte pénétrance (63 à 100%). Cependant une transmission autosomique récessive ou liée à l'X est également possible (69).

Les familles sont classées en forme familiale (au moins deux cas de cancer de la prostate dans la famille) 14,2% des cas dans une étude française et les formes sporadiques (un seul cas de cancer de la prostate dans la famille) (70). Les formes familiales sont divisées en deux sous-groupes. Le premier sous groupe "forme familiale avec des critères héréditaires" environ 3,6% des cas dans une étude française (70), comprend les familles avec au moins trois membres de la famille au premier ou au deuxième degré (lien paternel ou maternel) ou celles où deux cas de cancer de la prostate surviennent avant l'âge de 55 ans. Le deuxième sous-groupe comprend les familles à forme familiale sans critère patent de critère héréditaire.

Différents arguments plaident pour l'existence d'une prédisposition génétique dans les formes familiales de cancer de la prostate, et non uniquement pour l'implication de facteurs d'environnements ou encore simplement du hasard.

Pour mesurer précisément le risque de cancer de la prostate dans ces familles le plus efficace est de réaliser un test génétique. Actuellement 8 loci de susceptibilité ont été localisés à partir d'études de linkage : HPC1 (1q 24-25), HPCX (Xq 27-28), CAPB (1p 36), HPC20 (20q13), HPC2/ELAC2 (17p 16q23, 8p22-23) dans des familles Américaines et Suédoises (71-75) et PCaP a été localisé sur 1q 42.2-43 dans des familles Françaises et Allemandes (Etude ProGène-AFU) (39). Parmi ces loci, seuls HPC2/ELAC2 et HPC1 (ribonucléase L) ont été clonés et identifiés. Des mutations ont été décrites chez des patients atteints d'un cancer de la prostate, mais ces deux gènes ne paraissent impliqués que dans une faible proportion de formes héréditaires. Dépistage génétique de prédisposition au cancer de la prostate

Des recherches directes de mutations sont possibles pour HPC1 et HPC2 pour lesquels les gènes Ribonucléase L et ELAC2 sont proposés comme gènes candidats. Pour les autres loci on ne peut réaliser qu'un dépistage génétique indirect par analyse de liaison dans certaines familles (grandes fratries, locus connu). Etant donné le nombre de loci impliqués, la recherche de prédisposition au CaP apparaît plus complexe que pour d'autres cancers communs tels le cancer du sein, d'autant que dans certaines familles la prédisposition paraît résulter non pas d'un gène majeur autosomique dominant rare à forte pénétrance, mais plutôt de l'association de plusieurs gènes ayant chacun un petit effet cumulatif sur le risque : modèle polygénique (68).

Chapitre III Prévention du cancer de la prostate

Il existe deux types de prévention. La prévention dite "primaire" qui consiste à prendre les mesures préventives pour que la carcinogenèse ne commence pas ou le plus tard possible ou que sa progression soit freinée au maximum si le processus morbide est déjà enclenché. La prévention dite "secondaire" concerne le dépistage, c'est à dire la recherche systématique de la maladie avant qu'elle ne donne des symptômes, dans le but de la diagnostiquer à un stade curable.

1) La prévention primaire

Pour éviter l'apparition du cancer, la retarder ou ralentir la progression du cancer, deux méthodes sont utilisables :

La diminution des facteurs de risque.

Les trois facteurs de risque reconnus sont l'âge, la famille et l'origine ethno-géographique et ne peuvent être modifiés. Néanmoins c'est dans les populations à haut risque que les mesures préventives sur d'autres facteurs sont les plus appropriées et les plus efficaces. Comme nous l'avons vu la mesure diététique essentielle est d'éviter un régime alimentaire trop riche en graisses animales (51, 52) de même que l'obésité, l'hypercholestérolémie.... Dans le doute, l'exposition à des substances comme le cadmium (60) est à éviter.

L'utilisation de la chimioprévention.

Il est maintenant démontré que des substances à action œstrogénique faible permettent de diminuer le risque de cancer du sein chez la femme ainsi que le risque de maladies cardiovasculaires et d'ostéoporose. Il semble possible chez l'homme de diminuer le risque de cancer de la prostate par l'utilisation préventive de substances d'origine naturelle ou synthétique. Une consommation régulière de poissons et fruits de mer (53), de fruits et légumes en particulier soja (58) et tomates (56), une supplémentation en sélénium (59), en vitamine A (55), en vitamine D et l'exposition au soleil (54) devrait permettre de diminuer de façon importante le risque de cancer de la prostate. Concernant les molécules synthétiques, le finastéride, inhibiteur de la 5 alpha réductase est actuellement étudié de façon prospective, sur une population de plus de 18 000 hommes pour savoir s'il entraîne une diminution à long

terme de l'incidence du cancer de la prostate (76). D'autres études sont en cours : inhibiteurs de l'aromatase, de la tyrosine-kinase, de l'angiogénèse, antioxydants...

2) La prévention secondaire : le dépistage

Le dépistage est défini comme l'identification d'une maladie supposée ou d'une anomalie non connue par l'utilisation de tests, d'examens ou d'autres procédés... Les tests de dépistage identifient des personnes apparemment en bonne santé qui ont probablement une maladie parmi celles qui probablement ne l'ont pas. Un test de dépistage n'a pas pour but de faire un diagnostic (11).

Rappel théorique sur le dépistage de masse

Le bien fondé d'un dépistage repose sur le respect de certaines conditions, définies par l'OMS (4, 11, 77).

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

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. L'ANAES dans son rapport de 1998 a répondu à ces différents items de la façon suivante : *"En conclusion, le cancer de la prostate ne répond pas à l'ensemble des critères justifiant un dépistage de masse, en particulier du fait de la méconnaissance de l'histoire naturelle du cancer de la prostate, des performances insuffisantes des tests de dépistage et de l'incertitude concernant l'attitude*

thérapeutique. Le bénéfice d'un dépistage de masse du cancer de la prostate n'est donc pas établi et le dépistage du cancer de la prostate n'est pas recommandé. Dans ces conditions, en l'état actuel des connaissances, il n'y a aucune indication au dosage sérique du PSA dans le cadre d'un dépistage systématique du cancer de la prostate."(11).

L'objectif de cette thèse n'est pas l'étude du dépistage du cancer de la prostate, cependant il est important que certains résultats récents soient rapportés et que les principes qui permettent leur analyse soient décrits.

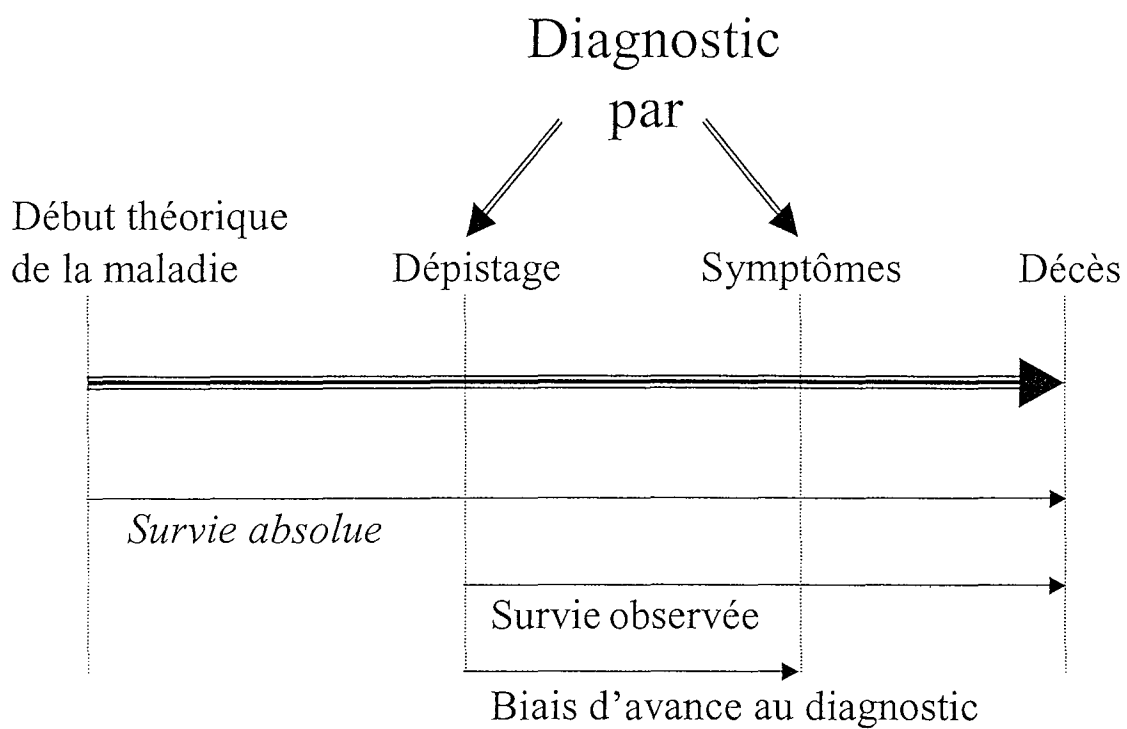
Comment juger de l'efficacité d'un dépistage de masse

Seules des essais expérimentaux avec tirage au sort comportant deux groupes "dépistage" versus "non dépistage" avec mesure du taux de mortalité spécifique (en ayant un recul important dans le cas du cancer de la prostate) peuvent démontrer l'efficacité d'une campagne de dépistage. Ces études sont coûteuses et il deviendra de plus en plus difficile d'empêcher les individus du bras "sans dépistage" de ne pas le faire quand même (contamination estimée à environ 20% (78)). Un dépistage peut aussi avoir pour objectif de prévenir la morbidité d'une pathologie. Pour le cancer de la prostate, il peut s'agir de douleurs, d'épisodes d'hématurie, d'une insuffisance rénale par obstruction... Cependant si l'objectif principal du dépistage n'est plus une baisse du taux de mortalité mais plutôt une diminution de la morbidité, au gain éventuel sur cette morbidité, il faut mettre dans la balance l'anxiété éventuelle lors du dépistage, lors du diagnostic et ainsi que les effets indésirables des traitements à visée curatrices. Dans ce cas là aussi, des essais randomisés sont nécessaires. En quelques mots; il existe quatre types de traitement à visée curatrice, la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe, la curiethérapie endoprostatique et l'Ablatherm. Ces deux dernières techniques doivent une partie de leur essor au taux important d'effets indésirables de la prostatectomie et de la radiothérapie qui concernent essentiellement les troubles érectiles, les troubles mictionnels et les problèmes rectaux.

Les biais éventuels associés au dépistage.

- Le biais d'avance au diagnostic "lead time bias" correspond au gain de temps de survie apparent par un diagnostic plus précoce alors que la survie absolue reste la même, en d'autres mots, le diagnostic est fait plus tôt grâce au dépistage et malgré une survie absolue identique, le temps qui sépare le diagnostic du décès est plus long dans le groupe dépisté (4, 6). Cf. figure 1.

Figure 1 : biais d'avance au diagnostic



- La détection préférentielle des maladies à évolution lente "length bias" est un gain apparent de survie dans le groupe dépisté par un biais de recrutement. Ce biais est lié à la tendance qu'un dépistage a de détecter plus fréquemment les formes de cancer lentement progressives et de manquer les formes rapidement évolutives. L'explication est que la fenêtre de "dépistabilité", c'est à dire période pendant laquelle le cancer est détectable mais encore non symptomatique, est plus longue en cas de tumeur lentement progressive et plus courte en cas de tumeur rapidement évolutive. Cela aboutit à une proportion plus grande de cancers de la prostate peu ou modérément agressifs dans le bras dépisté et donc à une meilleure survie dans ce groupe.
- Le biais du volontarisme, ce biais est un biais de sélection, les sujets qui participent aux campagnes de dépistage sont aussi ceux qui se soucient le plus de leur vie. Les facteurs de risque de la pathologie à dépister sont associés à une moins grande participation des sujets exposés au système de soins. Par exemple aux Etats-Unis, dans le cas du cancer de la prostate, les Noirs Américains participent moins aux campagnes de dépistage quant-elles existent alors qu'ils appartiennent à un groupe à risque.
- Le biais lié à l'amélioration des thérapeutiques au cours du temps, ce qui signifie que l'amélioration de la mortalité par cancer de la prostate n'est pas liée au dépistage ni au fait de diagnostiquer le cancer plus tôt, mais uniquement aux améliorations thérapeutiques qui apparaissent régulièrement (78).
- Le "work-up bias" survient lorsque les propriétés d'un test diagnostique (sensibilité et spécificité) sont perturbées si les résultats obtenus à ce test par les candidats influencent la décision de soumettre ou non le sujet à l'examen Gold Standard de référence. C'est le cas, par exemple pour le PSA, il y a alors une surestimation de la sensibilité du test du PSA (79).

Pour clarifier l'exposé, les qualités diagnostiques d'un test de dépistage seront explicitées dans le § "PSA".

Techniques de dépistage

Le dépistage du cancer de la prostate peut comprendre le toucher rectal (TR), le dosage du PSA (prostate specific antigen) et l'échographie transrectale (ETR). C'est le dosage du PSA qui semble présenter les meilleurs critères pour être utilisé seul dans un programme de dépistage de masse (capacité de repérage, acceptabilité, "répétitivité", disponibilité, coût et apport décisionnel) (7). Ce point reste cependant débattu et par exemple l'American Urological Association recommande l'emploi du PSA mais associé au toucher rectal, s'appuyant sur le fait qu'environ 20% des cancers de la prostate avec des éléments d'agressivité (grade, stade ou volume) ont un PSA inférieur à 4 ng/ml, seuil généralement retenu pour programmer des biopsies de la prostate (80).

Le toucher rectal

Son acceptabilité est modérée et sa sensibilité vis à vis du cancer de la prostate est limitée et varie de 20 à 70% selon les études. Il existe deux raisons à cela : un apprentissage au TR par les médecins généralistes est nécessaire et anatomique car le doigt ne peut explorer que la partie postérieure et latérale de la prostate. Certaines études suggèrent que 25 à 35 % des tumeurs surviennent dans des régions non accessibles au toucher rectal (81). D'autre part, les tumeurs de stade T1 cf. annexe 1, sont par définition impalpables.

Le PSA

Le PSA est une glycoprotéine produite presque exclusivement par la composante épithéliale de la glande prostatique.

Sensibilité et spécificité du PSA vis à vis du cancer de la prostate

Définitions

La sensibilité du signe S ou du test T est la fréquence ou la vraisemblance de la présence du signe S ou de la réponse positive au test T+ parmi les patients atteints de la maladie M. La sensibilité s'exprime par la probabilité conditionnelle de la présence du signe ou du test positif si la maladie M est présente. La spécificité du signe S ou du test T est la fréquence ou la vraisemblance de l'absence de S ou de la réponse négative au test T parmi les sujets non atteints de la maladie M. La spécificité s'exprime par la probabilité conditionnelle de l'absence du signe S ou du résultat négatif du test si la maladie M est absente (82).

Données de la littérature

Comme pour tout examen diagnostique, la sensibilité et la spécificité du PSA vis à vis du cancer de la prostate sont établies par rapport à un Gold Standard : les biopsies de la prostate. Celles-ci ayant un certain degré de morbidité (infections dans 0,3-5% des cas, septicémie dans 0,6% des cas et saignement significatif dans 0,1% des cas (83)) elles ne sont réalisées à titre systématique que dans le cadre de programme de recherche limitant les données disponibles. En dehors de ces études, les biopsies de la prostate sont réalisées soit en cas de PSA augmenté soit en présence d'anomalies au toucher rectal. Cette situation s'accompagne alors d'un "work-up bias". C'est comme nous l'avons vu le cas pour le PSA, il y a alors une surestimation de la sensibilité du test du PSA (79). Un autre problème est la sensibilité et la spécificité des biopsies elles mêmes. En effet, les biopsies ont une excellente spécificité mais une sensibilité variable. Ainsi, une étude de Djavan et coll. estime qu'au moins 10% de cancers seraient ainsi ignorés lors de la réalisation de 6 biopsies (protocole le plus fréquemment utilisé) (84). Enfin, une autre remarque doit être formulée vis à vis des valeurs de la sensibilité et spécificité présentées. Généralement ces chiffres proviennent d'études, pour lesquelles le recrutement est particulier, les candidats proviennent souvent de services d'urologie ou sont des volontaires issus de la population générale et dans les deux cas le pourcentage de sujets ayant des symptômes urinaires est plus important que dans la population générale (85).

Gan et coll. ont trouvé une sensibilité du PSA de 46% et une sensibilité de 91% pour un seuil à 4 ng/ml (seuil pour programmer les biopsies de la prostate) dans une population âgée en moyenne de 63 ans (86). Dans une population plus âgée où le taux d'hypertrophie bénigne de la prostate est plus élevé, la spécificité du PSA diminue, 54% dans une étude de Sherson et coll. (87).

Choix du seuil

Le choix du seuil sur l'échelle des valeurs du test (PSA) est un élément déterminant pour la définition des qualités diagnostiques du test. Une des façons de comprendre et de visualiser l'impact du choix de la ligne de partage est la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve). Les deux principales propriétés de la courbe ROC sont d'offrir une estimation globale de la valeur discriminante d'un séparateur et d'orienter le choix du point de partage le plus pertinent adapté à un but diagnostique déterminé (88). La qualité diagnostique

d'un séparateur est d'autant plus grande que la courbe ROC se détache de la diagonale oblique en haut et à droite et s'enfonce davantage dans l'angle en haut et à gauche du carré (88). L'aire sous la courbe ROC donne une estimation du pouvoir discriminant global du test. Le choix du point de partage dépend des impératifs cliniques mais sur la courbe ROC, le point le plus performant est celui qui correspond au point d'inflexion de la courbe et c'est le point le plus proche de l'angle supérieur gauche. Ce point correspond à l'endroit où la somme sensibilité + spécificité est la plus élevée.

Si l'on fait varier le seuil de PSA, on change la sensibilité et la spécificité : voir la courbe ROC d'après Tanguay et Coll. (89) figure 2 et le Tableau 3.

Figure 2 : comparaison de courbes ROC selon le type de PSA d'après Tanguay et Coll. (89)

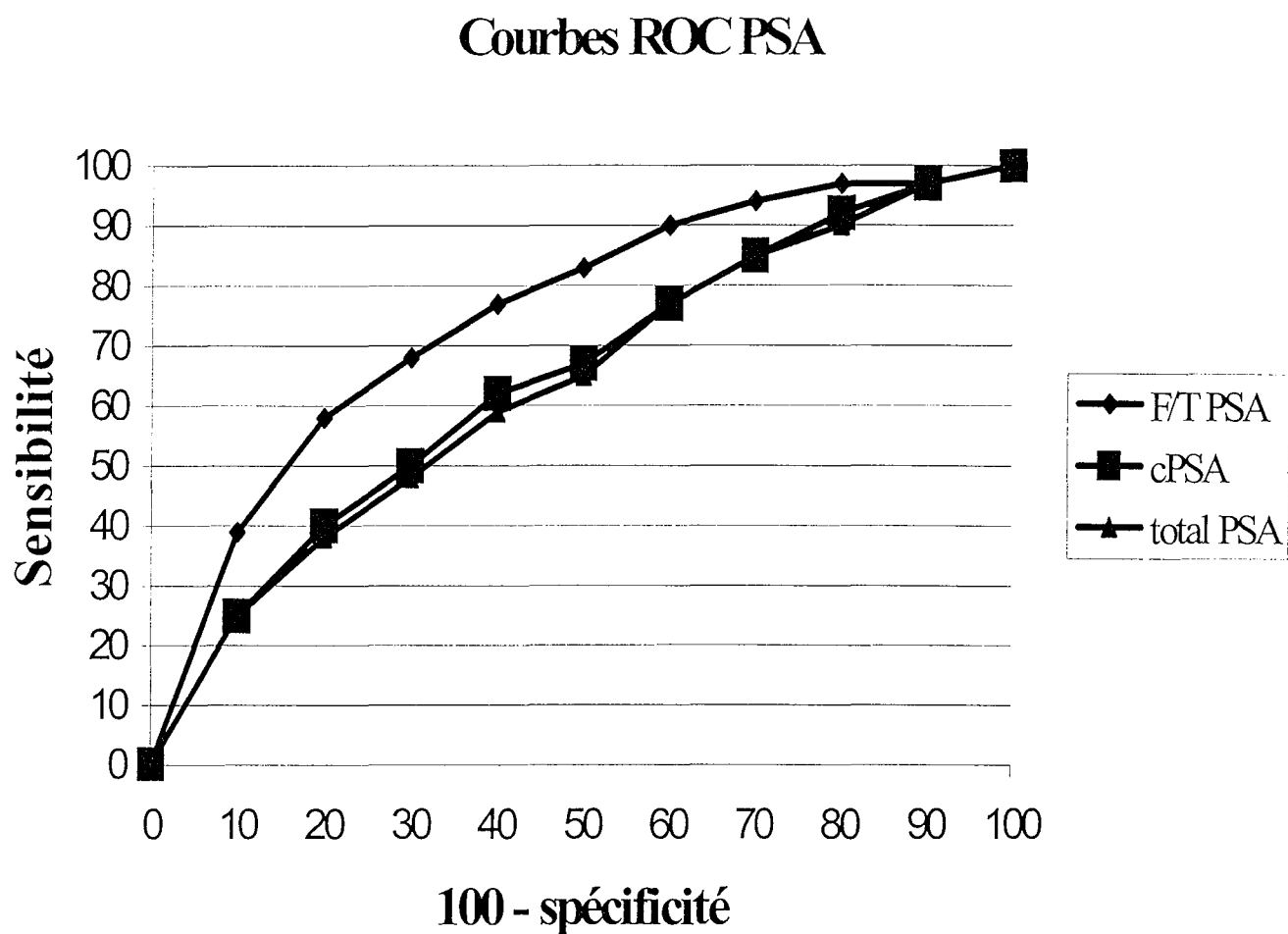


Tableau 3 : sensibilité et spécificité du PSA selon le seuil (80, 90, 91).

Seuil	Sensibilité	Spécificité
2 ng/ml	94%	44%
4 ng/ml	70-80%	60-80%
10 ng/ml	40-50%	80-90%

Certains facteurs sont connus comme modifiant le taux de PSA et expliquent donc en partie les problèmes de sensibilité et spécificité et sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4: facteurs non néoplasiques modifiant le PSA

Facteurs modifiant le PSA
Facteurs augmentant le PSA
- Biopsies de la prostate
- Résection endoscopique de la prostate
- Cystoscopie.
- Rétention aiguë d'urines
- Prostatite
- Hypertrophie bénigne de la prostate
- Processus inflammatoires de la prostate
- Toucher rectal et éjaculation récente ne semblent n'avoir que peu d'influence
Les facteurs diminuant le PSA
- Les inhibiteurs de la 5 alpha réductase (finastéride), diminueraient le taux de PSA de 50% (80).

Valeur prédictive du PSA

La valeur prédictive est une probabilité conditionnelle entre 0 et 1. On distingue deux types de valeurs prédictives, positives et négatives. La valeur prédictive positive du signe S ou du test T à la recherche d'une maladie M est la probabilité conditionnelle estimée de la maladie M quand le signe S est présent ou le test T positif. La valeur prédictive négative est probabilité conditionnelle estimée de l'absence de la maladie M si le signe S est absent ou le test T négatif (92) "valeurs prédictives"

Traditionnellement, le seuil de PSA est fixé à 4 ng/ml, mais selon le seuil choisi, le nombre de cancers de la prostate décelés varie, cf. tableau 5.

Tableau 5 : probabilité estimée de cancer de la prostate chez des hommes avec un toucher rectal normal selon le taux de PSA (6) (80).

Niveau de PSA	Probabilité de cancer de la prostate
ng/ml	%
0-2,4	Imprécis
2,5-4	12-27
4,1-10	25
> 10	> 50

Comparaison des performances du PSA avec les autres tests (TR et ETR) et avec des tests utilisés pour d'autres cancers, cf. tableau 6.

Sur une série de 499 hommes, Rietbergen et coll. ont montré qu'une augmentation des PSA (> à 4ng/ml) n'a permis de déceler que 80,2% de tous les cancers diagnostiqués, le toucher rectal 47,1%, l'échographie transrectale 45,3% et le toucher rectal associé à l'échographie transrectale 64% (93).

Comparaison avec d'autres tests pour d'autres cancers Cf. tableau 6.

Tableau 6 : Comparaison des différents tests de dépistage (94)

Test	Sensibilité	Spécificité	VPP
		Pourcentage	
Sein			
Mammographie	50-70	94-99	38
ECS	45-50	98-99	33
Mammographie et ECS	75		
Colorectal			
Hémocult (Cancer)	25	90-98	5-11
Sigmoidoscopie, 60 cm	45	100	100
Col			
Frottis	55-80	90-99	74
Prostate			
PSA	73	91	29
TR	50	94	30

ECS: examen clinique du sein. FOBT: fecal occult blood testing. PAP: Papanicolaou.
 PSA: prostate specific antigen. TR: Toucher rectal. VPP: valeur prédictive positive

Comment améliorer les performances du test par PSA ?

Environ 75 % des hommes ayant eu des biopsies pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml n'ont pas de cancer. Un des challenges est de discriminer les cancers des hyperplasies bénignes de la prostate. Il existe de nombreuses possibilités, mais sans qu'il y ait de consensus.

- Le seuil de PSA

Cet aspect a été vu précédemment.

- Le rythme de dépistage

Dans la population générale, la fréquence habituelle est annuelle, cependant en raison de la lente croissance du cancer de la prostate, une fréquence d'une fois par deux ans pourrait être plus appropriée.

- Age de la population cible

L'âge de début dans la population générale pourrait être plus tôt 40 ou 45 ans au lieu des 50 ans généralement retenus et arrêt à 65 ans si le taux de PSA est à 0,5 à 1 ng/ml (6).

- La vélocité du PSA

Une augmentation du PSA de plus de 0,75 ng/ml par an est plus en faveur d'un cancer de la prostate que d'une d'hypertrophie bénigne de la prostate. Cette approche nécessite au moins un dosage annuel du PSA sur trois ans, mais apporte aussi des informations pronostiques car il existerait un certain degré de corrélation entre l'évolution du PSA et l'évolution clinique (95).

- Ajustement du PSA sur l'âge

Le seuil pour proposer des biopsies varie selon l'âge, ainsi > 2,5 ng/ml entre 40 et 49 ans, > 3,5 ng/ml entre 50 et 59 ans et enfin > 4,5 ng/ml entre 60 et 69 ans et > 6,5 ng/ml entre 70 et 79 ans. Cette approche a été critiquée car manquant de sensibilité chez les sujets les plus âgés. Une façon plus sensible de procéder est la croissance du PSA dans le temps cf. § précédent.

- Ajustement sur le poids de la prostate

Cette technique repose sur une estimation échographique de la prostate et nécessite une échographie endorectale, mais l'imprécision de la mesure en limite l'utilisation en pratique courante.

- Utilisation du rapport PSA libre / PSA total

L'intérêt porte essentiellement pour les PSA entre 4 ou 2,5 et 10 ng/ml. Le principe étant que le cancer de la prostate est associé à un pourcentage plus bas de PSA libre que l'hypertrophie bénigne de la prostate. Pour Catalona et al. parmi des hommes ayant un toucher rectal normal, un PSA entre 4 et 10 ng/ml, la probabilité d'un cancer de la prostate varie de 56% pour les hommes ayant un ratio PSA libre sur PSA total jusqu'à 10%, et de 8% pour ceux ayant un ratio supérieur à 25% (96). Cependant dans cette étude, 20% seulement des hommes avaient un tel ratio (supérieur à 25%) et ces hommes avaient encore une probabilité d'avoir un cancer de 8%, chiffre suffisamment élevé pour que de nombreux médecins et patients décident de faire des biopsies. De plus il semble qu'il existe une variabilité supérieure du rapport PSA libre sur PSA total par rapport au PSA standard (97).

- Utilisation du PSA-ACT (PSA liée à l'alpha1-antichymotrypsine)

Technique en cours d'évaluation, le PSA sérique lié à l'alpha1-antichymotrypsine serait plus important chez les patients atteints de cancer de la prostate que ceux ayant une hypertrophie bénigne de la prostate (98, 99).

- Utilisation de hK2 (Human Glandular Kallikrein 2)

Nous laissons volontairement cette entité dans le § des PSA même s'il ne s'agit pas d'une forme de PSA mais plutôt d'une molécule activant le proPSA en PSA active (98). Les premiers résultats avec cette molécule semblent prometteurs (98).

- Le PSA buvard

Une voie intéressante pourrait être le PSA buvard, peu onéreux, rapide, simple, pouvant être conservé plusieurs jours et facilement transportable (100).

L'échographie transrectale

Il s'agit du troisième outil utilisable dans le dépistage du cancer de la prostate, mais ses caractéristiques et performances en limitent son utilisation comme test de dépistage. En effet, l'échographie n'arrive pas à distinguer de façon fiable les nodules cancéreux des nodules d'hyperplasie bénigne et sa valeur prédictive positive est moins bonne que le PSA.

L'adhésion au dépistage

Le taux de participation qui se définit comme le rapport entre le nombre de "participants" et l'effectif de la population cible (11) est l'un des points clés pour le succès d'un dépistage. Un taux de 60% est généralement admis pour que l'action permette une réduction durable de la mortalité (11). Il existe de nombreux modèles prédisant l'adhésion et le comportement des individus vis à vis du dépistage (101). Les points les plus importants dans ces modèles sont les caractéristiques de chaque individu en fonction de son vécu (le vécu d'un précédent dépistage par exemple), l'âge, l'origine ethnique, le niveau de scolarité, le niveau social, le statut marital, les antécédents médicaux, la symptomatologie éventuellement présente (troubles mictionnels dans le cas du cancer de la prostate), le concept d'efficacité personnelle (croyance qu'un individu a d'être capable de faire quelque chose), les bénéfices perçus (bénéfices que l'individu pense obtenir), le risque perçu de la maladie (susceptibilité à la maladie qu'un individu pense avoir), les barrières au dépistage (obstacles que l'individu met en avant pour ne pas réaliser le dépistage, par exemple "le toucher rectal est douloureux..."), le soutien social (structure familiale, amis, relations professionnelles, assurance maladie, médecin de famille...) et enfin la connaissance de la maladie et du dépistage (101-112).

Le bien fondé du dépistage

Il n'y a pas de consensus international sur l'opportunité de faire un dépistage de masse chez les hommes de plus de 50 ans.

La controverse

L'objet de cette thèse n'est pas la controverse qui existe à propos du dépistage aussi nous ne présenterons que les grands axes de cette controverse.

Deux interrogations sont au centre de cette controverse : (1) est ce que la baisse observée du taux de mortalité par cancer de la prostate dans certains pays est due à une plus

grande utilisation du PSA et (2) quelle est l'importance de la surdéttection du cancer de la prostate par un dépistage éventuel ?

(1) Depuis l'introduction du dosage des PSA en 1987, l'incidence du cancer de la prostate a énormément augmenté aux Etats-Unis. Après le pic de 1992, l'incidence a diminué, vraisemblablement en raison de l'identification des cas préexistants parmi les hommes qui ont été testés. Le taux de mortalité par cancer de la prostate a lui aussi augmenté puis diminué sur la même période pour des raisons qui restent floues. Les partisans du dépistage attribuent ce déclin à la détection précoce. Cependant en Angleterre et au Pays de Galles, il existe des tendances similaires de l'évolution du taux de mortalité par cancer de la prostate alors que l'intensité du dépistage y est beaucoup plus basse et que l'incidence du cancer de la prostate n'ait augmenté que très légèrement (6, 113).

(2) Le problème de la surdéttection est la découverte lors du dépistage d'un cancer de la prostate de cas qui n'auraient jamais entraîné la mort ou encore qui n'auraient jamais été à l'origine de symptômes cliniques. Il faut aussi prendre en compte l'anxiété lors du dépistage, du diagnostic et les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate qui peuvent altérer la qualité de vie. Un volume tumoral excédant 0,5 ml est considéré par de nombreux experts comme prédictifs d'une signification clinique mais aussi comme produisant suffisamment de PSA pour être décelable dans le sérum.

Eléments en faveur d'une possible surdéttection

- Une grande partie des cancers de la prostate aux Etats-Unis ne sont pas létaux. En effet, le risque de survenue d'un cancer de la prostate est d'environ 16% tandis que le risque de décès par ce cancer est de 3,4%. (6).
- Le nombre de cancers de la prostate découverts dans les séries autopsiques est très élevé alors que la grande majorité des décès sont liés à une autre pathologie et que certains sujets étaient asymptomatiques de leur vivant.
- La "bonne" survie à 10 ans d'un cancer de la prostate qui est de 75% quand le cancer est confiné à la prostate. Cependant cette survie diminue à 55% quant il existe une extension locale et à 15% quant il y a des métastases (114).
- Le pronostic du cancer de la prostate même en l'absence de traitement peut être bon. Dans une étude suédoise, avec un recul 12,5 ans et pour des cancers de la prostate localisés, seuls

10% des patients sont morts du cancer de la prostate, tandis que 56% sont décédés d'une autre cause. La survie spécifique à 10 ans (ajustée sur les autres causes de décès) était pour la population étudiée de 85%. Cependant, on doit préciser qu'un tiers des cancers sont passés à un stade extra-prostatique et 17% ont eu une évolution métastatique (115-117). Une autre critique émise était que la population étudiée était âgée (moyenne d'âge 72 ans) et une partie importante de ces hommes ne relevait de toute façon pas d'un traitement.

Éléments en défaveur d'une possible surdéttection

- La très grande majorité des cancers décelés par un PSA augmenté sont cliniquement importants, en effet un tiers des cancers décelés après un PSA sont déjà extracapsulaires (118). Dans le même sens, sur les séries de prostatectomies, les prostates analysées ne contiennent que peu souvent des cancers non cliniquement significatifs (très petit volume et de bas grade) (80)
- Nous avons vu que le pronostic des cancers de la prostate localisés était bon mais se détériorait franchement dès que la lésion devenait extra-capsulaire, et à notre connaissance aucun article n'a rapporté que le cancer de la prostate pouvait avoir une histoire de la maladie particulière avec arrêt de la croissance tumorale de cancers suffisamment gros pour être décelé par un PSA augmenté.
- La surdéttection est le fait de traiter une pathologie qui ne serait pas de toute façon responsable de symptômes ou de décès. Ainsi, certains cas de cancer de la prostate pourraient ne pas nécessiter de traitement, ce qui aussi appelé classiquement l'abstention surveillance. Mais, est ce que l'absence de consensus vis à vis de l'abstention surveillance rapporté dans une analyse de la littérature citée dans le Guide de la Task Force de 1996 (83) ne signifie pas la difficulté à identifier ces cancers à ne pas traiter ?

Études randomisées actuellement en cours sur le dépistage du cancer de la prostate.

La démonstration du bien fondé médical ou non du dépistage du cancer de la prostate nécessite la réalisation d'études randomisées.

Trois grandes études avec tirage au sort "dépistage" versus "non dépistage" du cancer de la prostate sont actuellement en cours en Europe et en Amérique du Nord. L'étude européenne randomisée de dépistage du cancer de la prostate ou The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) est multinationale et prévoit de randomiser

200 000 hommes âgés de 55 à 69 ans. L'étude PLCO (Prostate, lung, Colorectal and ovarian study) est organisée par le National Cancer Institute et concerne 175 000 Américains âgés de 55 à 75 ans (75 exclus) (8). Le suivi est annuel et pour une durée de 16 ans. Les organes concernés sont la prostate, le poumon, le colon et le rectum et les ovaires. Enfin une autre étude se déroule au Québec, Canada.

Un organisme international, l'IPSTEG International Prostate Screening Trial Study Evaluation Group a pour objectif de coordonner les résultats de plusieurs pays (Amérique du Nord et Europe) (119). Trois cent mille hommes sont attendus et un recul de 10 ans a été choisi. L'âge d'inclusion est 55 à 67 ans. Par contre il existe une certaine liberté en ce qui concerne les modalités de dépistage. Ces études ont pour objectif de démontrer une réduction de la mortalité par cancer de la prostate de 20% à 10 ans.

En résumé :

Les défenseurs du dépistage proposent les arguments suivants : les traitements à visée curatrice réalisés précocement peuvent guérir les patients. Il n'existe actuellement pas de prévention primaire reconnue. L'augmentation du nombre de cas dans les années qui viennent s'accompagnera d'une augmentation de la mortalité et la seule façon de l'éviter est de traiter le cancer lorsqu'il est curable. Actuellement, le mode de découverte s'accompagne d'un taux trop élevé de formes extra prostatiques déjà incurables. En l'absence de travaux scientifiques démontrant un effet négatif du dépistage, il est préférable de proposer le dépistage.

Les détracteurs mettront en avant le coût et les biais : le biais d'avance au diagnostic, le biais de surdiagnostic ou surdéttection et le biais éventuel de l'amélioration thérapeutique.

Une première réponse à la baisse du taux de mortalité spécifique par cancer de la prostate a été apportée par une série randomisée, où avec un seuil du PSA à 3 ng/ml pour pratiquer des biopsies, il a été constaté une diminution du nombre de décès dans le bras dépisté avec un recul de 7 ans (24). Cependant la méthodologie de l'étude a été critiquée (6).

Quel en est le coût d'un éventuel dépistage systématique du cancer de la prostate ?

Nous ne citons dans ce travail que quelques chiffres correspondant au coût éventuel d'un dépistage, car une discussion des modèles économiques et des hypothèses sous-jacentes serait hors sujet par rapport aux objectifs de cette thèse.

Le calcul du coût d'un dépistage du cancer de la prostate nécessite d'intégrer les données épidémiologiques d'incidence, de prévalence et de mortalité décrites dans le § I. Il n'existe que très peu d'articles sur le coût du dépistage du cancer de la prostate en France, les trois principaux sont celui d'O. Haillot (120) et ceux de K. Perez-Niddam (121, 122).

Le tableau 5 présente le coût des examens de façon unitaire, le paragraphe suivant donne une approche plus globale du dépistage.

Tableau 5. Coûts des examens prescrits dans le dépistage du cancer de la prostate 1997 (121, 122)

Examens et consultations	Coût en Francs 1997
Consultation chez le généraliste	110
Consultation chez l'urologue	150
Dosage du PSA	180
Biopsie écho-guidée	630
ECBU	135
Dosage sanguin (problème infectieux)	108
Péflacine monodose	113,40
Normacol	14,20
Scannographie pelvienne	909,30
Scintigraphie osseuse	1410,20
Radiographie pulmonaire	161,60

Le coût théorique du dépistage en 1998 a été estimé à environ 76,2 € (500 F) par personne dépistée (120), le coût par cancer dépisté s'établit dans une fourchette de 2000 à 14000€ (120), (121, 122) et le coût par traitement à visée curative à 6707 € (44 000 F) (120).

Dans l'article d'O. Haillot, il est évoqué l'acceptabilité financière du dépistage et du traitement individu par individu, mais il est précisé que compte tenu des incertitudes sur le bénéfice en terme de santé publique d'un dépistage organisé par rapport à la situation actuelle de "dépistage individuel", l'attitude de non-recommandation du dépistage organisé se justifie (120). Dans les deux articles de K. Perrez-Niddam, les résultats suggèrent que la stratégie de diagnostic est moins coûteuse que la stratégie de dépistage (121, 122). Il faut apporter quelques précisions quant à l'interprétation de ces résultats. Dans ces modélisations, il est très difficile de choisir des fourchettes ou des intervalles étroits pour les chiffres épidémiologiques fondamentaux. Voici par exemple quelques chiffres : pour O. Haillot, 10% des candidats soumis au dépistage auront des biopsies contre 10 à 20% pour K. Perez-Niddam. Pour O. Haillot encore, 5 à 30% des biopsies réalisées seront positives contre 3% environ pour K. Perez-Niddam. Nous avons aussi vu dans le § Techniques de dépistage, qu'il existait, même avec le PSA utilisé seul, de nombreuses combinaisons possibles, et qu'il n'y a pas de consensus sur la stratégie de dépistage. Les études économiques pour des raisons de simplifications compréhensibles ne prennent pas en compte ces différentes possibilités. Si un consensus existait quant au choix des modalités du dépistage et au choix des candidats éligibles cela permettrait alors de calculer plus aisément des coûts puis de comparer à d'autres pathologies comme le cancer du sein ou du col de l'utérus (123, 124).

De toute façon et c'est un point pratique fondamental, une organisation de l'utilisation des PSA est indispensable car il existe actuellement un "dépistage spontané" sans contrôle qualité, qui s'avère être un système très onéreux et peu efficace. Ainsi sont réalisés actuellement en France, en l'absence de dépistage organisé environ 1,5 à 2 millions de dosages du PSA annuels. Ce problème est aussi signalé en Angleterre et il est souligné l'importance de l'information délivrée au hommes éventuellement candidats à un dosage des PSA (125-127).

Chapitre IV Etat des connaissances sur le sujet et problématique

1) Bien fondé du dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque

Alors qu'il existe une controverse sur le bien fondé du dépistage systématique du cancer de la prostate dans la population générale (6), les bénéfices du dépistage pour les apparentés au premier degré de patients atteints d'un cancer de la prostate sont reconnus (9, 10, 40, 128-130).

Pourquoi le dépistage du cancer de la prostate est généralement recommandé dans les familles à risque ? Principalement pour deux raisons, tout d'abord parce qu'il est plus fréquent et d'autre part, parce qu'un argument important contre le bien fondé médical du dépistage du cancer de la prostate, le biais de surdétection, ne s'applique pas à ce sous-groupe. En effet, certains travaux ont montré qu'une différence importante entre le cancer de la prostate dans la population générale et les cancers héréditaires est que ces derniers surviennent plus tôt, environ 5 à 10 ans (21, 39, 131-134). Cette notion associée à un allongement de l'espérance de vie constatée dans les populations occidentales augmente franchement le risque qu'un cancer de la prostate devienne symptomatique au cours de la vie et entraîne éventuellement le décès. En effet, la mortalité par cancer de la prostate en l'absence de traitement curatif est d'autant plus élevée que les patients sont jeunes (135). Par contre, il n'existe pas de consensus quant à une éventuelle différence d'agressivité des cancers de la prostate de formes familiales par rapport aux formes sporadiques (68) ni sur l'âge exact pour débiter le dépistage 40 ou 45 ans.

Il faut ajouter que les qualités diagnostiques du test par PSA sont meilleures dans le groupe des sujets à risque familial que dans la population générale, la valeur prédictive positive atteindrait 50% chez les apparentés au premier degré et âgés de 50 à 70 ans dans une étude portant sur 442 sujets (136).

2) Organisation d'un dépistage dans les familles à risque

Le dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque est actuellement de type spontané. Les "stimulants" (nous les reverrons chapitre IV § 3) à ce dépistage spontané sont entre autre les médecins traitants et le soutien familial. Mais en pratique, nous ne savons pas si

les médecins encouragent leurs patients atteints d'un cancer de la prostate à inciter leurs apparentés à se faire dépister, ni si ces médecins incitent directement les apparentés à se faire dépister.

Il existe à notre avis deux possibilités pour organiser un dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque. La première consiste à ce que chaque homme lors du diagnostic d'un cancer de la prostate remplisse un mini-questionnaire généalogique avec les coordonnées de ses frères ou fils et signe un consentement autorisant l'organisme en charge du dépistage à contacter ses apparentés pour leur proposer le dépistage. L'autre solution est d'informer tous les hommes à partir de 40 ans (si ce seuil était retenu dans les familles à risque) du bien fondé du dépistage dans les groupes à risque. Chaque solution présente des avantages et des inconvénients. La première est spécifique mais nécessite de rompre le secret médical et d'obtenir une coopération importante des patients. La deuxième solution, bien qu'apparemment plus simple est malgré tout assez délicate car compte tenu de l'absence de consensus sur le bien fondé du dépistage de masse dans la population générale, l'information délivrée dans un éventuel courrier ou par les médias sera malaisée à définir et de plus il y a nécessité d'informer une population masculine numériquement très importante.

3) Dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque : adhésion des candidats éligibles

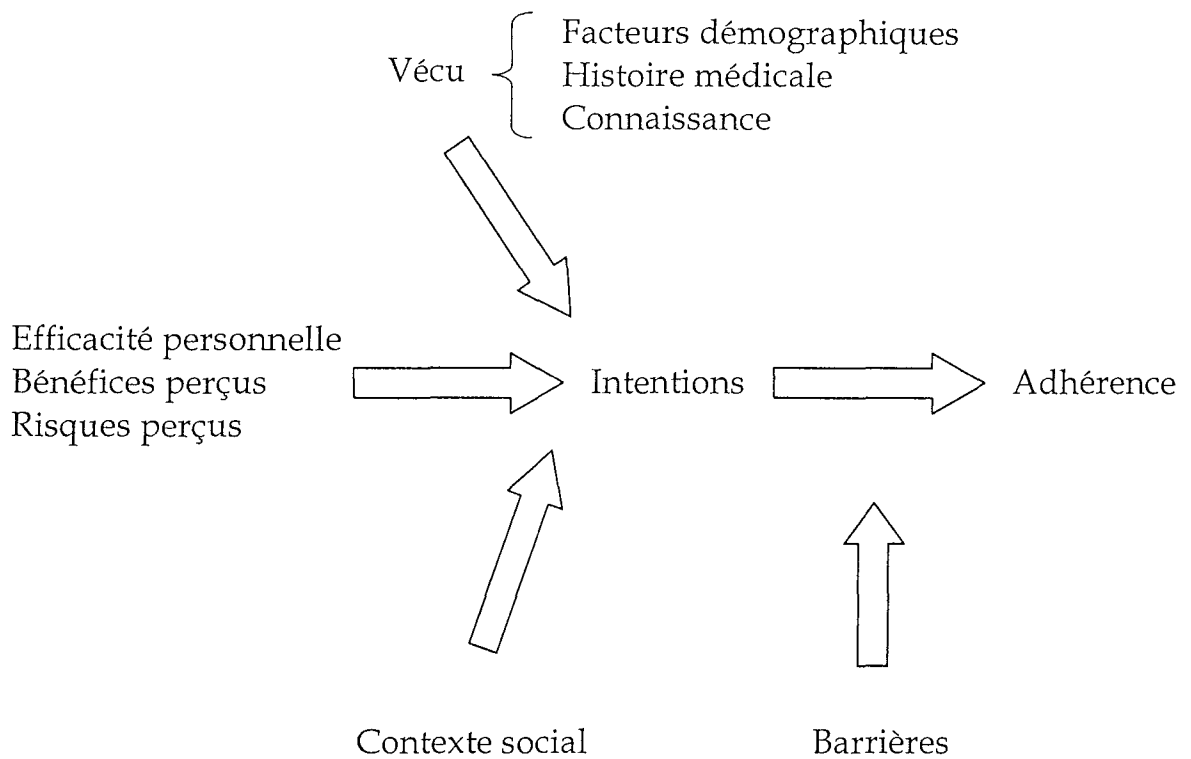
Nous avons vu dans le paragraphe sur le dépistage que le taux de participation au dépistage était un point clé de la réussite et aussi que le dépistage du cancer de la prostate est généralement recommandé pour les apparentés au premier degré d'hommes. Les informations dans la littérature concernant les attitudes, le comportement et les facteurs motivant les hommes à risque familial à adhérer à un programme de dépistage sont rares. Plusieurs modèles ont été proposés pour expliquer le comportement et l'adhésion des individus au dépistage (101). Le modèle le plus ancien et sans doute le plus important est le "Health Belief Model" (137) qui comprend la gravité perçue de la pathologie dépistée (perceived seriousness), la susceptibilité perçue à la maladie dépistée (perceived susceptibility), l'efficacité perçue du dépistage (perceived efficacy) et les barrières perçues au dépistage. Un autre modèle est la "Theory of Reasoned Action" (138) qui propose une description mathématique de la relation entre croyances, attitudes, comportement et adhésion, en statuant que le comportement le plus volontaire peut être prédit par les croyances et les opinions. Le "Transtheoretical Model of Change" (139) propose que des changements continus s'appliquent à la plupart des

comportements et aurait conceptuellement 5 stades : un stade d'observation simple, un stade d'observation où le changement est passivement évoqué, un stade de préparation, un stade d'action où le changement de comportement s'effectue et un stade où le changement se maintient. Enfin, la "Prospect Theory" (140) repose sur trois hypothèses. Premièrement, les décisions à risque sont influencées par des évaluations subjectives de gains ou de pertes relatifs, à l'opposé d'une évaluation objective à partir de données absolues. Deuxièmement, les gens sont prêts à prendre des risques pour un gain hypothétique et répugnent à prendre des risques pour un gain certain. Troisièmement, le degré auquel un choix ou un comportement est considéré comme un gain ou une perte peut varier selon la présentation qui est faite des conséquences de ce choix ou de ce comportement. Voir figure 3 résumant les modèles décrits ci-dessus.

Ces quatre modèles sont cependant insuffisamment précis pour prédire l'adhésion à un dépistage d'un cancer. Il a été développé des schémas "heuristiques" qui intègrent les différents modèles théoriques dans un effort de mieux prédire le comportement et l'adhésion des individus au dépistage d'un cancer. Les points communs importants sont les caractéristiques de chaque individu à travers son vécu, l'efficacité personnelle, les bénéfices perçus, la susceptibilité personnelle à la maladie, les barrières au dépistage, le soutien social et enfin la connaissance de la maladie (102-107, 109-112).

Figure 3. Modèle sur le comportement vis à vis du dépistage

Modèles et schémas heuristiques du comportement vis à vis du dépistage



4) Dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque : retentissement et perception

Un autre aspect important à étudier dans le dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque est l'impact de ce dépistage sur la qualité de vie et l'anxiété. Le dépistage du cancer peut modifier la qualité de vie et déclencher une anxiété chez le candidat au dépistage, ce d'autant plus qu'il a déjà expérimenté le cancer de la prostate dans sa famille (141, 142). Il n'existe pas de travaux spécifiques aux familles à risque et peu à la population générale.

La *santé* est définie par l'OMS non seulement comme l'absence de maladie ou d'infirmité mais aussi comme un état de bien-être complet physique, mental ou social, définition de l'OMS en 1947. La qualité de vie selon la définition de l'OMS de 1997 est la *"Perception qu'a un individu de sa place dans l'existence dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Concept très large, influencé de manière complexe par sa santé physique, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement"*. La *qualité de vie* est donc un concept plus large que la santé et comprend des domaines plus variés tels que la capacité de l'individu à répondre à une liste de besoins : l'alimentation, le sommeil, l'activité sexuelle, l'absence de douleur, le logement, la sécurité, la stabilité, l'affection, la curiosité, le sentiment que la vie à un sens, la reconnaissance sociale, le respect, l'estime de soi...

L'anxiété est définie dans le Manuel des Désordres Mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM IV) comme l'apparition de symptômes émotionnels et comportementaux, cliniquement significatifs, en réaction à un facteur stressant psychologique (143) Deux composants de l'anxiété sont habituellement décrits et sont appelés "anxiété état" et "anxiété trait". La première reflète l'état émotionnel de l'individu à un moment donné et le second représente son anxiété durable ou constitutionnelle.

Les effets du dépistage varient selon le temps. Il y a tout d'abord l'effet initial induit par l'entrée dans le processus de dépistage, cet effet est quasiment impossible à mesurer sans une mesure antérieure au dépistage (142, 144-146). Ensuite, il y a un effet lié à l'acte proprement dit du dépistage, dans le cas du cancer de la prostate, la prise de sang pour le dosage du PSA le plus souvent. Ensuite l'attente des résultats peut entraîner un certain stress. Enfin, il y a le stress induit par le résultat lui-même. Gustafsson dans son travail a d'ailleurs mis en évidence des

variations du taux de cortisol au cours du temps pendant le processus du dépistage du cancer de la prostate (141). Les changements observés peuvent dépendre à la fois du dépistage lui-même (modalités, présentation...) mais aussi des caractéristiques de l'individu et sa famille.

Peu d'études ont examiné les effets sur la qualité de vie et l'anxiété du dépistage du cancer de la prostate et à notre connaissance aucun, dans le domaine particulier des familles à risque (147). Dans ces familles qui ont déjà affronté le cancer, le dépistage peut affecter plus sévèrement la qualité de vie et l'anxiété des hommes que dans la population générale. Dans la majorité des cas, le dépistage aboutit à un résultat normal et les sujets ont la satisfaction d'un tel résultat. Cependant, ils ont aussi subi le stress secondaire aux différentes étapes du dépistage. Une aide pourrait être apportée préventivement aux sujets qui présenteront une altération de leur qualité de vie ou de leur anxiété s'il était possible d'identifier les facteurs associés à une telle altération.

La mesure du retentissement du dépistage du cancer sur la qualité de vie et l'anxiété se fait habituellement grâce à des questionnaires validés de mesure de la qualité de vie et de l'anxiété. Il est communément admis que ce doit être une autoévaluation (148). Il n'existe pas à notre connaissance de questionnaires spécifiques au dépistage (147) et les outils habituellement utilisés sont des questionnaires génériques et/ou des questionnaires spécifiques de l'anxiété (149, 150). Une solution pour ce travail aurait été la mise au point d'un questionnaire spécifique au dépistage. Cette option n'a pas été retenue, car il s'agit alors d'un travail de plusieurs années éloigné de l'objectif pragmatique clinique que nous avons fixé au départ. Aussi, avons nous utilisé des auto-questionnaires préexistants, validés en français et adaptés à une population sans pathologie particulière.

Il existe en théorie, un grand choix de questionnaire. Le choix de tel ou tel questionnaire devrait prendre en compte les caractéristiques qualitatives et les propriétés psychométriques des instruments dans la population étudiée et se baser sur le modèle de comportement vis à vis du dépistage (101) choisi. Mais en pratique, des considérations non théoriques telle que la familiarité de telle ou telle équipe avec tel ou tel instrument de mesure peuvent être des éléments importants dans le choix (151). D'autre part, à notre connaissance les propriétés psychométriques des instruments de mesure de la qualité de vie dans le cadre du dépistage n'ont pas été étudiées. Enfin, notion importante pour le choix d'un questionnaire, un instrument court améliore le taux de réponse (152).

Nous avons choisi nos questionnaires sur d'une part les critères de validité (153) suivants, la validité de contenu, la validité de construction (cohérence interne, la validité factorielle, la validité convergente, la validité discriminante) (154), la sensibilité au changement et la reproductibilité mais aussi en raison de la disponibilité ou non des questionnaires en langue française.

Les questionnaires de mesure de la qualité de vie peuvent être génériques ou spécifiques. Ils sont de type générique s'ils concernent une population ayant peu ou pas de pathologie et surtout que ces pathologies aient peu ou pas de retentissement psychologique ou fonctionnel. Un exemple d'outil générique est le SF-36 que nous verrons plus loin. Les questionnaires spécifiques sont adaptés à la pathologie et à la population étudiées. Un questionnaire spécifique de l'anxiété est par exemple le STAI que nous reverrons.

5) Dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque : préoccupation vis à vis de la notion de prédisposition génétique et intérêt envers les tests génétiques

Un aspect intimement lié au dépistage du cancer de la prostate dans la famille à risque est le problème de la préoccupation vis à vis du risque familial et/ou de la prédisposition génétique puis dans un avenir proche vis à vis de l'utilisation des tests génétiques, pour l'instant encore peu ou pas utilisés.

Les questions auxquelles les urologues, les médecins oncologues et généticiens aimeraient répondre sont "quelle est la préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique ?" et "quelle serait l'attitude vis à vis des tests génétiques ?" des apparentés au premier degré d'hommes atteints d'un cancer de la prostate. Peu d'études ont évalué cette problématique (155-157). Et deux seulement et par le même auteur Ola Bratt (155, 158) concernaient les hommes avec une histoire familiale de cancer de la prostate. Tandis que d'autres études (159-161) se rapportaient aux cancers du colon, de l'ovaire ou du sein chez la femme mais les comparaisons avec le cancer de la prostate sont délicates.

Il faut noter qu'à notre connaissance, il n'existe pas de questionnaires validés mesurant la préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique ni l'intérêt des individus envers les tests génétiques. Tout au plus, l'anxiété éventuellement associée à la préoccupation peut être mesurée par des outils validés.

6) Problématique

Le dépistage du cancer de la prostate pour les hommes à risque familial du cancer de la prostate est recommandé par différentes instances scientifiques : American Cancer Society, American Urological Association, Association Française d'Urologie... Mais il existe un "dépistage spontané" quasi exclusif où les apparentés au premier degré de patients atteints et quelquefois sur le conseil des sujets atteints vont voir leur médecin pour bénéficier du dépistage. Ou bien encore lors d'une consultation, c'est leur médecin qui connaissant leur histoire familiale propose un test. Le passage à un dépistage organisé où les apparentés de patients atteints d'un cancer de la prostate seraient directement invités paraît indispensable. De plus, même si le dépistage dans les familles à risque présente certaines particularités, l'expérience acquise pourrait être utile si un dépistage systématique dans la population générale pour le cancer de la prostate était organisé dans les années qui viennent. Comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents, le succès du dépistage repose sur une acceptation et une adhésion suffisante des candidats éligibles, un taux de 60% de couverture est généralement admis comme un taux minimum (11).

Chapitre V Objectifs de la thèse

L'objectif de ce travail est de décrire la perception et les facteurs d'adhésion des hommes apparentés au premier degré à des patients atteints d'un cancer de la prostate (groupe à risque où le dépistage est généralement recommandé) au dépistage du cancer de la prostate. Pour cela, la connaissance et les croyances sur le cancer de la prostate chez ces sujets ont été appréciées, les facteurs associés au comportement ont été identifiés, l'impact du dépistage a été mesuré et les facteurs associés ont été identifiés. Enfin la préoccupation des hommes appartenant aux familles à risque vis à vis de la prédisposition génétique et l'intérêt envers les tests génétiques ont été mesurés.

Chapitre VI Matériel et méthodes

Deux cohortes de sujets ont été étudiées pour mener ce travail.

1) Cohorte "américaine"

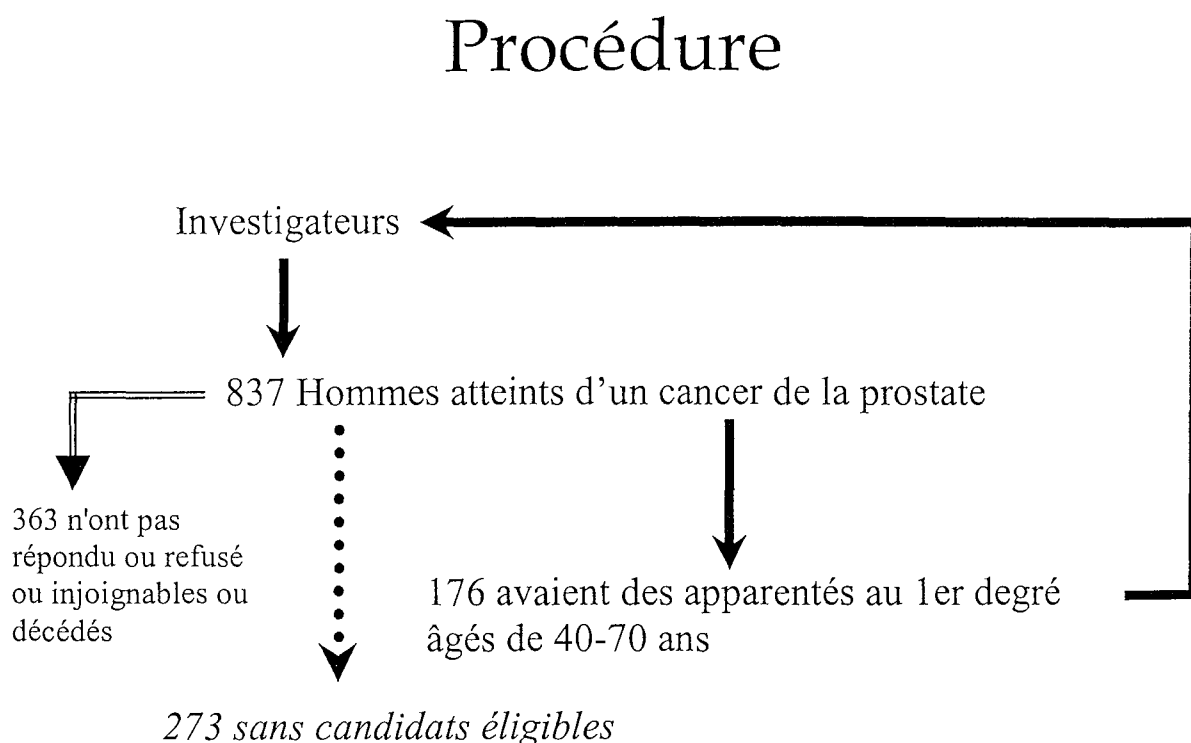
Sujets

Cette cohorte comprenait les apparentés au premier degré d'hommes atteints d'un cancer de la prostate identifiés à partir d'un échantillon de patients ayant préalablement participé à des études de qualité de vie à l'Université de Californie Los Angeles (UCLA). Les études de qualité de vie concernaient le domaine du traitement du cancer de la prostate, prostatectomie, curiethérapie ou radiothérapie; ou bien des patients porteurs de cancers de la prostate métastatiques. Tous ces hommes atteints d'un cancer de la prostate ont été contactés sans sélection particulière pour notre étude.

Procédure

Nous avons contacté par courrier 837 hommes (proposants) ayant eu un diagnostic de cancer de la prostate et qui avaient participé au par avant à des études de qualité de vie sur le cancer de la prostate. Ce courrier comprenait une lettre d'information expliquant notre étude sur le comportement vis à vis du dépistage des apparentés au premier degré d'hommes atteints d'un cancer de la prostate et des invitations à transmettre à leurs fils ou frères âgés de 40 à 70 ans pour les inciter à participer à notre étude cf. figure 4. Les frères et fils qui nous ont contactés recevaient alors un formulaire de consentement éclairé et une explication détaillée de l'étude. Ces hommes devaient être indemnes du cancer de la prostate, comprendre l'Anglais parlé et écrit et remplir un questionnaire à retourner dans une enveloppe de réponse pré-affranchie.

Figure 4. Recrutement



Hypothèse

Guidé par le Health Belief model (105, 109, 137, 162), le modèle heuristique de Gritz et Bastani (104) et la littérature existante sur le cancer de la prostate dans d'autres contextes (105-107, 110, 112, 163) nous avons émis l'hypothèse que le comportement vis à vis du dépistage dépendait de la connaissance que le sujet a du cancer, des bénéfices perçus du dépistage et du traitement, le risque perçu de développer le cancer de la prostate, "l'efficacité" personnelle de faire le dépistage et le contexte médical.

Mesure

Le questionnaire que nous avons utilisé explorait l'âge, la situation familiale, la situation professionnelle, le niveau de scolarité, les antécédents médicaux, les comorbidités, l'exposition personnelle au cancer de la prostate et au dépistage, le contexte social et médical, la qualité de vie (SF-36), le confort mictionnel (IPSS), le concept de l'efficacité personnelle, le

bénéfice perçu, la susceptibilité au cancer de la prostate, la connaissance du cancer de la prostate et l'histoire familiale du cancer de la prostate et enfin les barrières au dépistage. Nous allons détailler certains de ces points.

L'âge, la situation familiale, la situation professionnelle, le niveau de scolarité, les antécédents médicaux et les comorbidités ont été mesurés par des autoquestionnaires à questions fermées.

L'exposition personnelle au cancer de la prostate a été mesurée par une question concernant le nombre d'hommes atteints connus par le candidat, le nombre de membres de la famille atteints d'un cancer de la prostate, l'âge au moment de l'étude et l'âge au moment du diagnostic du proposant. L'antécédent de dépistage a été mesuré par deux questions : une concernant la réalisation d'un PSA et l'autre la réalisation d'un toucher rectal dans les deux ans précédents.

Le contexte social et médical a été exploré par trois questions : le sujet avait-il un médecin habituel, était-il assuré social et quelles étaient les recommandations de son médecin envers le dépistage ?

La qualité de vie a été mesurée par le SF-36. Le SF 36 est un des questionnaires les plus employés aux EU, de type générique, rapide et simple. Le SF-36 est un questionnaire auto-administré, constitué de 36 questions qui évalue 8 sous-échelles : l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique, les limitations dues à l'état physique et la santé psychique (164). Deux dimensions plus globales sont maintenant utilisables : la dimension physique et la dimension mentale (165-168). Les données manquantes peuvent être prises en considération selon les recommandations des auteurs (167). A noter que le SF-36 est validé et testé en Français (164, 169).

Les symptômes urinaires ont été évalués par l'International Prostate Symptom Score (IPSS), questionnaire validé (170) constitué de 7 questions, chaque question étant cotée sur une échelle de Likert et allant de 0 à 5. Le score IPSS est la somme des 7 questions et va de 0 à 35, où le score le plus haut indique la présence de symptômes la plus importante.

L'efficacité personnelle ou "Self-efficacy" a été mesurée avec un questionnaire de 4 questions "Prostate Cancer Screening Self-Efficacy Scale" (106). Chaque item étant codé de 1 à 5 sur une échelle de Likert. Le score final étant la somme des 4 questions et allant de 4 à 20, avec "20" synonyme d'une plus grande efficacité personnelle.

Le concept des bénéfices perçus a été exploré par six questions du "Knowledge and Attitude Survey" (103) et incluait trois questions sur le dépistage et trois questions sur le traitement. Les 6 questions étaient codées comme une attitude positive ou négative selon un gradient allant de 0 à 6, avec "6" synonyme d'attitude la plus positive pour le dépistage.

La connaissance du cancer de la prostate a été mesurée par un questionnaire de 20 questions provenant de 3 questionnaires précédemment publiés (147), la présentation et l'ordre des questions étaient identiques à ceux des versions originales. Onze questions provenaient du "Knowledge of Prostate Cancer Screening Questionnaire" (107) six questions du "Prostate Cancer Knowledge Inventory" (106) et trois questions du "Knowledge and Attitude Survey" (103).

La susceptibilité personnelle à la maladie a été mesurée par une question sur la susceptibilité personnelle au cancer de la prostate.

Les barrières au dépistage ont été évaluées par une question pour savoir si le candidat avait déjà par le passé refusé un toucher rectal. Si oui, 10 raisons potentielles étaient proposées comme explication.

2) Cohorte "française"

Sujets

Cette deuxième cohorte comprenait des apparentés au premier degré d'hommes atteints d'un cancer de la prostate (proposants) suivis dans trois CHU français, Nancy, Paris (Saint Louis) et Brest, recrutés consécutivement sans critère d'exclusion hormis le refus de participer.

Procédure

Notre étude s'est intéressée à la première année d'un projet de dépistage annuel prévu sur 3 ans et qui incluait des hommes apparentés au premier degré à des patients atteints d'un

cancer de la prostate et qui avaient participé à une étude génétique préalable (39). Les candidats potentiels au dépistage étaient les hommes âgés de 40 à 70 ans frères ou fils d'un proposant. Les candidats qui avaient eu un dépistage du cancer de la prostate dans les six mois précédents étaient exclus. Les proposant qui refusaient de révéler leur maladie à leur entourage étaient exclus et ainsi 375 candidats ont été contactés.

Hypothèses

Deux travaux ont été réalisés à partir de cette cohorte, l'un concernait l'impact du dépistage sur la qualité de vie et l'anxiété et l'autre la préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique et l'intérêt envers les tests génétiques.

Impact du dépistage sur la qualité de vie et l'anxiété

Notre première hypothèse s'appuyant sur les données de la littérature (141, 149) était que durant un processus de dépistage, l'attente des résultats était la période la plus anxiogène cf. figure 5. La deuxième partie de ce travail a été d'identifier les facteurs associés à une dégradation de la qualité de vie ou une augmentation de l'anxiété. Nous avons conçu un modèle à partir de la littérature (142, 144-146, 171), cf. figure 6.

Figure 5. Modélisation : impact du dépistage

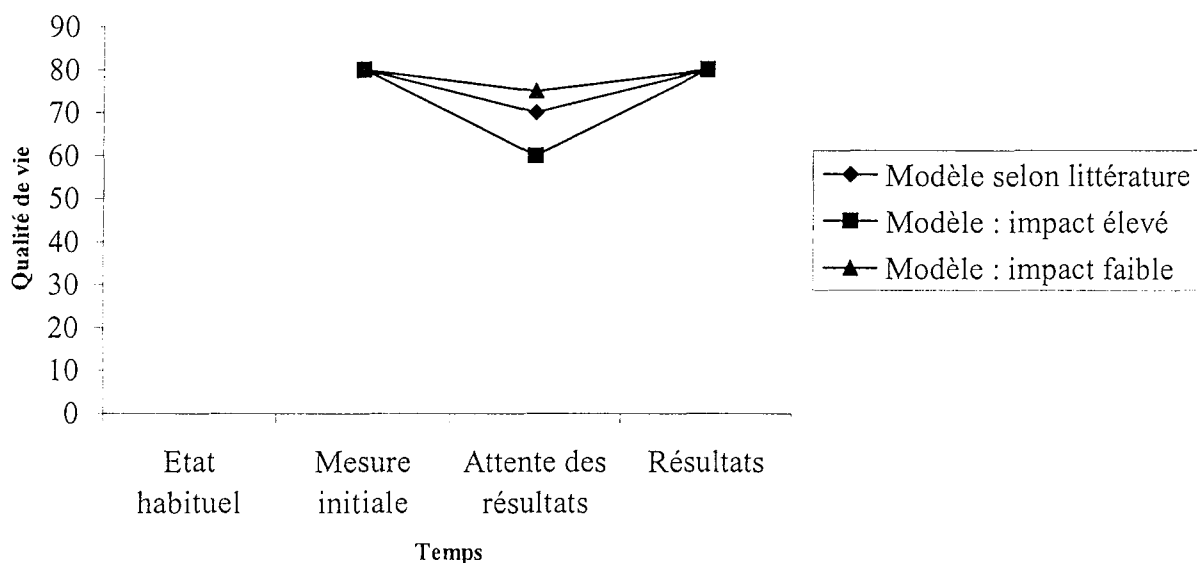
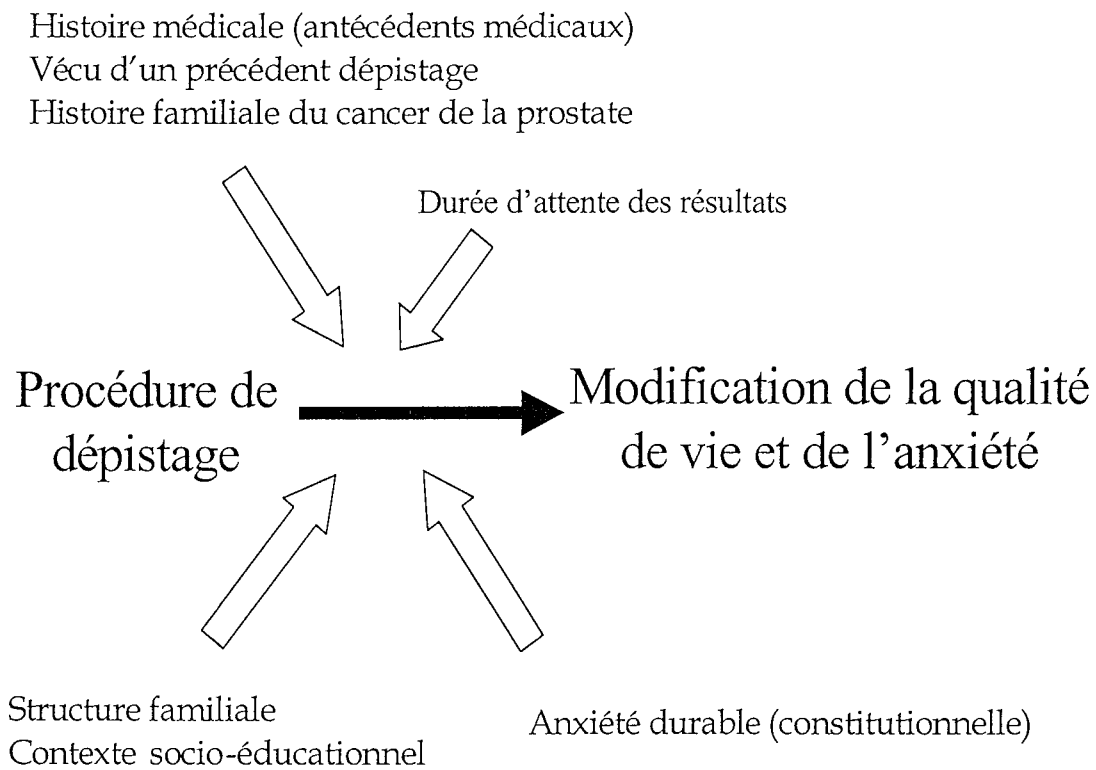


Figure 6. Modélisation de l'intensité de l'impact du dépistage sur la qualité de vie

Modèle

"Facteurs associés au retentissement du dépistage"



Préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique et l'intérêt envers les tests génétiques

Le deuxième travail a eu pour objet d'évaluer la préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique et l'intérêt envers les tests génétiques. L'hypothèse de travail établie selon les données de la littérature bien qu'assez pauvre était que la préoccupation était modérée (155) et qu'un niveau d'anxiété chronique élevé de l'individu était associé avec un niveau de préoccupation élevé (155, 158-161). Par contre, il nous a semblé possible d'envisager l'hypothèse supplémentaire que plus l'histoire familiale du cancer de la prostate était importante et plus les sujets étaient préoccupés par la prédisposition génétique et plus ils étaient intéressés par les tests génétiques.

Mesures

Une mesure a été réalisée après l'annonce du dépistage mais avant la prise de sang pour le dosage du PSA, puis une mesure a été effectuée entre le dosage du PSA et les résultats et enfin après l'annonce des résultats, cf. figures 7 et 8.

Figure 7. Procédure. Principes

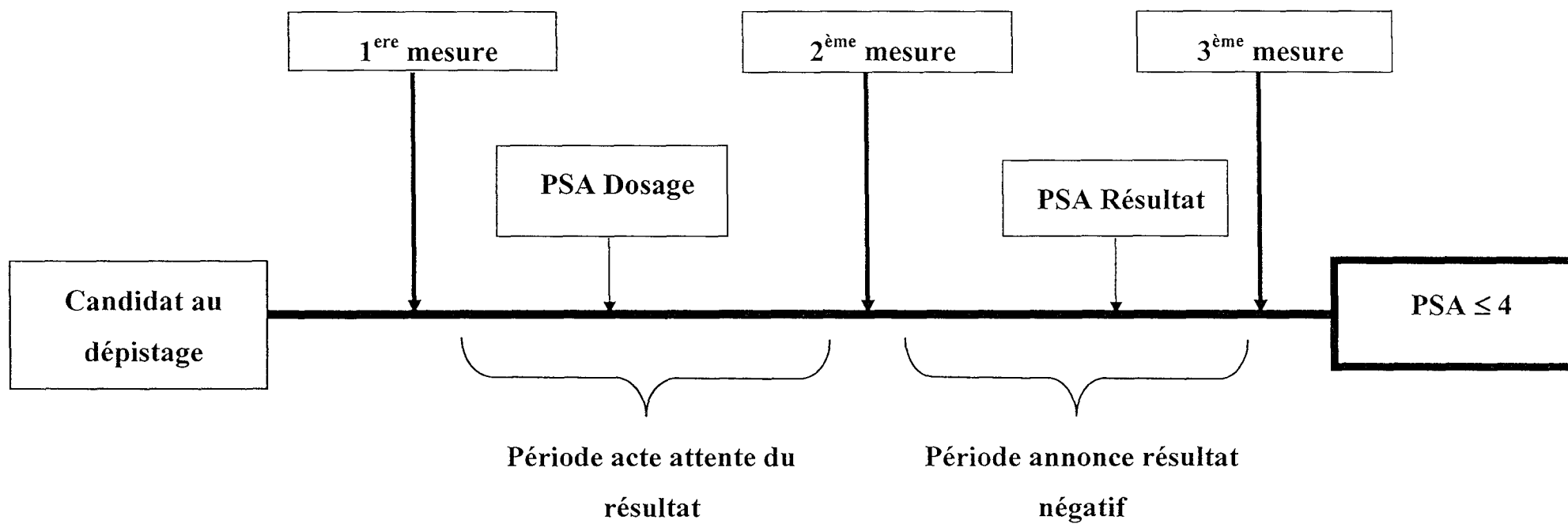
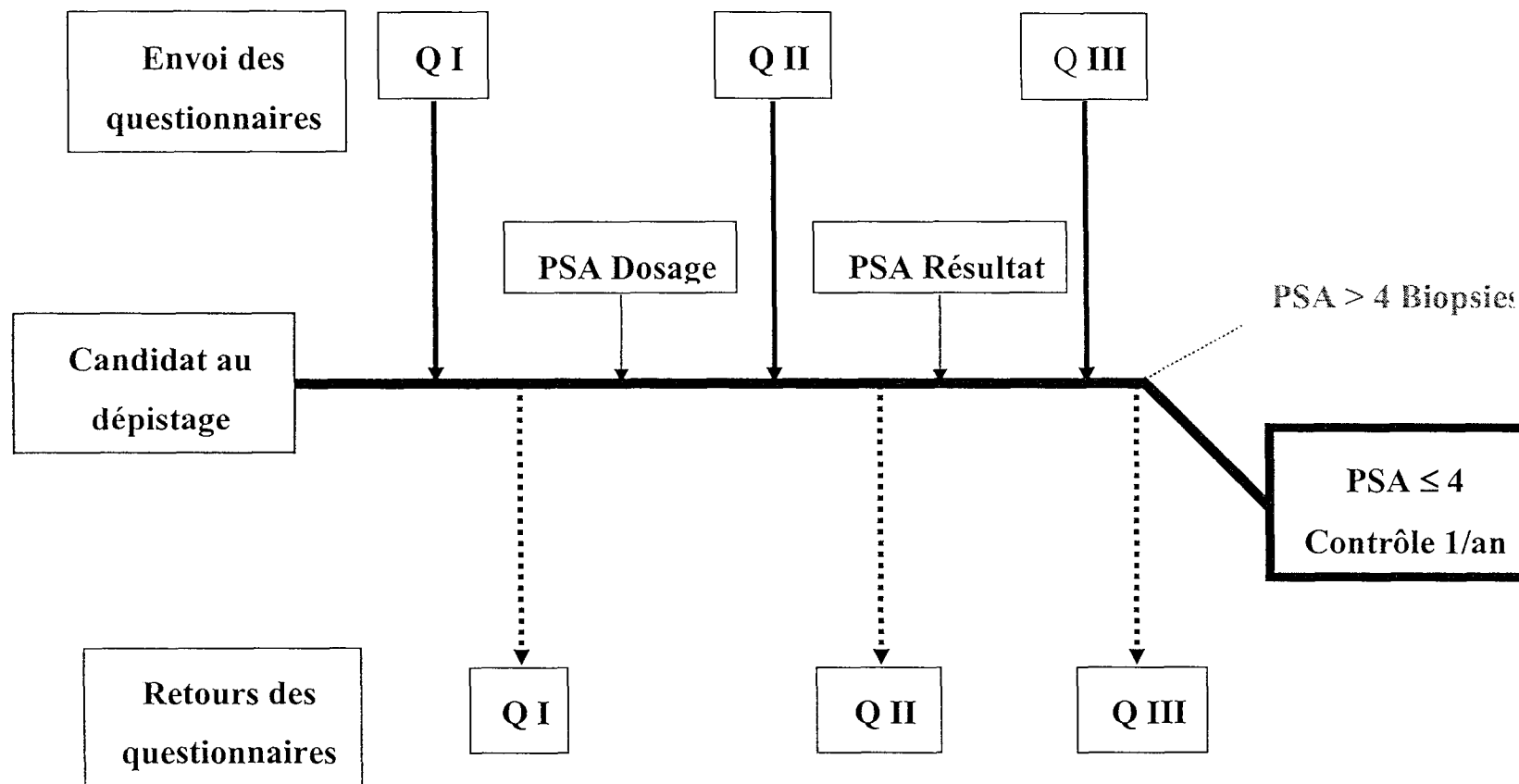


Figure 8. Procédure et questionnaires

Q = questionnaire



La mesure de la qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée grâce à des échelles d'évaluation *génériques* (cette étude s'adressait à des individus non malades) élaborées à partir de questionnaires qui ont été testés dans la population générale (SF-36) L'anxiété déclenchée par le dépistage a été évaluée par un questionnaire psychologique ciblé sur l'anxiété : le "Spielberger" ou STAI State-Trait Anxiety Inventory Questionnaire. Cf. figure 7.

SF 36 cf. chapitre 6 § 1.

Le questionnaire de Spielberger ou STAI est un autoquestionnaire anglo-saxon de 40 items (172) traduit et validé en français et comprend deux parties. Une de 20 questions qui mesure l'anxiété-état (ou anxiété du moment) et l'autre de 20 questions aussi qui évalue l'anxiété-trait (ou anxiété constitutionnelle ou durable) (173). C'est un outil utilisé dans la recherche en psychologie, en particulier dans le cadre de "l'ajustement à des situations stressantes médicales". La correction des deux échelles est identique, on obtient les scores par sommation des résultats obtenus aux vingt items de l'anxiété état pour cette dimension et la somme des vingt autres items pour la dimension anxiété trait. Les scores dans chaque dimension vont de 20 à 80 où 20 est synonyme d'anxiété la plus faible et 80 l'anxiété la plus élevée. Il est possible de calculer les scores même en présence de données manquantes, en respectant les recommandations des auteurs. (171, 174).

Autres facteurs mesurés

D'autres facteurs ont été étudiés : l'âge du candidat, le statut familial, le nombre d'enfants, le nombre d'enfants vivant à la maison, le niveau de scolarité, le statut professionnel, les comorbidités, les antécédents médicaux, un antécédent de dépistage du cancer de la prostate éventuel, ainsi que les problèmes prostatiques bénins associés (un cancer de la prostate étant un facteur d'exclusion), le nombre de candidats au dépistage du cancer de la prostate dans la famille, ainsi que le nombre de cas de cancer de la prostate dans la famille et enfin les délais entre les différentes étapes du dépistage, courrier initial, dosage du PSA et communication des résultats.

Mesure de la préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique et l'intérêt envers les tests génétiques.

Il n'existe pas de questionnaire réellement validé pour mesurer la préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique, aussi avons nous créé pour ce travail deux questions avec une échelle de réponses depuis "pas du tout" jusqu'à "énormément". Concernant l'intérêt envers les tests génétiques, là aussi nous avons créé une question à trois modalités de réponse.

Mesure du PSA

Le dépistage consistait en un dosage du PSA (Hybritech), tous les dosages étant effectués dans le même laboratoire. Si le PSA était inférieur ou égal à 4, les candidats étaient suivis et un nouveau dosage du PSA leur était proposé l'année suivante pendant une durée totale de 3 ans. Si le PSA était supérieur à 4 ng/ml, une consultation d'urologie avec le médecin de leur choix, était programmée pour la réalisation de biopsies transrectales échoguidées.

Chapitre VII Résultats

1) Attitude, comportement et connaissance des hommes appartenant à des familles à risque du cancer de la prostate vis à vis du dépistage.

1.1) Résumé premier article "Knowledge and beliefs among brothers and sons of men with prostate cancer"

Objectifs. La connaissance du cancer de la prostate et les croyances associées sont des facteurs prédictifs importants du comportement vis à vis du dépistage. L'objectif de cette étude était de décrire ces deux notions parmi les fils et frères de patients atteints d'un cancer de la prostate et de comparer la connaissance avec les croyances sur le risque familial de développer le cancer de la prostate.

Matériel et méthodes. Nous avons contacté 837 hommes porteurs d'un cancer de la prostate pour qu'ils incitent leurs fils ou frères âgés de 40 à 70 ans à participer à notre étude. Les apparentés au premier degré qui nous ont contactés ont reçu un questionnaire explorant l'histoire familiale du cancer de la prostate, la connaissance de la prostate, du cancer et du dépistage, les concepts d'efficacité personnelle, de barrières au dépistage, de bénéfice perçu, de susceptibilité perçue au cancer de la prostate, le soutien social et les caractéristiques sociodémographiques et médicales.

Résultats. Parmi les 139 participants (âge 53 ± 9 ans), 92% étaient caucasiens et 29% avaient plus d'un apparenté atteint d'un cancer de la prostate. Quatre vingt dix huit pour cent des hommes répondirent correctement à au moins la moitié des questions sur la connaissance du cancer de la prostate, les hommes plus âgés répondirent correctement plus souvent. Les recommandations des médecins ne semblèrent pas associées à un meilleur niveau de connaissance à propos du risque familial. Parmi les 105 (76%) sujets qui avaient une connaissance correcte du risque familial de développer un cancer de la prostate, seulement 65 (62%) croyaient être eux-mêmes plus à risque que l'Américain standard. La majorité des croyances étaient favorable au dépistage.

Conclusions. La connaissance du cancer de la prostate était bonne, cependant étonnamment, le risque familial n'était pas l'élément le mieux connu. Les recommandations des médecins n'étaient pas associées avec une meilleure connaissance du risque familial. Beaucoup d'hommes sous estimaient leur propre risque de développer un cancer de la prostate, même parmi ceux qui avaient une bonne connaissance du risque familial.

KNOWLEDGE AND BELIEFS AMONG BROTHERS AND SONS OF MEN WITH PROSTATE CANCER

LUC CORMIER, LORNA KWAN, KRISTEN REID, AND MARK S. LITWIN

ABSTRACT

Objectives. To describe prostate cancer knowledge and beliefs, important predictors of screening behavior, in first-degree relatives of men with prostate cancer and to compare the knowledge with beliefs about familial risk.

Methods. We sent a letter to 837 men with prostate cancer to invite their brothers and/or sons aged 40 to 70 years to participate in the study. Their first-degree relatives who responded received a survey to explore their prostate cancer family history, prostate cancer knowledge, self-efficacy, barriers to screening, perceived benefits, perceived vulnerability, social support, and sociodemographic and medical characteristics.

Results. Of 139 participants (age 53 ± 9 years), 92% were white, and 27% had more than one relative with prostate cancer. Ninety-eight percent of men answered at least one half of the knowledge questions correctly. Older men responded correctly more often than did younger men. Physician recommendations did not appear to be associated with better knowledge about familial risk. Among the 105 subjects (76%) who knew about familial risk, only 65 (62%) believed they themselves were at higher risk of prostate cancer than the average American man. Most of the beliefs were favorable to screening.

Conclusions. Prostate cancer knowledge appeared high, although, surprisingly, familial risk was not the best understood domain. Physician recommendations were not associated with better knowledge about familial risk. Many men underestimated their own risk of developing prostate cancer, even among those with good knowledge about familial risk. UROLOGY 59: 895-900, 2002. © 2002, Elsevier Science Inc.

The risk of developing prostate cancer for men with a family history of the disease is higher than in the general population.¹ Although prostate cancer screening remains controversial,² screening in at-risk families is recommended.³ Data are limited about trends of "spontaneous" screening in at-risk families, but adherence to screening recommendations could be improved.⁴ Indeed, in a recent study of first-degree relatives of men with prostate cancer, 88% had undergone testing with digital rectal examination and 63% with prostate-specific antigen determination.⁴ Knowledge is thought to be a factor influencing men's decisions to participate in prostate cancer screening,⁵ although only a few studies are available. Fewer than two thirds of men were able to define the guide-

lines for annual digital rectal examination to detect prostate cancer correctly.⁶ In New York, 58% of men had heard of the prostate-specific antigen test.⁷ Surprisingly, no difference existed in prostate cancer knowledge based on family history.⁵ Physicians' recommendations are among the strongest incentives for men and women to obtain screening,^{8,9} but health knowledge is a complementary tool to increase screening participation.

The aim of this study was to describe prostate cancer knowledge and beliefs in men with a family history of prostate cancer to identify the factors associated with low knowledge levels. A secondary objective was to compare the knowledge and beliefs about familial risk.

MATERIAL AND METHODS

We sent a letter to 837 men (probands) who had already been diagnosed with prostate cancer and who had participated in previous health-related quality-of-life studies. The letter informed them of this study on prostate knowledge and beliefs in first-degree male relatives and included invitation cards for the probands to give to their brother(s) and/or son(s) aged 40 to 70 years. The brothers and sons who expressed interest in

From the Departments of Urology and Health Services and Jonsson Comprehensive Cancer Center, University of California, Los Angeles, School of Medicine, Los Angeles, California

Reprint requests: Luc Cormier, M.D., Service d'Urologie, CHU Nancy-Brabois, Allée du Morvan, Vandoeuvre les Nancy 54511, France

Submitted: October 23, 2001, accepted (with revisions): December 6, 2001

participating received an explanation of the study and provided brief oral informed consent. All those who had no previous diagnosis of prostate cancer and who were comfortable communicating in written English were eligible for the study and were mailed a letter of explanation, written informed consent, the questionnaire, and a prepaid reply envelope. The questionnaire was organized to explore their knowledge and beliefs, personal background, and medical support.

Prostate knowledge was assessed with 20 questions from three published questionnaires,¹⁰ with the presentation and order identical to the originals. Eleven questions (true/false) belonged to the Knowledge of Prostate Cancer Screening Questionnaire,⁵ six questions (true/false) to the Prostate Cancer Knowledge Inventory,¹¹ and three questions (multiple choice) to the Knowledge and Attitude Survey.¹² All responses were then coded as correct or incorrect. Participants were contacted twice to complete any missing data.

Beliefs were assessed with seven questions from the Knowledge and Attitude Survey.¹² Three questions were about screening and three about treatment. One addressed the perceived risk by the candidate to get prostate cancer himself as being less than, equal to, or more than the risk of the average man.

Personal background included sociodemographic information, current health (comorbidity, urinary symptoms), and detailed family history of prostate cancer. Comorbidity was assessed with a 12-item checklist that included diabetes, heart attack and/or chest pain, stroke, amputation, circulation problems in legs or feet, asthma and/or emphysema and/or breathing problems, stomach ulcer and/or irritable bowel, kidney disease, major depression, seizures, alcoholism or alcohol problems, and drug problems. Urinary symptoms were assessed with the International Prostate Symptom Score.¹³ A family history of prostate cancer was assessed with two questions: the number of blood relatives with prostate cancer known by the subject, and his relationship to the proband (brother or father). Medical support was explored with three questions: whether the subject had a regular doctor, whether he had health insurance, and what were the recommendations of his regular doctor about prostate cancer screening.

STATISTICAL ANALYSIS

Several variables were dichotomized: race (white or nonwhite), education (college graduate or not), relationship (living with a partner or not), employment (at least part-time or not working), annual household income (\$50,000 or more or less than \$50,000), comorbidity (none or at least one), and having children (yes or no). Analysis of variance and the chi-square or Fisher's exact test determined the association among prostate cancer knowledge, demographics, and other variables. Statistical analysis was performed with Statistical Analysis System, version 6.12, statistical software.¹⁴

RESULTS

Of the 837 probands sent a letter, 10 had died, 17 did not want to participate, and 314 (38%) did not respond after three letters. Among the remaining 496 probands, 222 had eligible candidates in their families. Of the 222 probands, 22 did not want to speak about their disease to their first-degree rela-

TABLE I. Description of sample (n = 139)*

Variable	n (%)
Age (yr)	53 ± 8.8
40-49	59 (42)
50-59	40 (29)
60-70	40 (29)
Race (white)	128 (92)
Children (yes)	112 (81)
Education	
High school or less	12 (9)
Some college	28 (20)
College graduate	99 (71)
Annual household income	
<\$50,000	27 (20)
\$50,000-\$100,000	52 (38)
>\$100,000	58 (42)
Employed (yes, at least part time)	110 (80)
Living with spouse or partner (yes)	116 (84)
Comorbidity	
None	83 (60)
1	34 (24)
>1	22 (16)
Urinary symptoms (IPPS)	5 ± 4.5
Mild symptoms (0-7 of 35 points)	108 (78)
Moderate symptoms (8-19 of 35 points)	29 (21)
Severe symptoms (20-35 of 35 points)	1 (1)
Relatives with prostate cancer	
One	101 (73)
More than one	38 (27)
Father	60 (43)
Brother	79 (57)
Regular doctor (yes)	120 (86)
Health insurance (yes)	132 (95)
Spoke about prostate cancer screening with physician (yes)	98 (72)
Physician recommended	
DRE	88 (90)
PSA	80 (82)

Key: IPPS = International Prostate Symptom Score; DRE = digital rectal examination; PSA = prostate-specific antigen.

Data presented as the mean ± SD for age and urinary symptoms.

* 139 men representing 121 families.

tives, and 25 had candidates who did not want to participate. From the remaining 175 probands (mean age 64 ± 8 years), 155 eligible candidates responded and agreed to participate. Of these, 139 (90%) from 121 families returned the survey.

The subjects' mean age was 53 ± 9 years, 92% were white, 81% had children, 71% were college graduates, and 80% were employed at least part time. Most subjects reported no comorbidities (60%) and no or mild urinary symptoms (78%). Concerning the family history of prostate cancer, 27% of men had more than one relative with prostate cancer. Medical support was high, with 86% of

TABLE II. Prostate cancer knowledge

Domain and Text of Questions (Correct Answers Underlined)	Answered Correctly (%)
Anatomy and function	
1. The prostate gland is a small walnut-shaped gland located below the bladder and connected to the penis. (T/F)	119 (86)
2. The prostate gland makes some of the fluid that is part of the semen. (T/F)	110 (79)
Risk factors	
3. Older men are more likely to get prostate cancer. (T/F)	126 (91)
4. Any man older than age 50 is at risk of prostate cancer. (T/F)	128 (92)
5. More African-American men are diagnosed with prostate cancer than whites. (T/F)	65 (47)
6. African-American men who have fathers or brothers with prostate cancer are more likely to get prostate cancer than those who do not. (T/F)	115 (83)
7. Race is a risk factor for some diseases like high blood pressure and diabetes. Who do you think is more likely to get prostate cancer? (White men, <u>Black men</u> , Race is not a risk factor for prostate cancer, Don't know)	45 (32)
8. Who do you think is more likely to get prostate cancer? (<u>Man whose father has had prostate cancer</u> , Man whose father has not had prostate cancer, It doesn't make any difference, Don't know)	105 (76)
Screening	
9. The only way a man can know if he has prostate cancer is to have a prostate checkup. (T/F)	116 (83)
10. Finding prostate cancer when it has first started to grow increases the chance of a cure. (T/F)	138 (99)
11. Finding prostate cancer early can help with the treatment of prostate cancer. (T/F)	137 (99)
12. A man older than 50 should have a rectal checkup every year. (T/F)	118 (85)
13. An examination every 5 years to check for prostate cancer is the best way to find prostate cancer early (T/F).	101 (73)
14. How often do you think a man older than age 50 should have a digital rectal examination? (Never, Once every 5 years, One every 3 years, Once every 2 years, <u>Once a year</u> , Don't know)	112 (81)
15. A PSA blood test can be done to check for prostate cancer. (T/F)	133 (96)
16. A digital rectal examination or DRE can be done to check for prostate cancer. (T/F)	122 (88)
Warning signs	
17. A man can have prostate cancer and have no symptoms (T/F)	131 (94)
18. The warning signs of prostate cancer are always present with prostate cancer. (T/F)	127 (91)
19. Pain often in your lower back or upper legs could be a sign of prostate cancer. (T/F)	60 (43)
20. Warning signs of prostate cancer are having a hard time passing urine; passing urine often, especially at night; blood or pus in the urine; and pain or burning when passing urine. (T/F)	26 (19)

KEY: T/F = true/false; PSA = prostate-specific antigen.

subjects having a regular doctor. Seventy-two percent reported that their physician had recommended screening, 53% of these with digital rectal examination and prostate-specific antigen measurement. Additional characteristics of the sample are presented in Table I.

Prostate cancer knowledge was high overall, with 98% of men answering at least one half of the questions correctly (Table II). However, for six of the questions, at least 24% of the participants answered incorrectly (Table II, items 5, 7, 8, 13, 19, and 20). We performed a statistical analysis for all knowledge questions but present only the questions for which a substantial proportion of the candidates answered incorrectly (Table III). The subjects who incorrectly responded to question 8 about family risk were men who were more likely to report no comorbidities ($P = 0.001$). Likewise, the subjects who responded incorrectly to question 20 about warning signs were more

likely to be younger ($P = 0.02$), without a regular doctor ($P = 0.005$), and sons of probands ($P = 0.04$). No significant association was found between the men's characteristics and questions 5, 7, 13, and 19.

The results from the belief questions are presented Table IV. The great majority of subjects thought that early treatment was effective in curing prostate cancer and agreed with the need for screening (94% and 96%, respectively). Concerning the impact of treatment, 85% of the participants thought that men with prostate cancer could live a normal life, but 25% thought that the cure was worse than the disease.

Among the 105 subjects (76%) who correctly responded to the knowledge question that a man whose father has had prostate cancer was more likely to get prostate cancer, only 65 (62%) believed that their own risk of getting prostate cancer was more than the average American man.

TABLE III. Associated factors with prostate cancer knowledge

	Correct	Incorrect	P Value
Who do you think is more likely to get prostate cancer? (The correct answer was: Man whose father has had prostate cancer.)			
Comorbidity			
No	12 (35)	71 (68)	0.001
Yes	22 (65)	34 (32)	
Proband's status			
Father	11 (32)	49 (47)	0.14
Brother	23 (68)	56 (53)	
Age			
(mean ± SD)	56 ± 9	52 ± 9	0.06
Regular doctor			
Yes	31 (91)	89 (85)	0.3
No	3 (9)	16 (15)	
Warning signs of prostate cancer are having a hard time passing urine; passing urine often, especially at night; blood or pus in the urine; and pain or burning when passing urine. (The correct answer was: False.)			
Comorbidity			
No	67 (59)	16 (62)	0.8
Yes	46 (41)	10 (38)	
Proband's status			
Father	44 (39)	16 (62)	0.04
Brother	69 (61)	10 (38)	
Age (mean ± SD)	54 ± 9	50 ± 7	0.02
Regular doctor			
Yes	102 (90)	18 (69)	0.005
No	11 (10)	8 (31)	

Numbers in parentheses are percents.

TABLE IV. Prostate cancer beliefs

	n (%)
One of 11 American men will develop prostate cancer during his lifetime. What do you think your chances are of getting prostate cancer someday?	
Less than the average man	15 (11)
The same as the average man	53 (38)
More than the average man	71 (51)
Do you agree or disagree with the following statements?	
Prostate cancer can be cured if caught early enough	131 (94) 4 (3) 4 (3)
A man with prostate cancer can still live a normal life	118 (85) 14 (10) 7 (5)
With prostate cancer, the cure is worse than the disease	12 (9) 105 (75) 22 (16)
A man can have prostate cancer without having pain or other symptoms	116 (83) 8 (6) 15 (11)
It's better to leave well enough alone. If you have prostate cancer, it's better not to know	3 (2) 133 (96) 3 (2)
I've been pretty healthy all my life. I don't need to have my prostate checked	4 (3) 133 (96) 2 (1)

COMMENT

Knowledge and beliefs have been described as predicting factors in screening behavior models.¹⁵ Much previous work has focused on African-American men because they are at higher risk of prostate cancer,^{5,9,11,16-18} but some work has also focused on the general population.^{6,7,12,19,20} However, no findings are available on the knowledge

levels in men with a family history of prostate cancer, the other important group at risk of prostate cancer.

In this study, the level of knowledge appeared very high; however, the quality of this knowledge was uneven. Race as a risk factor and the warning signs of the disease were poorly understood. This lack of knowledge about race has been previously

reported. In a study of predominantly white men older than 40 years, one half did not know that African-Americans were at a higher risk of prostate cancer.¹² In our sample, the knowledge about the familial risk factor was better, with 76% of men aware of it. This may appear encouraging, but every single man in an at-risk family should recognize this as an important risk factor. Most men in our sample knew that prostate cancer could be asymptomatic. This was not found in a European study in which less than one half of the men aged 55 to 75 years knew that prostate cancer could occur without symptoms.²⁰

Physician recommendations^{17,21} and knowledge⁵ have been previously reported to predict screening behavior. We were surprised to find no association between men who reported having discussed prostate cancer screening with their physician and a correct response to the question about familial risk. This may be because physicians did not talk about familial risk if they were unaware that their patients belonged to at-risk families. Alternatively, some physicians could have been unaware that family history is a risk factor or could have disagreed with the screening guidelines.²²

More than 75% of the men believed in the need for screening and the efficacy of early treatment, similar to the findings of Demark-Wahnefried.^{6,12} However, 100% of our subjects had a family history of prostate cancer, and that was true of less than 20% of the men in her study. Hence, one wonders whether family history of prostate cancer actually modifies the perceived benefits of screening in first-degree relatives. Additional studies are needed to test this question.

We found that (as previously reported⁴), most first-degree relatives of men with prostate cancer were aware of their increased risk status, but at the same time many underestimated their own personal risk. Furthermore, the comparison between perceived risk and knowledge showed that men may have good knowledge about prostate cancer risk and a misconception of their own risk. Perceived risk is a central construct in a number of theories of health behavior. There is consistent evidence that perceived risk is associated with mammography screening, but other studies are needed to understand better the relationship with screening behavior for other cancers and how to optimize the perceived risk.²³ This perceived risk may be tempered by denial, a basic mechanism for coping with stressful themes, in healthy and sick individuals.²⁴ Concerning prostate cancer screening, Miller *et al.*⁴ reported that men with a high perceived risk were not more adherent to screening. These men have fatalistic behavior⁴ and/or they did not want to expose themselves to the possibility of

receiving information that might support this belief.⁹

Our study was limited by its moderate sample size. As we focused on first-degree relatives of men with prostate cancer, recruitment was challenging, because we had to go through the probands to reach our potential subjects. Also we could not assess the knowledge levels among the nonparticipants. Furthermore, our sample contained mostly affluent, well-educated white men. It is well known that the knowledge of prostate cancer risk is lower in African Americans and in disadvantaged populations.¹⁰ Finally, the generalization of our results is limited by the narrow racial, educational, and financial characteristics of our subjects.

Although prostate cancer knowledge appeared high in our sample of men with a familial history of prostate cancer, surprisingly, familial risk was not the best understood domain. Physicians seem to have a moderate impact on men's knowledge about familial risk. Many men underestimated their own risk of developing prostate cancer even among those with good knowledge about familial risk. Knowledge may be improved, but any intervention must address the relationship with beliefs.

REFERENCES

1. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, *et al*: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150: 797–802, 1993.
2. Barry MJ: Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 344: 1373–1377, 2001.
3. American Cancer Society: Cancer prevention and early detection. Facts and figures 2001. Available at: http://www.cancer.org/eprise/main/docroot/stt/stt_0. Accessed September 25, 2001.
4. Miller SM, Diefenbach MA, Kruus LK, *et al*: Psychological and screening profiles of first-degree relatives of prostate cancer patients. *J Behav Med* 24: 247–258, 2001.
5. Weinrich SP, Weinrich MC, Boyd MD, *et al*: The impact of prostate cancer knowledge on cancer screening. *Oncol Nurs Forum* 25: 527–534, 1998.
6. Demark-Wahnefried W, Strigo T, Catoe K, *et al*: Knowledge, beliefs, and prior screening behavior among blacks and whites reporting for prostate cancer screening. *Urology* 46: 346–351, 1995.
7. Steele CB, Miller DS, Maylahn C, *et al*: Knowledge, attitudes, and screening practices among older men regarding prostate cancer. *Am J Pub Health* 90: 1595–1600, 2000.
8. Bastani R, Marcus AC, Maxwell AE, *et al*: Evaluation of an intervention to increase mammography screening in Los Angeles. *Prev Med* 23: 83–90, 1994.
9. Myers RE, Hyslop T, Jennings-Dozier K, *et al*: Intention to be tested for prostate cancer risk among African-American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 1323–1328, 2000.
10. Litwin MS, and Reid K: Quality of life and health behavior in prostate cancer screening populations, in Thompson IM, Resnick MI, and Klein EA (Eds): *Prostate Cancer Screening*. Totowa, NJ, Humana Press, 2001, pp 187–208.
11. Boehm S, Coleman-Burns P, Schlenk EA, *et al*: Prostate cancer in African American men: increasing knowledge and self-efficacy. *J Community Health Nurs* 12: 161–169, 1995.
12. Demark-Wahnefried W, Catoe KE, Paskett E, *et al*:

Characteristics of men reporting for prostate cancer screening. *Urology* 42: 269–274, 1993.

13. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, *et al*: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 148: 1549–1557, 1992.

14. SAS/STAT User's guide, version 6, 4th ed. Cary, NC, 1989.

15. Curry SJ, and Emmons KM: Theoretical models for predicting and improving compliance with breast cancer screening. *Ann Behav Med* 16: 302–316, 1994.

16. Tingen MS, Weinrich SP, Heydt DD, *et al*: Perceived benefits: a predictor of participation in prostate cancer screening. *Cancer Nurs* 21: 349–357, 1998.

17. Myers RE, Hyslop T, Wolf TA, *et al*: African-American men and intention to adhere to recommended follow-up for an abnormal prostate cancer early detection examination result. *Urology* 55: 716–720, 2000.

18. Myers RE, Wolf TA, McKee L, *et al*: Factors associated with intention to undergo annual prostate cancer screening

among African American men in Philadelphia. *Cancer* 78: 471–479, 1996.

19. Barber KR, Shaw R, Folts M, *et al*: Differences between African American and Caucasian men participating in a community-based prostate cancer screening program. *J Community Health* 23: 441–451, 1998.

20. Nijs HG, Essink-Bot ML, DeKoning HJ, *et al*: Why do men refuse or attend population-based screening for prostate cancer? *J Public Health Med* 22: 312–316, 2000.

21. Lerman C, Rimer B, Trock B, *et al*: Factors associated with repeat adherence to breast cancer screening. *Prev Med* 19: 279–290, 1990.

22. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, *et al*: Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 282: 1458–1465, 1999.

23. Vernon SW: Risk perception and risk communication for cancer screening behaviors: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 25: 101–119, 1999.

24. Kreitler S: Denial in cancer patients. *Cancer Invest* 17: 514–534, 1999.

1.2) Résumé deuxième article "Screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer"

Propos. L'objectif de ce travail était d'identifier les facteurs liés au comportement vis à vis du dépistage parmi les frères et fils d'hommes atteints d'un cancer de la prostate.

Matériel et méthodes. Nous avons contacté 837 hommes atteints d'un cancer de la prostate pour les inviter à inciter leurs fils et frères âgés de 40 à 70 ans à participer à notre étude. Nous avons envoyé aux frères et fils qui nous ont contacté un questionnaire qui explorait les caractéristiques sociodémographiques et médicales, l'histoire familiale du cancer de la prostate, la connaissance du cancer de la prostate, le concept d'efficacité personnelle, de barrières au dépistage, de bénéfice perçu, de susceptibilité perçue au cancer de la prostate et le soutien médical. Ces variables étaient entrées dans une régression logistique et "avoir eu ou non un dépistage dans les deux ans précédents" était la variable dépendante.

Résultats. Cent trente huit candidats ont participé à l'étude. Quatre vingt six hommes (62%) avaient eu un dosage du PSA et un toucher rectal dans les deux ans qui précédaient. Les hommes âgés de plus de 50 ans, qui avaient discuté avec leur médecin de famille du dépistage du cancer de la prostate, qui avaient une bonne connaissance concernant la fréquence recommandée du dépistage du cancer de la prostate et les hommes sans comorbidité ont eu un dépistage plus fréquemment que les autres.

Conclusions. Le rôle du médecin de famille et la connaissance du cancer de la prostate étaient positivement associés avec un antécédent de dépistage. Une intervention ayant pour objectif d'augmenter le taux de dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque doit cibler les médecins de famille.

Article soumis : “Screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer”

Screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer

Running title: Prostate cancer and screening behavior

Luc Cormier¹ MD, Kristen Reid¹ BA, Lorna Kwan² MPH, and Mark S. Litwin¹ MD, MPH

1. Departments of Urology and Health Services, University of California Los Angeles

2. Jonsson Comprehensive Cancer Center, University of California Los Angeles

Corresponding author and address for reprints:

Luc Cormier

Service d'Urologie

CHU Nancy-Brabois

Allee du Morvan

54511 Vandoeuvre les Nancy

France

Phone-Fax 33 3 83 15 31 40

Email: l.cormier@chu-nancy.fr

Runninghead

Prostate cancer screening behavior in at-risk families

Abstract

Purpose. The aim of this study was to identify factors associated with screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer.

Patients and Methods. We contacted 837 men with prostate cancer in order to invite their brother(s) or son(s) aged 40 to 70 years to participate in this study. We sent the brothers and sons who contacted us a survey to explore sociodemographic and medical characteristics, prostate cancer family history, prostate cancer knowledge, self-efficacy, barriers to screening, perceived benefits, perceived vulnerability, and medical support.

Results. One hundred thirty-eight candidates participated. Eighty-six men (62%) had undergone prostate specific antigen and digital rectal examination within the past two years. Men over 50 years old, men who had discussed prostate cancer screening with their physician, men with good knowledge about the recommended screening frequency, and men with no comorbidity had undergone screening more often than others.

Conclusions. Physician support and prostate cancer screening knowledge were positively associated with previous screening. Effective interventions to increase screening in at-risk families of all ethnicities should target physicians.

Key words

Prostate cancer

Behavior

Diagnostic Techniques and Procedures

Genetic Predisposition to Disease

Prostate cancer is the second leading cause of cancer death in men in the United States^{1,2} and many European countries.³ About 25% of all cases display familial aggregation⁴ with two or more prostate cancer diagnoses among blood relatives. According to segregation analyses, 5-10% of all prostate cancer may be the result of genetic susceptibility.⁴ Although routine prostate cancer screening is controversial,⁵⁻⁸ its benefits are more evident in men belonging to at-risk families (i.e., at least one first-degree relative with prostate cancer).⁹⁻¹¹ Moreover, the American Cancer Society advises that testing should begin at an earlier age for men at increased risk, including African-Americans and those with a first degree relative with prostate cancer.¹² Screening typically includes prostate specific antigen (PSA) determination and digital rectal examination (DRE).

Although it is well known that first-degree male relatives of men with prostate cancer are at higher risk for the development of prostate cancer and that screening may be especially beneficial in this group, little is known about trends in screening or factors motivating these men to undergo screening. Several models have been proposed to explain the behavior of subjects in the context of screening.¹³ The oldest and most important is the Health Belief Model,¹⁴ which includes perceived seriousness of the underlying disease, perceived susceptibility to the disease, perceived efficacy of screening, and perceived barriers to screening. Others include the Theory of Reasoned Action¹⁵, the Transtheoretical Model of Change,¹⁶ and the Prospect Theory.¹⁷ These four models are insufficient to predict participation in cancer screening; hence heuristic frameworks integrating different theoretical models have been elaborated in an effort to predict cancer screening behavior. The most important shared points are personal background, self-efficacy, perceived benefits, personal susceptibility to the disease, barriers to screening, and social support.¹⁸⁻²⁷

Guided by the Health Belief Model,^{14, 21, 24, 28} the Gritz and Bastani heuristic framework,²⁰ and existing literature about prostate cancer in other contexts,^{21-23, 25, 27, 29} we hypothesized that screening behavior would depend on subjects' cancer knowledge, perceived benefits about screening and treatment, perceived risk of developing prostate cancer, self-efficacy about screening, and medical support.

Patients and methods

We contacted 837 men (probands) who had already been diagnosed with prostate cancer and who had participated in previous health-related quality of life studies about prostate cancer. A cover letter informed them of our study on screening behavior in first-degree male relatives of men with prostate cancer, and the mailing included invitation cards for the probands to give to their brother(s) and/or son(s), aged 40 to 70 years, inviting them to contact us for more information. Brothers and sons who contacted us received an explanation of the study and brief oral informed consent. All of these men who had no previous diagnosis of prostate cancer and were comfortable communicating in written English were mailed a letter explaining the study, the written informed consent form, a questionnaire, and a pre-paid return envelope.

The questionnaire was organized to explore participants' personal background, self-efficacy, barriers to screening, perceived benefits, personal susceptibility to the disease, and social support. It included assessments of age, marital status, level of education, current relationship status, comorbidity, prostate knowledge, health-related quality of life, urinary symptoms, and family history of prostate cancer. All knowledge responses were then coded as correct or incorrect. Comorbidity was assessed with a 12-item checklist that included diabetes, heart attack and/or chest pain, stroke, amputation, circulation problems in legs or feet, asthma and/or emphysema and/or breathing problems, stomach ulcer and/or irritable bowel, kidney disease, major depression, seizures, alcoholism or alcohol problems and drug problems. Participants were contacted twice to complete any missing data.

Prostate knowledge was assessed with 20 questions from three published questionnaires,³⁰ the presentation and order of which were identical to the original versions. Eleven questions belonged to the Knowledge of Prostate Cancer Screening Questionnaire (KPCSQ),²³ six questions to the Prostate Cancer Knowledge Inventory (PCKI)²² and three questions to the Knowledge and Attitude Survey.¹⁹

Personal exposure to prostate cancer was assessed with questions about the number of patients known by the subjects; the number of relatives with prostate cancer (i.e. fathers or brothers); and the proband's age and time since diagnosis. Screening behavior was measured with two questions, one about a PSA test and the other about Digital Rectal Examination (DRE) within the past two years. Men who had a DRE and PSA in the last two years were considered screened.

Self-efficacy was assessed with a four-item Prostate Cancer Screening Self-Efficacy Scale.²² Each item is scored on a 5-point Likert Scale. The Self-efficacy scale score is a sum of the 4 questions, ranging from 4 to 20, with higher scores indicating greater self-efficacy. Six questions from the Knowledge and Attitude Survey¹⁹ explored the perceived benefits concept, including three about screening and three about treatment. The questions were scored as positive or negative attitude summed from 0 to 6, with 6 as the most positive attitude. Personal susceptibility to disease was assessed with one question about the perceived risk of developing prostate cancer. Barriers to screening were assessed with an item about whether the subject had "ever put off a digital rectal exam".¹⁹ If yes, a 10-part additional item addressed potential reasons. Social support was explored with three questions: whether the subject had a regular doctor, whether he had health insurance, and what were the recommendations his regular doctor about prostate cancer screening. Health-related quality of life (HRQOL) was measured with the RAND SF-36, a generic questionnaire validated in the general population.³¹ It is quick and simple, consisting of 36 questions which evaluate 8 discrete dimensions: physical functioning, social functioning, bodily pain, general health perceptions, vitality, role limitations due to emotional problems (role-emotional), role limitations due to physical health problems (role-physical), and mental health. Scores range from 0 (poorest health status) to 100 (best health status). Scale scores were calculated without missing data if a respondent answered at least half of items in a multi-item scale.³² Urinary symptoms were assessed with the International Prostate Symptom Score (IPSS) a validated questionnaire³³ of seven questions, each scored on a 5-point Likert scale. The IPSS score is a sum of the 7 questions, ranging from 0 to 35 with higher scores indicating more symptoms.

Statistical analysis.

Men who had a DRE or PSA in the last two years were considered screened; all others were classified as unscreened. First, a univariate analysis of the covariates was performed with Pearson Chi-square test or Fisher's exact test to compare the screened and unscreened subjects. ANOVA was used for continuous covariates. Several variables were dichotomized: age (≤ 50 or > 50 years), race (white or non-white), education (college graduate or not), relationship (living with a partner or not), employment (at least part-time or not working), annual household income ($\geq \$50,000$ or $< \$50,000$), comorbidity (none or at least one), and having children (yes or no). The potential clustering effect (several subjects (32) belonged to the same families as each other and therefore may have shared characteristics) was accounted for by repeated measures adjustment in the multivariate analysis.

Using the results of the univariate analysis ($p \leq 0.2$) and clinical relevance of each potential confounding factor, we constructed a logistic regression model. Potential confounders were assessed with Chi-square or ANOVA procedures. The 20-question knowledge questionnaire was simplified by performing logistic regression for each outcome, retaining only those significant with $p \leq 0.2$. Forward and backward stepwise techniques were used to ensure stability of the resulting models. The model improvement Chi-square test was calculated according to maximum likelihood to generate the final model. Logistic regression results are presented as Odds Ratios with 95% confidence intervals. Type I error was fixed at 5%. All statistics were performed with SAS[®] 6.12 statistical software.³⁴

Results

Of the 837 probands, ten had died, 17 did not want to participate, and 314 did not respond after three letters. Among the remaining 496 probands, 273 had no eligible candidates in their families, while 223 did. Of the 223 probands, 22 did not want to speak about their disease to their first-degree relatives and 25 had first-degree relatives who did not want to participate. From the remaining 176 probands (mean age 64 ± 8 years), 155 eligible subjects contacted us and agreed to participate. Of these, 138 (89%) from 120 families returned the survey. The mean time between the proband's diagnosis and administration of the survey to his relatives was 3.2 ± 2 years.

Subjects' mean age was 53.2 ± 9 years. Ninety-two percent were Caucasians, 81% had children, 71% were college graduates, and 80% were employed at least part time. Twenty-eight percent had more than one relative with prostate cancer, and for 43% of the subjects, the proband was their father. Additional characteristics of the sample are presented in Table 1. One hundred twenty-four (90%) men reported having ever had a DRE. Of these, 60% were within the last year, 23% were one to two years ago, and 17% were more than two years ago. For PSA, 99 (72%) men reported ever having had PSA testing. Of these, 73% were within the last year, 23% were one to two years ago and 4% were more than two years ago. Eighty-six men (62%) had undergone both screening tests (Table 2).

The level of knowledge about prostate anatomy and function appeared high, as 71% of men answered at least half of the questions correctly. Concerning the screening modalities, many men knew that a DRE and a PSA can be done to check for prostate cancer (88% and 96% respectively) or that "finding prostate cancer early can help with the treatment" (99%), but the recommended frequency for screening was less well known with only 80% responding correctly. Regarding risk factors for prostate cancer, 91% of men knew that age was a risk factor and 75% knew that having a father or a brother increases the risk, but only 46% knew that African-American men were at higher risk. Lastly, warning signs were not very well understood. Although 95% of men knew that "prostate cancer could be without symptoms", 81% thought that "having a hard time passing urine; passing urine often, especially at night; blood or pus in the urine; and pain or burning when passing urine" were the warning signs of prostate cancer.

The mean self-efficacy score was 16 (observed range, 4-20). The mean "perceived benefits" score was 5 (observed range, 0-6; 0 "negative" attitude and 6 "positive" attitude). Lastly, 51%

of men thought that their chances of getting prostate cancer were higher than average, 38% the same as average and 11% less than average.

Regarding screening, the 26 men who reported putting off a DRE gave the following reasons: "did not feel it was needed," "cost too much," "do not have a doctor," "don't go to doctors unless problems," "too embarrassing," "had trouble fitting it into schedule," and "exam is painful."

One hundred twenty men (87%) had a regular doctor and 96% had health insurance. Ninety-eight men (71%) reported that their doctor had spoken with them about prostate cancer screening. The physician recommended DRE for 90%, PSA for 82%, endorectal ultrasonography for 5%, and biopsies for 8% (Figure 1).

Men who had undergone previous screening were older ($p < 0.01$), lived with a partner ($p = 0.03$), were not employed ($p = 0.01$), had a regular doctor ($p < 0.01$), more frequently answered the question "a PSA blood test can be done to check for prostate cancer" correctly ($p = 0.02$), more frequently answered the question "a digital rectal examination or DRE can be done to check for prostate cancer" correctly ($p < 0.01$), more frequently answered the question "how often do think a man over the age of 50 should have a digital rectal examination" ($p < 0.01$) correctly, put off a DRE less often ($p = 0.01$), reported that their physicians talked to them about prostate cancer screening ($p < 0.01$), knew more than one man with prostate cancer ($p = 0.04$), and had greater self-efficacy ($p < 0.01$) (Table 3).

The final logistic regression model had 9 variables (Table 4). Four characteristics were significantly associated with previous screening. Men over 50 years of age were almost 5 times as likely to report having been screened as men under 50. Men who had discussed prostate cancer screening with their physician were 18 times as likely to report having been screened as men who had not. Men with good knowledge about the recommended screening frequency were almost 5 times as likely to report having been screened as men with less knowledge. Lastly, men with at least one comorbidity were 0.3 times as likely to report having been screened as men who did not report comorbidities. The family clustering effect was not significant.

Discussion.

Screening for prostate cancer is often recommended for first-degree relatives of men with prostate cancer.⁹⁻¹¹ One way to increase screening in this target population is to identify the health behavior characteristics of men in at-risk families to improve interventions and outreach. Several investigators have studied prostate cancer screening behavior.^{19, 21-26, 28, 29, 35-40} One study addressed first-degree relatives of men with prostate cancer, but it focused on perceived risks.²⁷

Our study shows that among affluent, educated men from at-risk families, only 62% had undergone a PSA and a DRE during the past two years. Although higher than we expected, this proportion should approach 100%. Granted our definition of screening was strict (DRE and PSA), but we accepted the less stringent time period of two years rather than one. During recent years, proportions of men who report having had a PSA have risen from 20-30% in 1994-1995 to 60-80% in 2000,^{27, 29, 35, 41} but surprisingly a recent study revealed no difference between first-degree relatives and non-first-degree relatives of men with prostate cancer.²⁷

In our study, screening increased with age as has been previously described,²⁷ but it is unclear whether older men have different attitudes than younger men. Our findings disagreed with those of Tingen²⁴ who found that being Caucasian, having at least a high school education, a low income, and being married all predicted screening. Distinct methodological characteristics of these studies could explain the differences. Another result previously reported²² that we also did not find was that urinary symptoms are associated with more screening. The uniformly good IPSS scores in our sample may explain this. Indeed, Nijs³⁹ showed that one of the main motives reported for refusing screening was the absence of urological complaints. In our study, increasing comorbidity was associated with less screening. This observation may be explained by prostate cancer screening becoming less important in sicker patients. Conversely, one might speculate that men who have seen a physician more often should be more likely to have undergone screening given their family risk.

Knowledge is an important factor in screening behavior models.^{19, 23, 42} Our participants' knowledge about prostate cancer was generally high, but three particular knowledge questions appeared linked with screening behavior; all three were specifically about screening modalities. Interestingly, screening behavior was not associated with several of the knowledge questions that had many incorrect answers such as those about warning signs or racial risk factors. Others investigators²³ have not shown prostate cancer knowledge to be better in at-risk families.

Medical support and "previous discussion with physician" appeared in our work as strongly associated with previous screening. That physicians are perceived as an important source of information and actually do influence cancer screening behavior is well documented.^{25, 28, 43, 44}

Physician involvement and knowledge in recommending screening for patients is one of several strategies that Lerman identified as successful in influencing patients to undergo cancer screening.⁴⁵ Hence, physicians could also be the most important barriers to cancer screening.⁴⁶ Among men who reported that their physician did not talk to them about screening despite their higher risk for prostate cancer, two explanations are plausible: the physicians did not know that their patients had a family history of prostate cancer or the physicians did not follow prostate cancer screening guidelines. This lack of compliance with guidelines may be due to confusion with the ongoing controversy about prostate cancer screening in general. Any interventional study which aims to improve men's adherence to screening must address these issues.

Our data suggest a possible positive association between the number of relatives with prostate cancer and screening behavior ($p = 0.10$). This finding is consistent with the results of Taylor³⁶ and it is certainly logical that men with a more significant family history of prostate cancer had undergone screening more often than those with only one affected relative.

However, we were surprised to find that perceived risk of developing prostate cancer was not associated with screening. We had thought that men who perceived themselves to be at high risk of developing prostate cancer would have undergone more screening, given that a common reason for self-referral for screening is a positive family history of cancer.³⁶ Miller²⁷ and Steele⁴⁰ reported that first-degree relatives of men with prostate cancer perceived themselves to be more vulnerable to disease, believed that the disease was less preventable, and were no more likely to have undergone prostate cancer screening. These findings may be explained by a fatalistic attitude about prostate cancer prevention, which is negatively associated with intention to be screened for prostate cancer.²⁵

Our study was limited by its moderate sample size. Indeed, at the start, 837 men diagnosed with prostate cancer were asked to invite their first degree relatives, but only 138 members of 120 families (14%) took part in the study. This may have caused a recruitment bias, but recruitment was challenging because we had to go through the probands to reach our potential subjects. Perhaps the lack of participation by many men underscores the challenge of sensitizing these first degree relatives to screening for prostate cancer. In addition, the generalizability of our results is limited by the narrow racial, educational, and financial characteristics of our subjects. However, some factors we found associated with screening

behavior could be the same in undeserved populations. For instance, an important finding of our study was the importance of physician support. Although access to family practitioners is more limited in undeserved populations, it is essential that the physicians who diagnose and/or treat the cancer inform probands about the importance of screening their first degree relatives.

This study highlights the lack of prostate cancer screening even among Caucasian first-degree relatives of men with prostate cancer. Physician support and prostate cancer screening knowledge were positively associated with previous screening. Self-efficacy, perceived benefits and perceived risks did not appear as important as expected. Effective interventions to increase screening in at-risk families should target physicians.

References

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al: Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 51:15-36, 2001
2. Pienta KJ, Goodson JA, Esper PS: Epidemiology of prostate cancer: molecular and environmental clues. *Urology* 48:676-683, 1996
3. Dijkman GA, Debruyne FM: Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol* 30:281-295, 1996
4. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150:797-802, 1993
5. Walsh PC: Prostate cancer kills: strategy to reduce deaths. *Urology* 44:463-466, 1994
6. Albertsen PC: Screening for prostate cancer is neither appropriate nor cost-effective. *Urol Clin North Am* 23:521-530, 1996
7. Woolf SH: Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 23:1401-1405, 1995
8. Barry MJ: Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 344:1373-1377, 2001
9. Carter BS, Beaty TS, Steinberg GD: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 89:3367-3371, 1992
10. Walsh PC, Partin AW: Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer* 80:1871-1874, 1997
11. Cussenot O, Valeri A, Berthon P, et al: Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer. *Urol Int* 60:30-34, 1998
12. Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, et al: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 50:34-49, 2000
13. Curry SJ, Emmons KM: Theoretical models for predicting and improving compliance with breast cancer screening. *Ann Behav Med* 16:302-316, 1994
14. Rosenstock IM: The health belief model and preventive health behavior, in Becker MH (ed): *The health belief model and personal health behavior*. Thorofare, NJ, Charles B Slack, 1974, pp 27-59
15. Fishbein M, Ajzen I: *Belief, attitude, intention, and behavior: an introduction to theory and research*. Reading, Mass, Addison-Wesley Pub. Co, 1975
16. Prochaska JO, DiClemente CC: Transtheoretical therapy: toward a more integrative model of change. *Psychotherapy: theory, research and practice* 19:276-288, 1982

17. Kahneman D, Tversky A: Choices, values, and frames. *American psychologist* 39:341-350, 1984
18. Bandura A: Self-efficacy, in Bandura A (ed): *Social foundations of thought and action: a social cognitive theory*. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1986, pp 390-453.
19. Demark-Wahnefried W, Catoe KE, Paskett E, et al: Characteristics of men reporting for prostate cancer screening. *Urology* 42:269-274, 1993
20. Gritz ER, Bastani R: Cancer prevention--behavior changes: the short and the long of it. *Prev Med* 22:676-688, 1993
21. McKee JM: Cues to action in prostate cancer screening. *Oncol Nurs Forum* 21:1171-1176, 1994
22. Boehm S, Coleman-Burns P, Schlenk EA, et al: Prostate cancer in African American men: increasing knowledge and self- efficacy. *J Community Health Nurs* 12:161-169, 1995
23. Weinrich SP, Weinrich MC, Boyd MD, et al: The impact of prostate cancer knowledge on cancer screening. *Oncol Nurs Forum* 25:527-534, 1998
24. Tingen MS, Weinrich SP, Heydt DD, et al: Perceived benefits: a predictor of participation in prostate cancer screening. *Cancer Nurs* 21:349-357, 1998
25. Myers RE, Hyslop T, Jennings-Dozier K, et al: Intention to be tested for prostate cancer risk among African-American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:1323-1328, 2000
26. Weinrich SP, Reynolds WA, Jr., Tingen MS, et al: Barriers to prostate cancer screening. *Cancer Nurs* 23:117-121, 2000
27. Miller SM, Diefenbach MA, Kruus LK, et al: Psychological and screening profiles of first-degree relatives of prostate cancer patients. *J Behav Med* 24:247-258, 2001
28. Myers RE, Wolf TA, McKee L, et al: Factors associated with intention to undergo annual prostate cancer screening among African American men in Philadelphia. *Cancer* 78:471-479, 1996
29. Demark-Wahnefried W, Strigo T, Catoe K, et al: Knowledge, beliefs, and prior screening behavior among blacks and whites reporting for prostate cancer screening. *Urology* 46:346-351, 1995
30. Litwin MS, Reid K: Quality of life and health behavior in prostate cancer screening populations, in Thompson IM, Resnick MI, and Klein EA (eds): *Prostate cancer screening*. Totowa, NJ, Humana press, 2001, pp 187-208.

31. Mc Horney CA, Ware JE, Raczek AE: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): II. psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 31:247-263, 1993
32. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, et al: SF-36 Health survey. manual and interpretation guide. Boston, MA, The Health Institute, New England Medical Center, 1993
33. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, et al: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 148:1549-1557, 1992
34. SAS/STAT User's guide, Version 6, Fourth Edition. Cary, NC, S.I. Inc., 1989
35. Barber KR, Shaw R, Folts M, et al: Differences between African American and Caucasian men participating in a community-based prostate cancer screening program. *J Community Health* 23:441-451, 1998
36. Taylor KL, DiPlacido J, Redd WH, et al: Demographics, family histories, and psychological characteristics of prostate carcinoma screening participants. *Cancer* 85:1305-1312, 1999
37. Myers RE, Chodak GW, Wolf TA, et al: Adherence by African American men to prostate cancer education and early detection. *Cancer* 86:88-104, 1999
38. Myers RE, Hyslop T, Wolf TA, et al: African-American men and intention to adhere to recommended follow-up for an abnormal prostate cancer early detection examination result. *Urology* 55:716-720, 2000
39. Nijs HG, Essink-Bot ML, DeKoning HJ, et al: Why do men refuse or attend population-based screening for prostate cancer? *J Public Health Med* 22:312-316, 2000
40. Steele CB, Miller DS, Maylahn C, et al: Knowledge, attitudes, and screening practices among older men regarding prostate cancer. *Am J Public Health* 90:1595-1600, 2000
41. McDavid K, Melnik TA, Derderian H: Prostate cancer screening trends of New York State men at least 50 years of age, 1994 to 1997. *Prev Med* 31:195-202, 2000
42. Brown ML, Potosky AL, Thompson GB, et al: The knowledge and use of screening tests for colorectal and prostate cancer: data from the 1987 National Health Interview Survey. *Prev Med* 19:562-574, 1990
43. Lerman C, Rimer B, Trock B, et al: Factors associated with repeat adherence to breast cancer screening. *Prev Med* 19:279-290, 1990
44. Meissner HI, Potosky AL, Convisser R: How sources of health information relate to knowledge and use of cancer screening exams. *J Community Health* 17:153-165, 1992

45. Lerman C, Rimer BK, Engstrom PF: Cancer risk notification: psychosocial and ethical implications. *J Clin Oncol* 9:1275-1282, 1991
46. Smith RA, Haynes S: Barriers to screening for breast cancer. *Cancer* 69:1968-1978, 1992

Table 1. Description of sample (n = 138)

Variable		n (%)
Age	Mean \pm SD	53.1 \pm 8.8
	40-49 years	58 (42)
	50-59 years	40 (29)
	60-70 years	40 (29)
Race	Caucasian	127 (92)
Children	Yes	112 (81)
Education	High school or less	12 (9)
	Some college	28 (20)
	College graduate	98 (71)
Annual Household income	Less than \$50,000	27 (20)
	\$50,000 -\$100,000	52 (38)
	More than \$100,000	58 (42)
Employed	Yes (at least part time)	110 (80)
Living with spouse or partner		116 (84)
Comorbidity	None	83 (60)
	One	33 (24)
	More than one	22 (16)
Urinary symptoms (International Prostate Symptoms Score) Mean \pm SD		5 \pm 4.5
	Mild symptoms (0-7 of 35 points)	107 (78)
	Moderate symptoms (8-19 of 35 points)	29 (21)
	Severe symptoms (20-35 of 35 points)	1 (1)
Relatives with prostate cancer		
	One	100 (72)
	More than one	38 (28)
	Father	59 (43)
	Brother	79 (57)
Health Related Quality of Life (SF-36) Mean \pm SD		
	Physical Functioning	93 \pm 14
	Role-Physical	90 \pm 25
	Bodily Pain	77 \pm 19
	General Health	79 \pm 19
	Vitality	74 \pm 16
	Social Functioning	91 \pm 16
	Role-Emotional	89 \pm 25
	Mental Health	82 \pm 13

138 men in 120 families.

Table 2. Previous screening during the last two years, n (%)

		DRE		
		Yes	No	
PSA	Yes	86 (62.3)	9 (6.6)	95 (68.8)
	No	17 (12.3)	26 (18.8)	43 (31.2)
		103 (74.6)	35 (25.4)	138 (100)

Table 3. Univariate analysis of men who underwent previous screening

		n (%)	p	
Race	White	81 (64)	0.34	
	Non white	5 (45)		
Relationship	Living with partner	77 (66)	0.03	
	Not	9 (41)		
Children	Yes	74 (66)	0.07	
	No	12 (46)		
Education	High School or Some College	66 (67)	0.07	
	College Graduate	20 (50)		
Employment	Yes	63 (57)	0.01	
	No	23 (82)		
Income	Less \$50,000	73 (66)	0.10	
	\$50,000 and or more	13 (48)		
Comorbidity	None	57 (69)	0.08	
	One or more	29 (53)		
Regular doctor	Yes	81 (68)	< 0.01	
	No	5 (28)		
Health insurance	Yes	84 (64)	0.20	
	No	2 (13)		
How many men subject knows with prostate cancer	One	13 (45)	0.04	
	More than one	73 (67)		
Blood relatives with prostate cancer	One	57 (57)	0.07	
	More than one	29 (76)		
Knowledge of DRE (see text)	Correct	81 (71)	< 0.01	
	Incorrect	5 (21)		
Knowledge of PSA (see text)	Correct	85 (64)	0.02	
	Incorrect	1 (17)		
Knowledge of screening frequency (see text)	Correct	78 (66)	< 0.01	
	Incorrect	8 (40)		
Perceived risk of prostate cancer	Less than the average	11 (73)	0.44	
	Average	30 (57)		
	More than average	45 (64)		
Subject had put off DRE	Yes	10 (38)	0.01	
	No	76 (68)		
Had discussed screening with doctor	Yes	78 (71)	< 0.01	
	No	8 (29)		
Age	Mean \pm SD	Yes 56 \pm 8	No 48 \pm 7	p < 0.01
IPSS		5 \pm 5	5 \pm 4	0.33
Self-efficacy		17 \pm 3	15 \pm 3	< 0.01
Perceived benefits		5 \pm 1	5 \pm 1	0.17

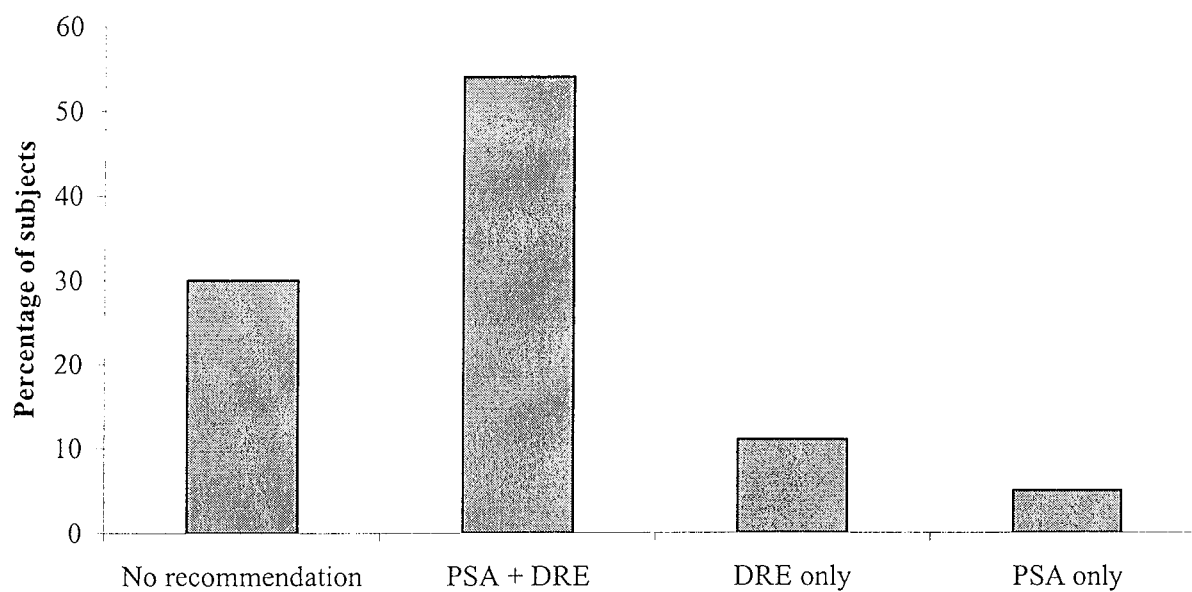
() row percentage, and 86 men with previous screening and 52 without

Table 4. Multivariate analysis of selected variables as associated with having had a digital rectal examination and a PSA testing or not.

Previous screening (DRE + PSA) versus No Previous screening (DRE + PSA)			
	Referent category	OR	95% CI
Age	≤ 50	4.7	1.3 - 16.6
Comorbidity	No	0.3	0.1 - 0.9
Blood relatives with prostate cancer	No	3.7	0.8 - 17.9
Subject had a regular doctor	No	2.8	0.6 - 12.7
Had discussed screening with doctor	No	18.1	4.1 - 80.2
Knowledge of screening frequency (see text)	Incorrect	4.8	1.2 - 19.8
Knowledge of DRE (see text)	Incorrect	2.9	0.7 - 11.9
Subject had put off a DRE	Yes =	3.9	0.6 - 25.1
Perceived risk of prostate cancer (average)*	Less than average	3.9	0.7 - 22.4
Perceived risk about prostate cancer (more than average)*	Less than average	3.2	0.4 - 23.2

*: dummy variable

Figure 1. Proportion of brothers and sons who reported that their physician recommended screening with digital rectal examination or PSA



2) Impact du dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque

2.1) Résumé troisième article "The impact of prostate cancer screening on health-related quality of life in at-risk families."

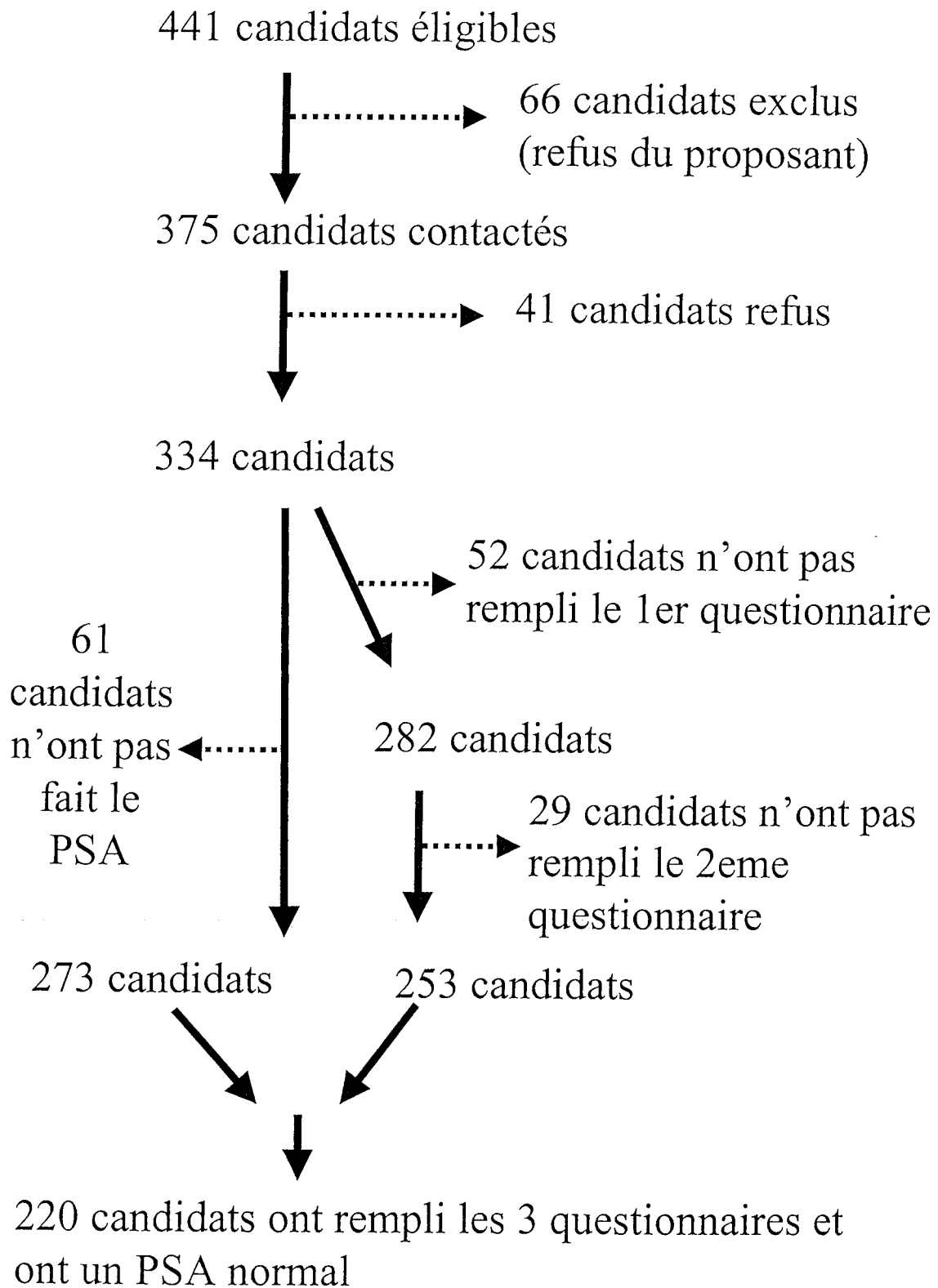
Objectifs. Le dépistage du cancer de la prostate parmi les hommes avec une histoire familiale de cancer de la prostate est généralement recommandé. L'objectif de cette étude était de décrire l'impact sur la qualité de vie et l'anxiété du dépistage par dosage du PSA chez les hommes avec une histoire familiale de cancer de la prostate.

Matériel et méthodes. Nous avons demandé à 334 frères ou fils d'hommes atteints d'un cancer de la prostate qui avaient accepté d'avoir un dépistage par dosage du PSA de remplir des questionnaires de mesure de la qualité de vie et de l'anxiété. Les questionnaires utilisés étaient le SF-36 (questionnaire générique de mesure de la qualité de vie) et le STAI (questionnaire spécifique de l'anxiété). Les participants avaient à remplir un questionnaire avant la prise de sang pour le dosage du PSA, pendant l'attente des résultats et après l'annonce des résultats normaux. Les sujets ayant un PSA augmenté, n'entraient pas dans l'étude, car une prise en charge particulière était alors nécessaire. Les variables sociodémographiques et la mesure de la qualité de vie ont été entrées dans une régression logistique pour identifier les facteurs associés avec une détérioration de la qualité de vie. Cette détérioration de la qualité de vie était définie comme une décroissance d'au moins une erreur standard de la mesure (Standard Error of Measurement).

Résultats. Parmi les 334 candidats, 273 ont eu un dosage du PSA et 220 candidats avec un PSA ≤ 4 ng/ml ont retourné les questionnaires complets. Parmi eux, 20% ont modérément détérioré leur anxiété et 20% ont détérioré de façon minimale leur qualité de vie durant la procédure de dépistage. Les facteurs associés avec une détérioration de la qualité de vie étaient un âge entre 50-60 ans, avoir plus de deux apparentés atteints d'un cancer de la prostate, une personnalité anxieuse, un haut niveau de scolarité et ne pas avoir d'enfants vivants à la maison, cf. figure 9.

Conclusions. Le dépistage avec un résultat normal du PSA est accompagné d'une détérioration de "minime" à "modérée" de la qualité de vie chez certains sujets. L'identification de tels sujets avant le dépistage apporte l'opportunité d'améliorer leur qualité de vie durant le dépistage.

Figure 9. Procédure



IMPACT OF PROSTATE CANCER SCREENING ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN AT-RISK FAMILIES

LUC CORMIER, FRANCIS GUILLEMIN, ANTOINE VALÉRI, GEORGE FOURNIER,
OLIVIER CUSSENOT, PHILIPPE MANGIN, AND MARK S. LITWIN

ABSTRACT

Objectives. To describe the impact of prostate-specific antigen (PSA) screening on the health-related quality of life (HRQOL) and anxiety of men with a family history of prostate cancer.

Methods. We asked 334 brothers or sons of men with prostate cancer who agreed to undergo PSA testing to fill out HRQOL questionnaires. The questionnaires were the RAND SF-36 (generic HRQOL) and State-Trait Anxiety Inventory (anxiety-specific). Participants completed the questionnaires at the time of screening, while waiting for the results, and after receiving normal results. Sociodemographic and HRQOL variables were entered into a logistic regression model to identify factors associated with the deterioration of HRQOL, defined as a decrease of at least one standard error of measurement. Only men with normal PSA results were considered.

Results. Among 334 candidates, 273 underwent PSA measurement and 220 candidates with a PSA of 4 ng/mL or less returned completed questionnaires. Of these, in 20% their anxiety moderately deteriorated and in 20% their HRQOL minimally deteriorated during the screening process. Factors associated with HRQOL deterioration included age between 50 and 60 years, having more than two relatives with prostate cancer, an anxious personality, a high level of education, and having no children presently living at home.

Conclusions. Screening with normal PSA results is accompanied by a minimally to moderate deterioration of HRQOL in some subjects. The identification of such individuals before screening provides opportunities to improve their HRQOL during the screening process. UROLOGY 59: 901-906, 2002. © 2002, Elsevier Science Inc.

Prostate cancer (CaP) is the second most common cause of male cancer death in the United States¹ and in many European countries.² Nevertheless, population-based CaP screening remains controversial.³ Screening is recommended in men with a family history of CaP who represent 5% to 20% of CaP cases.^{4,5}

Screening for cancer may cause anxiety.^{6,7} Anxiety is defined in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders as the appearance of clini-

cally significant emotional and behavioral symptoms in reaction to an identifiable psychosocial stress factor.⁸ Two components of anxiety are usually noted: state and trait. The first reflects an individual's current emotional state and the second his durable disposition. The effects of screening may be divided into stages. First, there is an initial effect induced by entering the process, but it is almost impossible to measure without an independent prior assessment.^{7,9-11} Second, there is an effect linked to the screening act, in our case a blood test. Third, there is some stress while waiting for the test results. Finally, there is an effect of the announcement of the results of the PSA measurement itself. The research of Gustafsson *et al.*⁶ focusing on cortisol levels during the screening process revealed variations with the passage of time. The changes observed may depend on both the screening act and other factors inherent to the individual and his family.

Few investigators have examined the effects of CaP screening on the men's health-related quality

From the Department of Urology, CHU Nancy-Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy; School of Public Health, Faculty of Medicine, Vandoeuvre-les-Nancy; Department of Urology, CHU Cavale Blanche, Brest; Centre de Recherche pour les Pathologies Prostatiques, Paris VII University, Genopole, Evry; Department of Urology, CHU St Louis Paris, Paris, France; and Departments of Urology and Health Services, University of California, Los Angeles, School of Medicine, Los Angeles, California

Reprint requests: Luc Cormier, M.D., Service d'Urologie, CHU Nancy-Brabois, Allée du Morvan, Vandoeuvre-les-Nancy 54511, France

Submitted: October 24, 2001, accepted (with revisions): January 23, 2002

of life and anxiety and to our knowledge none have studied at-risk families.¹² In these families that have already experienced cancer, screening more strongly affects men's HRQOL and anxiety than in men in the general population. In most cases, screening reveals normal results and the men will have satisfaction with such results; however, they will also experience stress induced by the screening stages. Preventative help could be given to men who may experience alterations in their HRQOL and anxiety if it were possible to identify the factors associated with such reactions. Our study had two aims, first to describe the changes in anxiety and HRQOL during the course of the screening process and at the announcement of normal results, and second to identify the distinct characteristics of subjects with altered HRQOL and an increased anxiety level.

MATERIAL AND METHODS

SUBJECTS

Our study focused on the first year of a 3-year annual screening project that included first-degree relatives of consecutive patients with CaP (probands) examined at three University Hospitals in France who had participated in a previous genetic study.¹³

The potential screening candidates included 441 men aged 40 through 70 years who were brothers or sons of a proband. Candidates who had had a CaP screening procedure carried out within the previous 6 months were excluded. The probands who refused to allow their illness to be made known to their families were excluded, leaving a total of 375 candidates who were contacted.

OUTCOME MEASURES

HRQOL was measured with the RAND SF-36, a generic questionnaire validated in the general population.^{14,15} The feeling of anxiety caused by screening was evaluated with an anxiety-targeted psychological questionnaire, the State-Trait Anxiety Inventory (STAI).¹⁶ The SF-36 and the STAI are written, self-administered questionnaires previously validated in French.^{9,17}

The SF-36 is an internationally validated questionnaire. It consists of 36 questions that evaluate eight discrete dimensions: physical functioning, social functioning, bodily pain, general health perceptions, vitality, role limitations due to emotional problems (role-emotional), role limitations due to physical health problems (role-physical), and mental health. Scores range from 0 (poorest health status) to 100 (best health status).

The STAI questionnaire consists of 40 items divided into two parts, one measuring state anxiety (20 questions) and the other, trait anxiety (20 questions). This tool is used in psychological research, particularly in assessing the adjustment to stress-inducing medical situations. The scores for each dimension (trait or state) range from 20 (least anxiety) to 80 (the most). To simplify the interpretation of our results, both STAI scores underwent linear conversion to a scale from 0 (poorest status) to 100 (best status).

Items with missing answers were handled according to the questionnaires' recommendations.

The independent factors under study were the STAI trait and the following characteristics as reported by the candidates: age, marital status, number of children, number of chil-

dren presently living at home, educational level, employment status, comorbidity, previous medical history, previous CaP screening, any prostate-related disease (excluding cancer), number of relatives eligible for screening, number of relatives with CaP, and length of time between PSA assessment and PSA results.

DATA COLLECTION

The screening process consisted of performing a PSA measurement (Hybritech); all measurements were carried out in the same laboratory. If the PSA was 4 ng/mL or lower, the candidates were followed up and screened annually for 3 years. If the PSA was greater than 4 ng/mL, a urologic examination with the doctor of the candidate's choice was scheduled to carry out echo-guided transrectal biopsies.

Candidates were telephoned and, on verbal agreement, were sent an explanatory letter along with a written consent form, a prescription for the PSA test, and the first questionnaire (including sociodemographic and health variables, STAI-Trait, STAI-State, and SF-36). A second telephone conversation ensured that the candidates underwent PSA testing. Next, the candidates were sent the second questionnaire (STAI-State and SF-36), which had to be completed and returned before the PSA results were released. The results of the PSA test and the third questionnaire (STAI-State and SF-36) were then sent. Subjects were again telephoned for any delay of more than 2 weeks. The Ethics Committee of Brest, France approved the research protocol.

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics are presented. Linear and quadratic changes in HRQOL and anxiety level with time are described using variance-covariance analysis for repeated measures.

The characteristics of the subjects who reported HRQOL deterioration during the screening process were identified. The screening process was divided into two periods: that between the time the PSA was taken and the time the results were known ("waiting for the results" period), and that after the subject had received the results ("normal results announcement" period). For each period and dependent variables (general health perceptions, vitality, role limitations due to emotional problems, mental health, social function, and STAI-State anxiety), subjects were dichotomized into those who worsened and those who did not. Deterioration was defined for each candidate as a decrease of 1 or more standard error of measurement (SEM)— $SEM = SD\sqrt{(1 - r)}$, with $r =$ Cronbach's alpha.¹⁸ The factors associated with 1 SEM HRQOL and/or STAI-State anxiety deterioration were tested with Pearson's chi-square test or analysis of variance. Then, in a multivariate analysis, the data were fit to a logistic regression model.¹⁹ Independent variables included clinically relevant domains, those found in previous studies to be predictive, those significant in the univariate analysis, and the STAI-Trait anxiety. The SF-36 mental dimensions and the STAI-State anxiety results were entered in the model as dependent variables, with the exception of the role limitations due to emotional problems dimension because not enough candidates had deteriorated in this dimension. Forward and backward stepwise techniques were used to ensure the stability of the resulting models.²⁰ Logistic regression results are presented in the form of odds ratios with 95% confidence intervals. The data were analyzed using BMDP and Statistical Analysis System statistical software.

RESULTS

Of the 441 eligible candidates, 66 were not telephoned (probands did not want to participate) and

41 refused to participate for personal reasons. Among the remaining 334, 52 did not complete the first survey and 29 did not complete the second survey, essentially because they were not within the time limit. Of the 334 candidates who agreed to participate, 273 underwent the PSA testing. Of the 273, 15 (5.5%) had a PSA level greater than 4 ng/mL. Of these 15 men, 5 refused biopsy, 5 had CaP on biopsy (2%), and 5 had benign biopsies. Finally, 220 men completed all the surveys and underwent a PSA test with normal results.

The average duration of the screening process was 35 days (SD 13.3, range 13 to 104). The mean interval between the PSA test and the announcement of the results was 15.6 days (SD 6.7, range 2 to 42).

The subjects' sociodemographic and medical characteristics are shown in Table I. Table II demonstrates a progressive improvement (linear trend) in the average scores in two HRQOL dimensions (mental health [$P = 0.0003$] and vitality [$P = 0.001$]) during the two screening periods and a quadratic improvement in two dimensions (role-emotional [$P = 0.02$] and STAI-State [$P = 0.03$]).

Table III shows the proportion of subjects worsening (subjects with declines exceeding 1 or 2 SEM) in the selected dimensions of SF-36 and STAI-State anxiety during the waiting for results period and during the normal results announcement period.

The multivariate analysis results are presented Table IV. The following subject-specific variables were not retained in any model: marital status, having children, employment status, having comorbidities, previous medical history, previous CaP screening, any prostate-related disease, and a delay between the first assessment and the PSA results.

COMMENT

Subjects' global evolution during CaP screening tends toward a progressive improvement in two mental dimensions, vitality and mental health, a finding consistent with previous studies,²¹ even in men from at-risk families.²² However, global assessments of the impact of screening may mask diversity among the responses, as illustrated by the proportion of subjects worsening during the screening process.⁷ No independent standard exists to identify what constitutes a clinically meaningful change during screening. We chose a 1 SEM change (statistical standard) as minimally clinically important, because it appeared to be invariant to population characteristics and applicable to the design of our study.^{23,24} Other studies have illustrated the importance of measuring the proportion of candidates showing a worsening during at least one of the periods.⁷ The deterioration that oc-

TABLE I. Demographic and medical characteristics

Characteristics	n* (%)
Age*	
Mean (SD) (yr)	52 (8.3)
40-49 yr	115 (52)
50-59 yr	61 (28)
60-70 yr	44 (20)
Family structure	
Married	189 (86)
Number of children	
0	24 (11)
1	33 (15)
>1	163 (74)
Number of children at home	
0	106 (48)
≥1	114 (52)
Education, some college	
No	141 (64)
Yes	79 (36)
Employment status	
Working	175 (80)
Retired	43 (20)
Medical characteristics	
Any declared previous medical history	81 (37)
Any current declared illness by the candidate	75 (34)
PSA (ng/mL), mean (SD)	1.25 (0.8)
Previous prostate screening	44 (20)
Declared prostate-related disease (excluding cancer)	13 (6)
Family history	
Number of relatives with prostate cancer	
1	115 (52)
2	69 (32)
>2	36 (16)
Number of relatives eligible for screening	
1	50 (23)
2	49 (22)
>2	121 (55)
STAI-Trait anxiety, mean (SD)	73 (15)

KEY: PSA = prostate-specific antigen; STAI = State-Trait Anxiety Inventory.

curred, even after normal test results (PSA 4 ng/mL or less) suggests that such results may not be sufficient to relieve anxiety. When normal results are announced, the feeling of anxiety may be accompanied by either denial or a fear of positive results at the next checkup. Another explanation is perhaps that the HRQOL assessment was too close to the result announcement. An interesting finding is that some HRQOL changes during screening are quadratic with a nadir. In other words, these dimensions have curves that look like a parabola with a lowest point. This nadir in our case was synonymous with the deterioration of STAI-State anxiety and role-emotional while waiting for the results. That the deterioration in the role-emotional and STAI-Trait anxiety was minor may be a

TABLE II. Health-related quality-of-life scores* at each assessment during the screening process

	Waiting for Results Period		Negative Result Announcement Period		P Value [†]	P Value [‡]
	Time 1	Time 2	Time 3			
SF-36						
Physical functioning	89 (19)	89 (19)	90 (18)		0.2	0.6
Role-physical	88 (27)	85 (31)	87 (28)		0.5	0.1
Bodily pain	74 (23)	73 (23)	74 (22)		0.9	0.5
General health	69 (19)	70 (18)	71 (17)		0.08	0.6
Vitality	65 (18)	67 (18)	68 (17)		0.001 [§]	0.8
Social functioning	85 (21)	84 (22)	86 (19)		0.6	0.1
Role-emotional	87 (28)	85 (31)	90 (25)		0.1	0.02 [§]
Mental Health	73 (18)	74 (17)	76 (15)		0.0003 [§]	0.9
STAI-State	79 (17)	79 (18)	81 (17)		0.05	0.03 [§]

KEY: STAI = State-Trait Anxiety Inventory.

Data presented as the mean, with the SD in parentheses.

* All dimensions scores are standardized from 0 (poorest health) to 100 (best health).

[†] Linear time effect.

[‡] Quadratic time effect.

[§] Statistically significant difference.

TABLE III. Candidates with a QOL deterioration in at least one SF-36 dimension of STAI-State anxiety during the screening process

Deterioration Cutoff	Waiting for Results Period		Negative Result Announcement Period	
	1 SEM	2 SEM	1 SEM	2 SEM
General health perceptions	19	5	14	1
Vitality	18	4	19	9
Social functioning	22	10	17	7
Role limitations due to emotional problems	10	5	5	5
Mental health	19	5	14	6
STAI-State anxiety	28	21	20	13
Subjects with a deterioration in at least one dimension of HRQOL	54	34	52	26
Subjects with a deterioration in all dimensions of HRQOL	1.4	0	0.5	0.5

KEY: QOL = quality of life; SEM = standard error of measurement; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; HRQOL = health-related QOL.

QOL deterioration is defined as a change of a domain score ≥ 1 SEM or ≥ 2 SEM; SEM = $\sigma \sqrt{1 - r_{xx}}$, where r_{xx} = reliability = Cronbach's alpha.

result of the instruments' lack of sensitivity to change.²¹

Several associated factors are linked with HRQOL deterioration. The high baseline scores may be an expression of regression to the mean.²⁵ This phenomenon most commonly occurs in studies in which subjects are selected because they have extreme values of a variable.²⁶ In our study, deterioration included this kind of people; those with high initial scores may tend to have lower scores on a second measure. The number of relatives with CaP and the number of relatives who are candidates for screening are important associated factors and must be compared with the results of Bratt *et*

al.,²⁷ who found that the degree of worry (Impact of Event Scale) about inheriting CaP correlated with the number of family members diagnosed or deceased from CaP. Another factor (having no child living at home) underscores the role of family in screening behavior.²⁸

Several limitations in the ability to generalize our data should be noted. First, regarding the exclusion criteria, among the 441 eligible candidates who returned at least one questionnaire, 220 (50%) completed the study. Subjects not retained were those who did not follow the directions regarding the chronologic order of filling out the questionnaires even after several reminders. These

TABLE IV. Factors associated with an anxiety and quality of life worsening during waiting for results and negative result announcement periods

Period	General Health Perceptions	Vitality	Mental Health	Social Functioning	STAI-State Anxiety
Waiting for results (n)					
Relatives with prostate cancer					
1	1	1	1	1	1
2	1 (0.4-2.4)	1 (0.4-2.7)	1.6 (0.7-3.9)	1.2 (0.5-2.5)	1.1 (0.5-2.3)
>2	4.2 (1.6-11.1)	2.2 (0.6-8.5)	1.9 (0.5-6.9)	1.4 (0.4-4.7)	2.5 (0.8-7.3)
Age (yr)					
40-49	1	1	1	1	1
50-59	4.3 (1.8-10.2)	1.8 (0.7-5.1)	2.2 (0.8-6)	1.4 (0.5-3.6)	1.5 (0.6-3.5)
60-70	1.9 (0.6-5.8)	1.5 (0.3-7.6)	2.5 (0.6-11.1)	4.2 (1-17.5)	1.4 (0.3-5.9)
Center					
1	1	1	1	1	1
2	1.1 (0.4-3)	2.9 (1.3-6.6)	2 (0.8-4.9)	1.4 (0.6-3.2)	1.2 (0.5-2.6)
3	2 (0.6-6.7)	1 (0.3-2.5)	1 (0.3-2.9)	3.2 (1.5-7.1)	0.8 (0.3-2)
Negative results announcement					
Previous score in the dimension (> median)					
STAI-Trait anxiety (\leq median)	2.7 (1.1-6.8)	2.2 (1-4.7)	3.6 (1.4-9.4)	1.3 (0.5-3.2)	3 (1.3-6.7)
Education level (some college)	1.7 (0.6-4.6)	1.6 (0.7-3.8)	1.2 (0.4-4.2)	1.8 (0.8-4.3)	2.5 (1.2-5.6)
Relatives who were candidates for screening (n)					
1	1	1	1	1	1
2	1.0 (0.2-4.4)	0.6 (0.1-2.6)	1.0 (0.2-5.5)	1.3 (0.4-4.8)	1 (0.3-3.6)
>2	1.7 (0.5-5.6)	2.8 (1-8)	3.6 (1-13.1)	1.7 (0.6-5.1)	1 (0.5-3.6)
Children living at home (no/yes)					
	0.6 (0.1-2.1)	1.5 (0.5-4.6)	3.2 (1.3-8.3)	1.5 (0.5-4.3)	2.9 (1.1-8.3)

Data presented as odds ratios, with the 95% confidence interval in parentheses.

figures are similar to those found in other longitudinal studies.²¹ Participants were younger ($P < 10^{-4}$), were more often sons ($P = 0.01$), and belonged more frequently to hereditary risk families ($P = 0.02$) than nonparticipants. Among participants, only SF-36 vitality was significantly lower in dropouts. This may limit the generalization of our results to the general population. Second, regarding the unknown baseline HRQOL, without data collection before the invitation for screening, it is impossible to know whether the baseline assessment of HRQOL or anxiety levels in this study were typical for the subjects or whether they were modified by the introduction of the screening program. Overall, our sample had a lower anxiety level. For example, in published values, men without stress had a STAI-State level of about 74 for those between 40 and 49 years old and of 76 for those between 50 and 69 years.⁹ Hence, the announcement of the screening program did not create measurable stress in most of the individuals in our sample. Third, one SEM may appear small to define a HRQOL deterioration. However, the questionnaires we used are not specific to the screening process and may lack sensitivity to change, as suggested by Essink-Bot *et al.*²¹ Furthermore, SEM is used to evaluate the significance of

clinical changes, not screening impact. Hence, it appears that the cutoff (1 SEM, 2 SEM, ...) remains a debatable point. Indeed, 1 SEM emphasizes the deterioration but takes into account that the questionnaires may have a low sensitivity to change. Conversely, when 2 SEM is chosen, the definition of deterioration is more strict and perhaps more reliable, but the sensitivity to change of the instruments is presumed to be high.

CONCLUSIONS

Moderate anxiety deterioration and minimal HRQOL deterioration occur in about 20% of the candidates during the CaP screening process. The factors associated with HRQOL deterioration included age between 50 and 60 years, having more than two relatives with CaP, an anxious personality, a high level of education, and no child presently living at home. The identification of factors associated with HRQOL deterioration provides opportunities for medical caregivers to help these candidates. Furthermore, the screening candidates who did not undergo the PSA screening test did not make their motives explicit; they may have avoided the test for fear of discovering occult CaP.²⁹ Imple-

menting strategies that decrease anxiety may improve the participation of these candidates.

ACKNOWLEDGMENT. To all the subjects and their families who were involved in this research; to F. Baschet-Mangin, I. Drelon-Cussenot, I. Lafourcade, M. P. Lim, and J. L'Her for their technical contribution; and to Pr. S. Briançon and Pr. A. Flieller for their advice throughout our research.

REFERENCES

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 51: 15–36, 2001.
2. Dijkman GA, and Debruyne FM: Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol* 30: 281–295, 1996.
3. Barry MJ: Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 344: 1373–1377, 2001.
4. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 150: 797–802, 1993.
5. Narod S, Dupont A, Cusan L, et al: The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nature Med* 1: 99–101, 1995.
6. Gustafsson O, Theorell T, Norming U, et al: Psychological reactions in men screened for prostate cancer. *Br J Urol* 75: 631–636, 1995.
7. Swanson V, McIntosh IB, Power KG, et al: The psychological effects of breast screening in terms of patients' perceived health anxieties. *Br J Clin Pract* 50: 129–135, 1996.
8. American Psychiatric Association: Adjustment disorders, in American Psychiatric Association (Ed): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994, pp 623–627.
9. Bruchon-Schweitzer M, and Paulhan I: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)—Forme Y French Version*. Paris, Editions du Centre de Psychologie Appliquée, 1993, vol 1.
10. Spiegel D: Health caring: psychosocial support for patients with cancer. *Cancer* 15: 1453–1457, 1994.
11. Croyle RT, Smith KR, Botkin JR, et al: Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol* 16: 63–72, 1997.
12. Litwin MS, and Reid K: Quality of life and health behavior in prostate cancer screening populations, in Thompson IM, Resnick MI, Klein EA (Eds): *Prostate Cancer Screening*. Totowa, NJ, Humana Press, 2001, pp 187–208.
13. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, et al: Predisposing gene for early onset prostate cancer localised on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 62: 1416–1424, 1998.
14. McHorney CA, Ware JE, and Raczek AE: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): II. psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 31: 247–263, 1993.
15. Bouchet C, Guillemin F, Paul-Dauphin A, et al: Selection of quality-of-life measures for a prevention trial: a psychometric analysis. *Control Clin Trials* 21: 30–43, 2000.
16. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, et al: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, Consulting Psychologists Press, 1983.
17. Lepage A, Ecosse E, Verdier A, et al: The French SF-36 health survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 51: 1013–1023, 1998.
18. Wyrwich KW, Tierney WM, and Wolinsky FD: Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health related quality of life. *J Clin Epidemiol* 52: 861–873, 1999.
19. Armitage P, and Berry G: *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford, Blackwell Scientific, 1994.
20. Hauck WW, and Mücke R: A proposal for examining and reporting stepwise regressions. *Stat Med* 10: 711–715, 1991.
21. Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs JGT, et al: Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. *J Natl Cancer Inst* 90: 925–931, 1998.
22. Taylor KL, DiPlacido J, Redd WH, et al: Demographics, family histories, and psychological characteristics of prostate carcinoma screening participants. *Cancer* 85: 1305–1312, 1999.
23. Wyrwich KW, Nienaber NA, Tierney WM, et al: Linking clinical relevance and statistical significance in evaluating intra-individual changes in health-related quality of life. *Med Care* 37: 469–478, 1999.
24. Guyatt GH: Making sense of quality-of-life data. *Med Care* 38(9 suppl II): II-175–II-179, 2000.
25. Yudkin PL, and Stratton IM: How to deal with regression to the mean in intervention studies. *Lancet* 347: 241–243, 1996.
26. Fitzmaurice G: Regression to the mean. *Nutrition* 16: 81–82, 2000.
27. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, et al: Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. *Eur J Cancer* 36: 235–241, 2000.
28. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, et al: Sons of men with prostate cancer: their attitudes regarding possible inheritance of prostate cancer, screening, and genetic testing. *Urology* 50: 360–365, 1997.
29. Lerman C, Daly M, Sands C, et al: Mammography adherence and psychological distress among women at risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 1074–1080, 1993.

3) Préoccupation et attitude des hommes appartenant à des familles à risque vis à vis de la prédisposition génétique et les tests génétiques.

3.1) Résumé quatrième article "Worry and attitude of men in at risk families for prostate cancer about genetic susceptibility and genetic testing."

Introduction. L'objectif de cette étude était de mesurer la préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique et préciser l'attitude des hommes avec une histoire familiale de cancer de la prostate vis à vis des tests génétiques.

Matériel et méthodes. Trois cent soixante quinze apparentés au premier degré d'hommes atteints d'un cancer de la prostate ont été invité à remplir un questionnaire sur le problème de la préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique et l'intérêt envers les tests génétiques lors d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA.

Résultats. Parmi les 375 candidats contactés, 277 ont rempli le questionnaire et ont eu un dosage du PSA. Soixante quatre pour cent étaient peu ou pas préoccupés par le problème de la prédisposition génétique tandis que les autres étaient très ou énormément préoccupés. Les candidats les plus préoccupés étaient ceux avec une anxiété chronique (ou durable, constitutionnelle) élevée, ceux ayant déjà eu un dépistage et les hommes ayant des fils. Quatre vingt dix huit pour cent des hommes exprimèrent leur intérêt vis à vis des tests génétiques. Les candidats les plus motivés pour avoir le test étaient ceux avec plusieurs apparentés atteints d'un cancer de la prostate.

Conclusions. Le niveau de préoccupation vis à vis de la prédisposition génétique était bas, par contre le niveau d'intérêt envers les tests génétiques était réel. Cet intérêt augmentait avec le nombre d'apparentés aux premiers degrés atteints d'un cancer de la prostate.

Worry and Attitude of Men in At-Risk Families for Prostate Cancer About Genetic Susceptibility and Genetic Testing

Luc Cormier,^{1,2*} Antoine Valéri,^{3,4} Rahmene Azzouzi,^{1,4} Georges Fournier,³
Olivier Cussenot,^{4,5} Philippe Berthon,⁴ Francis Guillemin,²
and Philippe Mangin¹

¹Department of Urology, CHU Nancy-Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, France

²School of Public Health, UPRES EA 1124, Faculty of Medicine, Vandoeuvre-les-Nancy, France

³Department of Urology, CHU Cavale Blanche, Brest, France

⁴Centre de Recherche pour les Pathologies Prostatiques (CeRePP), UPRES EA 3104, Université de Paris VII, Genopole,
Rue Pierre Fontaine, Evry, France

⁵Department of Urology, CHU St. Louis Paris, Paris, France

BACKGROUND. The aim of this study was to evaluate worry about genetic susceptibility and the attitude of men with family history of prostate cancer (CaP) toward genetic testing.

METHODS. Three hundred seventy-five eligible first-degree relatives (FDR) of men with CaP, were asked to participate in a screening and to fill out a survey covering the worry about genetic susceptibility and interest in genetic testing.

RESULTS. Of the 375 candidates contacted, 277 completed the survey, and had undergone PSA measurement. Sixty-four percent worried a little or not at all about inherited predisposition to CaP, while the remainder worried a lot or extremely. The candidates who worried a lot or extremely were men with high levels of durable anxiety disposition (STAI trait), who had undergone a previous screening procedure and men with sons. Ninety-eight percent of men expressed their interest in undergoing genetic testing. The most motivated candidates to have the test done were men with several relatives with CaP.

CONCLUSIONS. The level of worry about genetic susceptibility was low and there was a concrete interest in genetic testing in FDR of men with CaP. This interest increased with the number of CaP in the family. *Prostate* 51: 276–285, 2002. © 2002 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: genetic predisposition to disease; prostate cancer; genetic screening; attitude

INTRODUCTION

Prostate cancer (CaP) is the most common cancer among males [1] and about 25% of cases display familial aggregation [2] (two or more cases of prostate cancer in the family). According to segregation analysis, 5–10% of all cases of prostate cancer could result from genetic susceptibility [2]. Even after normal screening results, many men with a family history of prostate cancer want information about their risk of developing the cancer. One way to evaluate the risk of prostate cancer is a pedigree study of the

family, which allows a classification with different risk levels. The families are classified into familial forms (at least two cases of prostate cancer in the family) and sporadic forms (only one case of prostate cancer). The

*Correspondence to: Luc Cormier, MD, Service d'Urologie, CHU Nancy-Brabois, Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre les Nancy, France. E-mail: l.cormier@chu-nancy.fr

Received 22 October 2001; Accepted 1 February 2002

Published online 26 April 2002 in Wiley InterScience

(www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/pros.10092.

familial forms are divided into two subgroups. The first, "familial with hereditary criteria" [3], contains families with at least three affected first or second-degree relatives (maternal or paternal) or those with two cases occurring before the age of 55. The second subgroup, "familial without obvious hereditary criteria," consists of families with only two cases of prostate cancer of which at least one case of prostate cancer was diagnosed after the age of 55. According to epidemiological studies, the relative risk for a first-degree varies from 1.6 to 11 depending on the number, relationship, and age of the affected family member at diagnosis of prostate cancer. In hereditary prostate cancer families, the risk of prostate cancer for a first-degree relative ranges from 63 to 88% during his life time when he inherited the genetic anomaly, according to the penetrance of the disease [4-6]. The other more effective method to precisely assess the risk of prostate cancer in these families is to perform genetic testing. To date, six susceptibility loci have been mapped using linkage analysis: HPC1 (1q 24-25), HPCX (Xq 27-28), CAPB (1p 36), HPC20 (20q13), HPC2/ELAC2 (17p) in American and Swedish families [7-11], PCaP for studying French and German kindred, which we localized on 1q 42.2-43 [12]. Of these, HPC2/ELAC2 (17p) has been cloned and identified, and mutations have been described in prostate cancer patients. Genetic testing is now available for those loci, directly through the search of HPC2/ELAC2 mutations, or indirectly through genetic linkage analysis for the five other loci (when the family is large enough and DNA samples are available for several affected men).

The questions that urologists, geneticists, and oncologists would like to answer is "what is the worry about prostate cancer genetic susceptibility?" and "what would be the attitude toward genetic testing of first-degree relatives of men with prostate cancer?" Only a few studies have evaluated this question [13-15]. And only two, by the same author O. Bratt [13,16], focused on men with a family history of prostate cancer. On the other hand, while many studies [17-19] concerning colon cancer and ovarian and breast cancer in women have been performed, comparison with prostate cancer is difficult. All of these previous studies showed the importance of the link between subjects' worry about genetic susceptibility and their level of anxiety and depression. Moreover, these studies underlined the subjects' interest in genetic testing. One suitable period for subjects to speak about their worry and their interest toward genetic testing is during the screening process for prostate cancer. To our knowledge, no evaluations of these problems have been performed during any screening process for men in at-risk families.

The aim of this study was to investigate the worry about genetic susceptibility and attitudes toward a future predictive genetic testing for prostate cancer susceptibility in first-degree relatives of men with prostate cancer.

MATERIALS AND METHODS

Study Group

Our study focused on the first wave of a 3-year screening project (by PSA testing) which included first degree relatives of consecutive patients suffering from histologically proven prostate cancer (probands) treated in three University Hospitals in France from July 1994 to June 1997. A genealogical analysis was carried out on 691 of these probands' families [12,20]. The families were classified into "familial" (two or more cases of prostate cancer) and "sporadic" (only one case of prostate cancer). Based on the informativity of the kindred, the sporadic families were further divided into two subgroups. Of these two subgroups, only informative sporadic cases were considered i.e., those families where the proband had at least two nonaffected brothers aged of 50 or older. So, the probands retained for the present study were men with a familial or an informative sporadic risk.

The eligible screening candidates included 441 men aged 40 through 70, who were brothers or sons of a proband. If the proband had one or several brothers suffering from prostate cancer, the screening process was also aimed at their sons, aged 40-70. The closest relative affected with prostate cancer was determined for each subject (brother or father). Candidates who had a prostate cancer screening procedure within the previous 6 months were excluded. The probands who refused to allow their illness to be disclosed to their families were excluded, leaving a total of 375 candidates who were contacted.

Outcome Measures

The general notion of worry about genetic susceptibility was assessed with two direct questions and one anxiety specific questionnaire.

The direct questions were (1) "Do you worry about the notion of inherited predisposition to prostate cancer (at-risk family) for yourself?" and (2) "Do you worry about the notion of inherited predisposition to prostate cancer (at-risk family) for your children?" The response scales for both questions were "not at all," "a little," "moderately," "a lot," and "extremely."

Anxiety is defined in the Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (DSM IV) [21] as the appearance of clinically significant emotional and behavioral symptoms in reaction to an identifiable

psychosocial stress factor. Two components of anxiety are usually noted: state and trait. The first reflects the individual's current emotional state and the second refers to relatively stable individual in anxiety proneness. In this study, we used the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), anxiety specific questionnaire to assess the possibly anxiety caused by the worry about genetic susceptibility. The STAI [22] is a written self-administered anxiety-targeted psychological questionnaire. It has been previously validated in French [23]. The STAI questionnaire consists of 40 items divided over two parts, State anxiety (20 questions), and the other, Trait anxiety (20 questions). This tool is used in psychological research, particularly in assessing the adjustment to stress-inducing medical situations. The two scales have identical scoring. Scores for each dimension (Trait or State) are obtained by adding the 20 items. The scores range from 20 to 80, 20 being the least anxiety and 80 the most. In order to simplify interpretation of our results, both STAI scores have undergone linear conversion to a scale from 0 to 100, with 0 for "poorest status" or high anxiety and 100 for "best status" or low anxiety. Items with missing answers were handled according to authors' recommendations [22]. A scale score was calculated without the missing data if a respondent omitted only one or two items in either scale.

Interest in Genetic Testing

Another area explored was the attitude of the subjects toward genetic testing if it was available. We asked participants to complete the statement, "If an easy genetic test could allow you to know if you have a genetically transmissible anomaly which facilitates prostate cancer" with one of three possible choices "you do not want to take the test," "you would take the test if someone suggested it to you" or "you absolutely want to take the test."

Sociodemographic, Health Characteristics, and Importance of Screening

The following sociodemographic and health characteristics were recorded for each subject: age, marital status, number and gender of offspring, education, employment status, medical history and current diseases, previous prostate cancer screening, any prostate-related disease (Benign Prostatic Hyperplasia or prostatitis), family history of prostate cancer, status of the closest relative (father or brother) with prostate cancer, number of relatives with prostate cancer, and number of nonaffected relatives eligible for screening. We used the STAI Trait Anxiety as to reflect the man's anxiety durable.

One secondary objective of this study was to understand better the link between the worry about genetic susceptibility and the importance candidates attach to the screening. To assess the importance of the screening for the subjects, we asked them to complete the statement "For you, the screening that has been proposed, is an important event of your life" with "not at all," "a little," "moderately," or "a lot."

Procedure

The screening process consisted of performing a PSA measurement with testing set Kryptor-total PSA set lab. Brahms Diagnostica GmbH. All measurements were carried out in the same laboratory. If the PSA was lower than or equal to 4 ng/ml, the candidates were followed and screened annually for 3 years. If the PSA was above 4 ng/ml, a urological examination was scheduled with a doctor of the candidate's choice.

Candidates were contacted by phone, and upon verbal agreement were sent an explanatory letter along with a written consent form, a prescription for the PSA measurement, and a survey. The survey included the direct questions regarding worry about genetic susceptibility and attitude toward genetic testing, the sociodemographic and health questions, and the STAI to be completed before PSA measurement and returned together with a signed consent form. The Ethics Committee of Brest, France approved the research protocol.

Statistical Methods

Men who stated that they worried for themselves or for their children a lot or extremely were considered to be cases. All others were classified as controls. A univariate analysis of subjects' characteristics and the two aspects of anxiety (STAI State and Trait) was performed with Pearson χ^2 test to compare the cases and the controls. An ANOVA procedure was used for continuous characteristics. Several variables were split into two or three class variables: sons or daughters (have vs. do not have), education (school only vs. some college or more), activity (at least part-time vs. no working activity), current disease and previous disease (none vs. at least one respectively), number of relatives eligible for screening and number of relatives with prostate cancer (1, 2, more than 2).

Using the results of the univariate analysis ($P \leq 0.2$) and clinical relevance of each variable, we constructed logistic regression models [24]. The model improvement χ^2 test was conducted according to maximum likelihood to generate the final model. Logistic regression results are presented as OR with 95% CI. Type I error was fixed at 5%.

The same procedure for univariate and multivariate analysis was used with the variable entitled "interest in genetic testing." Here, cases were men who absolutely wanted genetic testing and controls were men who accepted to have the test done if someone suggested it to them.

To assess the agreement between the worry about genetic susceptibility and the importance candidates attach to the screening, we used Kappa coefficient [24]. All statistics were performed with SAS[®] 6.12 statistical software [25].

RESULTS

Of the 375 contacted candidates, 281 (75%) had undergone the PSA measurement, 289 (77%) completed the questionnaire, and 277 (74%) did both. The characteristics of the subjects are presented in Table I.

Worry About Genetic Susceptibility

One hundred seventy-four subjects (64%) worried a little or not at all and 97 (36%) worried moderately to

TABLE I. Family, Socioprofessional, and Medical Characteristics of the Candidates

Characteristics		n (%)
Age (mean \pm SD)		52.0 \pm 8.2
	40-49	133 (48)
	50-59	87 (31)
	60-70	57 (21)
Family structure	Married	234 (84)
	Number of children	
	0	29 (11)
	1	36 (13)
	> 1	210 (76)
Education some college	No	154 (56)
	Yes	119 (44)
Activity	Working	220 (80)
	Retired	55 (20)
Medical characteristics	Declared previous medical history	100 (36)
	Current declared illness by the candidate	97 (35)
	PSA μ g/L (mean \pm SD)	1.56 \pm 1.95
	Previous prostate screening	57 (21)
	Declared prostate-related disease (BPH or prostatitis)	18 (07)
Family medical history	Number of relatives with prostate cancer	
	1	124 (45)
	2	90 (32)
	> 2	63 (23)
	Number of relatives candidate to be screened	
	1	60 (22)
	2	70 (25)
	>2	147 (53)
	Status of the closest relative with prostate cancer	
	Father	180 (65)
	Brother	97 (35)
Family genetic status	Sporadic families	124 (45)
	Familial nonhereditary families	90 (32)
	Familial hereditary families	63 (23)
STAI state anxiety (mean \pm SD)		78 \pm 17
STAI trait anxiety (mean \pm SD)		72 \pm 15

BPH, Benign Prostatic Hyperplasia.

TABLE II. Worry About a Genetic Susceptibility

	Not at all	A little	Moderately	A lot	Extremely
Do you worry about inherited predisposition to prostate cancer for yourself?	57 (21)	117 (43)	70 (26)	20 (7)	7 (3)
Do you worry about inherited predisposition to prostate cancer for your children?	84 (32)	77 (29)	46 (17)	32 (12)	17 (6)

Values in parentheses denote row percentages.

Extremely about their own inherited predisposition to prostate cancer. In response to the question focused on worry about inherited predisposition to prostate cancer for their children, 161 subjects (61%) worried a little or not at all while 95 (39%) worried moderately or extremely (see Table II). The characteristics of the subjects are presented according to their worry level about genetic susceptibility in Tables III and IV. In the univariate analysis, three subjects' characteristics were significantly associated with a higher level of worry: men with sons worried more than those without, men who had undergone screening in the past worried more than those who had not, and men with higher anxiety as defined by a low STAI trait anxiety score worried more than men with lower anxiety. In the multivariate analysis, men with sons were twice as likely to worry about their own genetic susceptibility as those without (OR 2.1, 95% CI 1.1–3.8), men who had undergone a previous prostate cancer screening were twice as likely to worry as those who had not (OR 1.5, 95% CI 1–3.7), and men with high durable anxiety disposition (defined by STAI Trait anxiety under the median) were also twice as likely to worry as men with low anxiety (OR 2, 95% CI 1.1–3.4). Concerning the question of worry about genetic susceptibility for their children, men with high durable anxiety disposition were 2.4 times as likely to worry as men with low anxiety (OR 2.4, 95% CI 1.4–4).

An additional finding was the relation between the worry about genetic susceptibility and the importance ascribed by candidates to the screening. This is presented in Table V. The low Kappa 0.24 and 0.27 showed that about 30% of the men who worried a little or not at all considered the screening to be important while about 10% who worried a lot did not consider the screening to be important.

Attitudes Toward Genetic Testing

In answer to the question "If an easy genetic test could allow you to know if you have a genetically transmissible anomaly which facilitates prostate can-

cer?" only 5 (2%) did not want to have the test done. One hundred sixty-seven (62%) agreed to have it done if someone suggested it to them and 96 (36%) absolutely wanted to have it done. In the univariate analysis, the candidates who absolutely wanted to have the test done were sons of men with prostate cancer ($P=0.05$), men with several relatives with prostate cancer ($P=0.02$), and men with daughter(s) ($P=0.01$). In the multivariate analysis, men with two or more relatives with prostate cancer were 2.4 times as likely to absolutely want the test done as men with only one affected relative (OR 2.4, 95% CI 1.2–4.8), and men with daughters were twice as likely to absolutely want it done as men without daughter (OR 2.1, 95% CI 1.2–4.1).

DISCUSSION

In this study, the largest performed until now in high-risk families, we found that worry about genetic susceptibility was low and that the high majority of relatives would like to benefit from genetic testing. Indeed most of men (over 60%) claimed to worry a little or not at all about genetic susceptibility. This result is relatively close to what observed Bratt et al., where 73% of men worried slightly or never whereas 27% worried very or fairly much [13]. However this latter study concerned a very selected population, i.e., families with at least three cases of prostate cancer, displaying obvious hereditary patterns, which is different from our study group as subjects with only one or two cases of prostate cancer in the family were also included. Including individuals with only one or two cases of prostate cancer in the family appears, therefore, as a complement of previous studies [13]. Moreover, the proportion of young subjects (40–49 year-old) was 133/277 (48%) which is higher than in previous studies (35% in Bratt's study [13]). This may be of high interest as prostate cancer screening in high-risk families is recommended, since 40 years of age and that genetic testing could be particularly relevant in such relatives. As a matter of fact, prostate cancer screening could be not necessary until 50 years if

TABLE III. Characteristics of the Subjects and Genetic Susceptibility Worry for Themselves

Do you worry about the notion of inherited predisposition to prostate cancer for yourself?		Not at all and a little	Moderately, a lot, and extremely	P
		Mean \pm SD	Mean \pm SD	
		(%)	(%)	
Age		52 \pm 9	52 \pm 8	0.7 ^a
Married	Yes	83	89	0.2
	No	17	11	
Sons	Yes	64	79	0.008
	No	36	21	
Daughter	Yes	68	74	0.3
	No	32	26	
Education	\leq 12 years	56	56	1
	> 12 years	44	44	
Activity	Working	80	82	0.6
	Retired	20	18	
Status of the closest relative with prostate cancer	Father	65	67	0.8
	Brother	35	33	
Number of relatives with prostate cancer	1	47	39	
	2	33	33	
	> 2	20	28	
Number of relatives candidate to be screened	1	23	19	0.1
	2	29	20	
	> 2	48	61	
Previous medical history	Yes	61	69	0.2
	No	39	31	
Current disease	Yes	66	66	0.9
	No	34	34	
Prostate-related disease (BPH or prostatitis)	Yes	5	10	0.07
	No	95	90	
Previous screening	Yes	16	29	0.009
	No	84	71	
STAI state anxiety		Mean \pm SD 79 \pm 17	Mean \pm SD 75 \pm 17	0.06 ^a
STAI trait anxiety		74 \pm 15	69 \pm 15	0.00 ^a

^aP ANOVA test.

P Chi-square statistic.

BPH, Benign Prostatic Hyperplasia.

genetic testing does not conclude to inherited risk. Studying young individuals about worry and genetic testing appears, therefore, an important issue to assess. Another approach to the worry about genetic susceptibility was the anxiety measure. The average level of STAI State anxiety in our study was a value relating to a nonstressful situation [22], consequently the worry about genetic susceptibility does not seem to be a high stress factor.

Two subject characteristics associated with a higher worry level, durable anxiety disposition [13] and

"have son(s)" [16] have been previously cited in literature. "Have son(s)" as an associated factor of worry about genetic susceptibility needs other studies to better understand the link between men's behavior and the fact that the prostate is a male sexual organ.

In this study, PSA testing was systematically administered after the completion of the questionnaire. An important objective was to evaluate the precise relation between the importance of the screening and the level of worry about genetic susceptibility for the candidates. Men who found the screening

TABLE IV. Characteristics of the Subjects and Genetic Susceptibility Worry for Their Children

Do you worry about the notion of inherited predisposition to prostate cancer for your children?		Not at all and a little	Moderately, a lot, and extremely	P
		Mean \pm SD (%)	Mean \pm SD (%)	
Age (mean \pm SD)		52 \pm 8	52 \pm 8	0.7 ^a
Married	Yes	89	84	0.3
	No	11	16	
Sons	Yes	67	78	0.05
	No	33	22	
Daughter	Yes	74	70	0.5
	No	26	30	
Education	\leq 12 years	53	60	0.3
	> 12 years	47	40	
Activity	Working	81	81	0.9
	Retired	19	19	
Status of the closest relative with prostate cancer	Father	66	65	0.8
	Brother	34	35	0.3
Number of relatives with prostate cancer	1	47	39	
	2	29	37	
	> 2	24	24	
Number of relatives candidate to be screened	1	23	21	0.8
	2	25	23	
	> 2	52	56	
Previous medical history	Yes	35	40	0.4
	No	65	60	
Current disease	Yes	34	35	0.8
	No	66	65	
Prostate-related disease (BPH or prostatitis)	Yes	7	7	1
	No	93	93	0.2
Previous screening	Yes	19	25	
	No	81	75	
STAI state anxiety		Mean \pm SD 81 \pm 16	Mean \pm SD 75 \pm 18	0.009 ^b
STAI trait anxiety		75 \pm 15	69 \pm 15	0.003

^aP ANOVA test.

^bP Chi-square statistic.

BPH, Benign Prostatic Hyperplasia.

important worried more about genetic susceptibility than those who did not find it important. On the other hand, the poor agreement points to the fact that for young men in at-risk families, the worry about genetic susceptibility may not be connected to the importance of screening.

The interest of men in genetic investigations was high (98%) as in previous studies [13,26]. Moreover, the design of our study allowed us to separate men into two groups, one in which men wished to undergo genetic testing until it was suggested (60%) and one in which

men absolutely wanted to have the test done (40%). We identified factors associated with each attitude. One important factor (men with several relatives with prostate cancer absolutely wanted to have the test done) is inconsistent with some previous studies [14,26] which showed that family history of prostate cancer was not related to the degree of interest in pursuing genetic testing. However in the study by Miesfeldt et al. [14], the proportion of individuals with positive family history was low about only 11% (35 or 36 men). In addition, it is reasonable to hypothesize

TABLE V. Worry About Genetic Susceptibility for Yourself and for Your Children and Importance Conferred to Screening

	Worry about genetic susceptibility		
	No worry or a little	Worry moderately to extremely	
For yourself			
Screening importance			
Not at all or a little	92 (34)	22 (8)	114
Moderately or a lot	82 (30)	75 (28)	157
	174	97	271
For your children			
Screening importance			
Not at all or a little	84 (32)	27 (10)	111
Moderately or a lot	77 (29)	75 (29)	152
	161	102	263

For yourself: Kappa = 0.27, 95% CI 0.16–0.37.

For your children: Kappa = 0.24, 95% CI 0.13–0.34.

Values in parentheses denote cell percentages.

that someone who has several cases of prostate cancer in his family would be more eager to know if he has a higher risk of developing the disease. Another finding, associating "have daughter(s)" with a proactive attitude toward genetic testing underlines the importance of the children in genetic testing. This is perhaps the expression of previously reported results, which showed that a common reason cited for wanting genetic testing was to learn about the risk of one's children [17,18]. Additionally, the absence of a statistically significant relation between the level of worry and the attitude toward genetic testing may be comparable to the fact that women with high anxiety may avoid the test for fear of discovering an asymptomatic cancer [27,28]. The barriers to genetic testing for prostate cancer risk have been studied and the most important are the lack of knowledge, the impact of treatment on quality of life (and more precisely on sex life), anxiety, and the problem of confidentiality [15].

Several limitations to the generalizability of our data should be noted. One problem not addressed was the impact of our introductory letter (see Appendix 1), which may have influenced men's level of worry and anxiety. Even though this impact was not measured, the information delivered to everyone was the same. Furthermore, due to the lack of ethnic diversity in our sample, the behavior in men such as African Americans has not been assessed. In the same manner, there was no general practitioner or urologist presence during screening, and the impact of such presence has not been assessed. Another problem in the interpretation of the results must be formulated. The fact that the PSA screening took place shortly after the completion

of questionnaire may have affected the anxiety level as a potential stress factor [29]. Finally, the refusal of 27% of candidates to undergo screening and fill out the questionnaire was another unavoidable problem. It is impossible to know the degree of worry about genetic susceptibility of the nonparticipants but it has been reported that men who refused to undergo screening would be likely to have a higher degree of worry [27].

CONCLUSIONS

The worry about genetic susceptibility was low in at-risk families and about 60% of men worried a little or not at all. The men who worried more than others were those with anxious personalities and those who had sons and/or had undergone any number of previous screenings. There is a concrete interest in genetic testing and 36% of men absolutely wanted to have the test done if it were available. Having several relatives with prostate cancer and/or having daughters seem to be inciting factors in requesting genetic testing.

Although psychological considerations have been associated with predictive diagnoses in oncology, particularly in high penetrant inheritance, the very low percentage (2%) of relatives who did not want to have genetic testing performed allows urologists to consider that most relatives in high risk families will be tested in the future for prostate cancer genetic susceptibility. In this manner, it will be possible to identify the individuals who are at a significantly higher risk, and to propose to them a targeted screening, thereby increasing the possibility of early curative treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the subjects and their families who were involved in this research. We express our gratitude to F. Baschet, I. Drelon, and J. L'Her for their technical contribution. Finally, we thank J. Metah for his precious advice throughout our research.

APPENDIX I

FRENCH STUDY ON PROSTATE CANCER SCREENING IN HIGH RISK FAMILIES

Information letter

If one of your family members recently told you that we are offering screening for prostate cancer to all the men in your family aged between 40 and 70. This screening, performed by a simple blood test (35 ml), measures a "marker" elaborated by the prostate: PSA (prostate specific antigen). This marker is abnormally high in the case of prostate cancer, but also in benign prostate hyperplasia or prostate infection.

Why do we screen for prostate cancer?

You and your family members could have a higher risk to develop prostate cancer during their lifetime compared to the general population. PSA testing allows early detection of prostate cancer even if you do not have any problems, so that you can benefit from treatment with the maximum of chances of curing. This screening is free of charge.

What happens after the PSA test?

If the blood test shows an abnormal PSA level, a urologist will perform prostate biopsies under ultrasonographic control. This procedure does not need hospitalization nor general anesthesia.

If your PSA test is normal, we will ask you to perform a PSA test once a year for two more years.

Who performs this study?

This study is performed by three French University hospitals (Brest, Paris, and Nancy). This screening program for prostate cancer is a scientific study whose modalities have been approved by an Ethic Committee for scientific research in human beings. The blood you give will also allow us to study your chromosomes to look for genetic abnormalities which could predispose to prostate cancer. The genetic studies performed with your blood will only be used for this study. We will

also ask you to fill out a survey. All survey information is completely confidential and only read by our researchers.

Participation is at your complete direction and you may drop out at anytime, according to the laws about scientific research.

All data about you and family will remain confidential and your name will never be disclosed. This study may lead to scientific articles and we will let you know about the study results.

If you have any questions, please call us at xxxxxxxx or if you prefer, you can mail to xxxxx.

Please find enclosed a Consent Form to Participate in Research that must be signed and returned to us if you accept these conditions.

Sincerely

REFERENCES

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
- Cărtier 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.
- Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Int Med* 2001;12:11-16.
- Carter BS, Beaty TS, Steinberg GD. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3367-3371.
- Gronberg H, Damber L, Damber JE, Iselius L. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997;146:552-557.
- Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62:1425-1438.
- Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P, Nusskern DR, Damber JE, Bergh A, Emanuelsson M, Kallioniemi OP, Walker-Daniels J, Bailey-Wilson JE, Beaty TH, Meyers DA, Walsh PC, Collins FS, Trent JM, Isaacs WB. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996;274:1371-1374.
- Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, Ewing C, Wilkens E, Bujnovszky P, Bova GS, Walsh P, Isaacs W, Schleutker J, Matikainen M, Tammela T, Visakorpi T, Kallioniemi OP, Berry R, Schaid D, French A, McDonnell S, Schroeder J, Blute M, Thibodeau S, Gronberg H, Emanuelsson M, Damber JE, Bergh A, Jonsson BA, Smith J, Bailey-Wilson JE, Carpten JD, Stephan D, Gillanders E, Amundson I, Kainu T, Freas-Lutz D, Baffoe-Bonnie A, Van Aucken A, Sood R, Collins F, Brownstein M, Trent J. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998; 20:175-179.
- Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL, Chakrabarti L, Schuster EF, Buckley VA, Miller EL, Brandzel S, Li S, Hood L, Ostrander EA. Evidence for a rare

- prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999;64:776-787.
10. Berry R, Schroeder JJ, French AJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Cunningham JM, Thibodeau SN, Schaid DJ. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000;67:82-91.
 11. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, Camp NJ, Carillo AR, Chen Y, Dayananth P, Desrochers M, Dumont M, Farnham JM, Frank D, Frye C, Ghaffari S, Gupte JS, Hu R, Iliev D, Janecki T, Kort EN, Laity KE, Leavitt A, Leblanc G, McArthur-Morrison J, Pederson A, Penn B, Peterson KT, Reid JE, Richards S, Schroeder M, Smith R, Snyder SC, Swedlund B, Swensen J, Thomas A, Tranchant M, Woodland AM, Labrie F, Skolnick MH, Neuhausen S, Rommens J, Cannon-Albright LA. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001;27:172-180.
 12. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, Latil A, Millasseau P, Mellah I, Cohen N, Blanche H, Bellane-Chantelot C, Demenais F, Teillac P, Le Duc A, de Petroni R, Hautmann R, Chumakov I, Bachner L, Maitland N, Lidereau R, Vogel W, Fournier G, Mangin P, Cussenot O. Predisposing gene for early onset prostate cancer localised on chromosome 1q 42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998;62:1416-1424.
 13. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H, Gronberg H. Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:235-241.
 14. Miesfeldt S, Jones SM, Cohn W, Lippert M, Haden K, Turner BL, Martin-Fries T, Clark SM. Men's attitudes regarding genetic testing for hereditary prostate cancer risk. *Urology* 2000;55:46-50.
 15. Doukas DJ, Fetters MD, Coyne JC, McCullough LB. How men view genetic testing for prostate cancer risk: findings from focus groups. *Clin Genet* 2000;58:169-176.
 16. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Sons of men with prostate cancer: their attitudes regarding possible inheritance of prostate cancer, screening, and genetic testing. *Urology* 1997;50:360-365.
 17. Struwing JP, Lerman C, Kase RG, Giambarrresi TR, Tucker MA. Anticipated uptake and impact of genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:169-173.
 18. Lerman C, Seay J, Balslem A, Audrain J. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J Med Genet* 1995;57:385-392.
 19. Lerman C, Hughes C, Trock BJ, Myers RE, Main D, Bonney A, Abbaszadegan MR, Harty AE, Franklin BA, Lynch JF, Lynch HT. Genetic testing in families with hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA* 1999;281:1618-1622.
 20. Valéri A, Berthon P, Fournier G, Buzzi J, Briollais L, Meria P, Blanche H. Etude PROGENE, projet français d'analyse génétique du cancer de la prostate familial: recrutement et analyse [The PROGENE study, the French project of genetic analysis of familial prostatic cancer: recruitment and analysis]. *Prog Urol* 1996;6:226-235. (Fre)
 21. American Psychiatric Association. Adjustment disorders. In: American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual and mental disorders. DSM IV. Washington: American Psychiatric Association; 1994. p 623-627.
 22. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory, (STAI). Palo Alto: Consulting Psychologists Press, Inc; 1983.
 23. Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I. "Manuel Inventaire d'anxiété Etat-Trait Forme Y (STAI-Y)" [Manual for the State-Trait Anxiety Inventory, (STAI)-Forme Y]. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 1993. (Fre)
 24. Armitage P, Berry G. Further analysis of categorical data. In: Armitage P, Berry G, editors. Statistical methods in medical research. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1994. p. 402-447.
 25. SAS/STAT User's guide. Version 6, Fourth Edition. Cary NC: 1989.
 26. Diefenbach A, Schnoll RA, Miller SM, Brower L. Genetic testing for prostate cancer. Willingness and predictors of interest. *Cancer Pract* 2000;8:82-86.
 27. Lerman C, Daly M, Sands C, Balslem A, Lustbader E, Heggan T, Golstein L, James J, Engstrom P. Mammography adherence and psychological distress among women at risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1074-1080.
 28. Kash KM, Dabney MK. Psychological aspects of cancer screening in high-risk populations. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:519-524.
 29. Gustafsson O, Theorell T, Norming U, Perski A, Öhström M, Nyman CR. Psychological reactions in men screened for prostate cancer. *Br J Urol* 1995;75:631-636.

Chapitre VIII Conclusion et perspectives

Ce travail a exploré plusieurs aspects jusque là peu étudiés du dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque. Il s'agit tout d'abord de l'adhésion au "dépistage spontané" et les facteurs associés à cette adhésion, ensuite l'adhésion à un dépistage organisé et gratuit. Puis l'impact de ce dépistage organisé sur les individus et les facteurs associés à cet impact ont été mesurés. Enfin le problème de la prédisposition génétique dans le contexte d'un dépistage a été analysé

Le taux de participation est un critère déterminant de l'impact du dépistage et de son efficacité sur la réduction du taux de mortalité. Pour un dépistage efficace, cette réduction du taux de mortalité sera d'autant plus importante que le taux de participation au dépistage est élevé. Dans la cohorte américaine que nous avons étudiée, 62% des frères ou des fils de sujets atteints d'un cancer de la prostate ont eu dans les deux années précédentes une procédure correcte de "dépistage spontané". Ce chiffre pourrait paraître satisfaisant, mais en fait il existait un certain degré de biais de recrutement et on peut émettre l'hypothèse que ce chiffre doit être plus faible dans une population moins sélectionnée. Cette cohorte était composée de sujets ayant accepté de participer à notre étude, à majorité blanche, de haut niveau scolaire et de niveau social élevé. Cette hypothèse semble en effet se vérifier, car dans une étude non citée dans la thèse, actuellement en cours avec une autre cohorte de sujets français à risque familial mais moins sélectionnée, le pourcentage de "dépistage spontané" est seulement de 20% (175). Le "dépistage spontané" dans les familles à risque, seul dépistage actuellement en vigueur ignore donc une proportion importante de sujets et est ainsi une mauvaise solution.

Un deuxième résultat important est la confirmation du rôle central des médecins traitants comme facteur favorisant l'adhésion au dépistage. Il s'agit d'une notion capitale d'un point de vue de santé publique car il est plus simple d'entrer directement en contact avec les médecins généralistes qu'avec les apparentés au premier degré de patients atteints d'un cancer de la prostate. Cette information peut paraître peu innovante, mais à notre connaissance, il n'y avait pas de travaux publiés sur ce sujet sur le cancer de la prostate dans les familles à risque. Si un dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque était organisé à large échelle, le médecin traitant devra être intégré et sensibilisé au bien fondé d'un tel dépistage.

Pour bien comprendre l'attitude des médecins de famille vis à vis du dépistage, certains résultats nécessiteront à notre avis des analyses complémentaires. Premièrement, nous n'avons qu'une mesure indirecte du rôle des médecins traitants reposant sur la perception des individus. Ainsi, les sujets ayant eu un dépistage rapportent plus souvent avoir discuté du dépistage avec le médecin traitant. Un nouveau travail pourrait comporter une mesure objective du rôle des médecins et l'impact de ces médecins sur l'adhésion à un dépistage. Deuxièmement, l'absence de lien significatif entre la notion "avoir discuté du dépistage du cancer de la prostate avec son médecin traitant" et "le niveau de connaissance du cancer et de la prostate" soulève une interrogation. Comment les médecins traitants incitent-ils les individus à se faire dépister ? Troisièmement, un autre résultat peut paraître lui aussi surprenant : "certains candidats rapportent avoir vu leur médecin traitant mais sans que celui-ci ne leur ai parlé du dépistage". Des explications peuvent être formulées mais doivent être vérifiées : soit le médecin traitant ignorait l'histoire familiale de cancer de la prostate soit le médecin avait une opinion sur le dépistage dans les familles à risque différentes de la majorité des recommandations.

Concernant le lien entre l'attitude vis à vis du dépistage et la connaissance sur la maladie, une notion importante à prendre en compte dans une campagne de sensibilisation au dépistage dans les familles à risque est le déni. Même si cette notion est connue, elle souligne la complexité d'une campagne visant à améliorer l'adhésion au dépistage et qui ne se baserait que sur une amélioration de la connaissance médicale. Ainsi, nous avons vu que la connaissance de la maladie pouvait être bonne et la croyance sur son propre risque sous estimée.

Nous avons avec la cohorte française offert aux apparentés au premier degré d'hommes atteints d'un cancer de la prostate un dépistage organisé et gratuit, le résultat sur le taux de participation que nous avons obtenu est très encourageant. Ce taux de participation était de 62% parmi les candidats éligibles et 73% parmi les candidats contactés (certains hommes éligibles n'ont pas été contactés en raison du refus du proposant). Ce taux nous paraît prometteur pour deux raisons, tout d'abord il est au dessus de la barre des 60% généralement requis pour qu'un dépistage soit efficace et d'autre part (11), les moyens que nous avons utilisés pour inciter les candidats à faire un dépistage peuvent être améliorés. En effet, pour des raisons essentiellement financières, nous avons contacté les candidats uniquement par courrier et par téléphone, sans l'intermédiaire du médecin traitant et nous avons vu qu'il s'agissait d'un élément important pour inciter au dépistage.

Pour conclure sur le problème de l'adhésion au dépistage spontané ou organisé. Il faut s'interroger sur les différences éventuelles entre les sujets avec risque familial et les sujets sans risque familial. Il y a peu de données et qui divergent. Pour certains, les sujets à risque familial déclarent plus souvent avoir eu un dépistage du cancer de la prostate (176), alors que pour d'autres il n'existe pas de différence significative (150). Enfin, des travaux (150) ont montré que le dépistage spontané était plutôt plus faible que le dépistage provoqué dans les familles à risque.

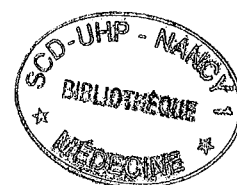
Un autre résultat essentiel pour comprendre le dépistage organisé est l'impact de celui-ci sur les candidats. Nous avons mis en évidence un impact modéré de la procédure de dépistage par PSA sur la qualité de vie et l'anxiété. Ce résultat est intéressant car le reproche d'un dépistage "anxiogène" peut être en partie réfuté. Cependant on ne doit pas oublier qu'un manque de sensibilité des instruments est possible. Sous la même rubrique concernant l'impact du dépistage, le modèle qui envisageait un stress plus élevé pendant l'attente des résultats semble logiquement se confirmer, même si là encore, l'amplitude est assez faible. Enfin concernant les sujets les plus exposés au stress, ils sont aisés à identifier "personnalité anxieuse et avec plusieurs cas de cancer de la prostate dans la famille". Une meilleure communication et/ou une collaboration plus importante avec les médecins traitants pourraient être une aide intéressante pour éviter que le dépistage soit mal vécu par certains, même s'ils représentent vraisemblablement une minorité. Le rôle du médecin traitant sur l'importance du stress ressenti par les candidats pourrait être évaluée dans un prochain travail.

L'impact du dépistage sur l'anxiété et la qualité de vie est intéressant car il pourrait modifier par la suite l'adhésion à moyen et long terme au dépistage. En effet, des travaux ont montré que plus les sujets sont inquiets ou anxieux (dépistage précédent mal vécu) à propos du dépistage et moins ils ont tendance à le faire (177). Nous conduisons actuellement un travail (cohorte française avec dépistage annuel pendant trois ans) avec cette hypothèse que plus les sujets sont stressés la première année et moins ils adhéreront les années suivantes au dépistage

Nous avons complété notre étude sur le dépistage par une mesure de la préoccupation que les apparentés de sujets atteints d'un cancer de la prostate ont vis à vis de la notion de prédisposition génétique et l'attitude de ces apparentés envers des tests génétiques qui seront sans doute disponibles dans les années à venir. Les résultats que nous avons observés sont importants pour la prise en charge des problèmes génétiques familiaux dans le contexte du cancer de la prostate : il n'y a pas d'inquiétude élevée vis à vis des "problèmes génétiques".

Nous avons constaté qu'un antécédent de dépistage était associé à un niveau de préoccupation plus élevé. Il est très difficile de formuler une hypothèse, tout au plus cela souligne peut être la nécessité lors du dépistage du cancer de la prostate de prendre en compte l'histoire familiale de cancer de la prostate quant elle existe. Enfin, un accueil favorable des tests génétiques lorsqu'ils seront disponibles est très probable.

Les études randomisées européennes et nord américaines actuellement en cours devraient dans les années qui viennent apporter une conclusion à la controverse sur le bien fondé du dépistage du cancer de la prostate dans la population générale. Les informations que nous avons obtenues dans ce travail constitueront vraisemblablement une aide importante pour organiser un dépistage. Les améliorations des tests de dépistage du cancer de la prostate dans l'avenir remettront peut être en cause une partie de la controverse actuelle.





Chapitre IX Bibliographie personnelle

1) Articles et présentations orales sur le sujet

Articles de la thèse

Cormier L, Kwan L, Reid K, Litwin MS. Knowledge and beliefs among brothers and sons of men with prostate cancer. *Urology* 2002;59:895-900

Cormier L, Reid K, Kwan L, Litwin MS. Screening behavior in brothers and sons of men with prostate cancer. Soumis *Journal of Clinical Oncology*

Cormier L, Guillemain F, Valéri A, Fournier G, Cussenot O, Mangin P, Litwin MS. The impact of prostate cancer screening on health-related quality of life in at-risk families. *Urology* 2002;59:901-906

Cormier L, Valéri A, Azzouzi R, Fournier G, Cussenot O, Berthon P, Guillemain F, Mangin P. Worry and attitude of men in at risk families for prostate cancer about genetic susceptibility and genetic testing. *Prostate* 2002;51:276-285

Congrès internationaux

Cormier L, Valeri A, Azzouzi R, Moineau MP, Fournier G, Cussenot O, Berthon P, Mangin P. Interest toward genetic testing in young men with a first-degree relative with prostate cancer. American Urological Association Orlando 2002. *J Urol* 2002; 167(4):328

Cormier L, Azzouzi R, Valéri A, Gundesli M, Moineau MP, Cussenot O, Berthon P, Fournier G, Mangin P. Prostate cancer knowledge and screening behaviour in first-degree relatives of men with prostate cancer. American Urological Association Orlando 2002. *J Urol* 2002; 167(4): 327-328

Azzouzi R, **Cormier L**, Valéri A, Fournier G, Mangin P, Berthon P, Cussenot O. Relevance of PSA-nanotest on capillary blood in organised mass screening of prostate cancer. American Urological Association Orlando 2002. *J Urol* 2002; 167(4):330

Valéri A, **Cormier L**, Moineau MP, Joulin V, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, Teillac P, Berthon P, Mangin P, Cussenot O, Morin JF, Fournier G. Three-year prostate cancer screening program confirms high risk in first degree relatives even in families without obvious inherited features. American Urological Association Orlando 2002. *J Urol* 2002; 167(4): 328

Cormier L, Kristen Reid, Lorna Kwan, Mark S. Litwin. Prostate cancer knowledge in brothers and sons. XVIIth Congress of the European Association of Urology. *European Urol* 2002; suppl 1: 75

Cormier L, Valeri A, Azzouzi R, Moineau MP, Berthon P, Cussenot O, Fournier G, Guillemin F, Mangin P. Family history of prostate cancer and men's worry about genetic susceptibility. XVIIth Congress of the European Association of Urology. *European Urol* 2002; suppl 1: 75

Cormier L, Valeri A, Azzouzi R, Moineau MP, Berthon P, Cussenot O, Fournier G, Guillemin F, Mangin P. Men with a family history of prostate cancer: does screening create anxiety? XVIIth Congress of the European Association of Urology. *European Urol* 2002; suppl 1: 74

Azzouzi R, **Cormier L**, Valeri A, Fournier G, Mangin P, Berthon P, Cussenot O. Relevance of PSA-nanotest on capillary blood in organised mass screening of prostate cancer. XVIIth Congress of the European Association of Urology. *European Urol* 2002; suppl 1: 96

Valeri A, **Cormier L**, Cancel-Tassin G, Giordanella M, Kuntz M, Moineau MP, Berthon P, Mangin P, Cussenot O, Morin J, Fournier G. PSA levels in unaffected first degree relatives of prostate cancer patients are higher than in men without family history of the disease. XVIIth Congress of the European Association of Urology. *European Urol* 2002; suppl 1: 75

Valeri A, **Cormier L**, Moineau MP, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Joulin V, Doucet L, Teillac P, Berthon P, Mangin P, Cussenot O, Morin J, Fournier G. Prostate cancer screening in high risk families: higher detection in first degree relatives even in families without obvious hereditary patterns. XVIIth Congress of the European Association of Urology. *European Urol* 2002; suppl 1: 75

Valeri A, **Cormier L**, Moineau MP, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Joulin V, Volant A, Teillac P, Berthon P, Mangin P, Cussenot O, Morin JF, Fournier G. Targeted screening in high risk families significantly increases detection of prostate cancer in first degree relatives. American Urological Association 2002 Anaheim 2001 . J Urol 2001;165(5):63

Congrès nationaux

Cormier L, Valéri A, Azzouzi R, Fournier G, Berthon Ph, Cussenot O, Guillemin F, Mangin Ph. Acceptation du dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque. 94ème Congrès Français d'Urologie Paris 15-19 Novembre 2000 : Prog Urol 2000, 10, sup.1

Cormier L., Valéri A., Fournier G., Drelon E., Cussenot O., Mangin P., Guillemin, F. Quelle est la perception de la notion de prédisposition génétique au cancer de la prostate dans les familles à risque ? Etude préliminaire à propos de 142 cas. 93ème Congrès Français d'Urologie, Paris, Novembre 1999. Prog Urol 1999; 9(5)sup1:37A

Cormier L., Guillemin F., Valéri A., Fournier G., Drelon E., Cussenot O., Mangin P. Impact d'un dépistage négatif du cancer de la prostate sur l'anxiété et la qualité de vie des hommes ayant au moins un membre de leur famille atteint. Présentation CEREPP Génopôle d'Evry Octobre 1999

Cormier L. Aspects psychologiques du dépistage du cancer de la prostate. Institut Universitaire de France. Maison des Universités. 11 Mars 1999

Cormier L. Aspects économiques du dépistage du cancer de la prostate. III° Journées de Necker 13 Mars 1999

Abstract

Cormier L. Impact d'un dépistage négatif du cancer de la prostate sur l'anxiété et la qualité de vie des hommes ayant au moins un membre de leur famille atteint. Rev Epidémiol Santé Publique 2000 Jan;48(1):109-15

2) Revues non indexées au Medline

Mangin P, **Cormier L**. Cancer de prostate et PSA : Le point de vue du clinicien.
Feuillets de biologie : Paris, 2001, vol. 42 , no 238 , pp. 53 - 58

Cormier L, Mangin P. Cancer de la prostate. Epidémiologie et santé publique.
Oncologie 1999; 1(7):361-368.





Chapitre X Bibliographie

1. Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 1995;23:1401-5.
2. Woolf SH. Should we screen for prostate cancer ? *BMJ* 1997;314:898-990.
3. Mangin P, Cormier L, Valéri A. Faut-il dépister le cancer de prostate ? *Ann Urol* 1998;32:63-7.
4. Irani J. Conditions théoriques pour le dépistage d'un cancer. Exemple du cancer prostatique. *Prog Urol* 1999;9:435-9.
5. Fournier G. Adénocarcinome prostatique. In: Guillonneau, B. Vallancien, G. éditeur. *Urologie*. Rueil-Malmaison: Doin; 1999. p. 117-41.
6. Barry MJ. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1373-7.
7. Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001;57:83-90.
8. National Cancer Institute. PLCO Prostate, Lung, Colorectal & Ovarian Cancer Screening Trial. National Cancer Institute. 2002:
<http://www3.cancer.gov/prevention/plco/plcobody.html>
9. Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2000;50:34-49.
10. American Cancer Society. Prevention and early detection. American Cancer Society. 2002. Dernière mise à jour 2001 : <http://www.cancer.org>
11. ANAES Service des Références Médicales 16-11-98. Indications du dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA). Paris; 1998.

12. Grosclaude P, Menegoz F, Schaffer P, Mace Lesec'h J, Arveux P, Le Mab 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. *Prog Urol* 1997;7:647-54.
13. World Health Organization. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Globoscan. 2002. Dernière mise à jour 2001: <http://www-depdb.iarc.fr>
 14. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
 15. Mottet Auselo N, Costa P, Le Pellec L, Louis J, Navratil H. Cancer de la prostate. 1. *Epidémiologie. Prog Urol* 1995;5:31-7.
 16. Brawley OW, Knopf K, Merrill R. The epidemiology of prostate cancer part I: descriptive epidemiology. *Semin Urol Oncol* 1998;16:187-92.
 17. Pienta KJ, Goodson JA, Esper PS. Epidemiology of prostate cancer: molecular and environmental clues. *Urology* 1996;48:676-83.
 18. Matikainen MP, Schleutker J, Mörsky P, Kallioniemi OP, Tammela TL. Detection of subclinical cancers by prostate-specific antigen screening in asymptomatic men from high-risk prostate cancer families. *Clin Cancer Res* 1999;5:1275-9.
 19. Glover Fejr Coffey D, Douglass L, Cadogan M, Russell H, Tulloch T, Baker T, et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998;159:1984-6.
 20. Valéri A, Mangin P. Epidémiogénétique et diagnostic pré-clinique du cancer de la prostate. *Médecine Thérapeutique* 1998;4:359-68.
 21. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802.
 22. Valéri A, Berthon P, Drelon E, et al. Etude épidémiologique des formes familiales du cancer de la prostate : résultats préliminaires. *Prog Urol* 1996;6, suppl 1:20A.
 23. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, Meshref A, Trudel C, Aronson S, et al. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol* 1995;154:404-6.
-

24. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez J, Suburu R, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38:83-91.
25. Boyle P, Severi G. Epidemiology of prostate cancer. *Chemoprevention. Eur urol* 1999;35:370-6.
26. Dijkman GA, Debruyne FM. Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol* 1996;30:281-95.
27. Breslow N, Chan C, Dhom G, Drury R, Franks L, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977;20:680-8.
28. Billis A. Latent carcinoma and atypical lesions of prostate. An autopsy study. *Urology* 1986;28:324-9.
29. Yatani R, Chigusa I, Akasaki K, Stemmermann G, Welsh R, Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982;29:611-6.
30. INSERM. Service d'information sur les causes médicales de décès. INSERM. 2002. Dernière mise à jour 1999:<http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080/>
31. World Health Organization. Worldwide Cancer Mortality Statistics. WHO. 2002. Dernière mise à jour 1998:<http://www-depdb.iarc.fr>
32. National Cancer Institute. Statistics. National Cancer Institute. 2002. Dernière mise à jour 1999:<http://www.nci.nih.gov/statistics/>
33. National Cancer Center Japan. Cancer Statistics in Japan. National Cancer Center Japan. 2002. Dernière mise à jour 2002:<http://www.ncc.go.jp/en/statistics/index.html>
34. Majeed FA, Burgess NA. Trends in death rates and registration rates for prostate cancer in England and Wales. *Br J Urol* 1994;73:377-81.
35. Lamy S, Hein T, Wilmart J, et a. Le cancer prostatique au Grand Duché de Luxembourg. Rôle du PSA. *Bull Soc Sci Med* 1998;1:11-23.

36. Brasso K, Friis S, Kruger K, Jorgensen T, Iversen P. Prostate cancer in Denmark: a 50-year population-based study. *Urology* 1998;51:590-4.

37. Centers for disease control and prevention. Centers for disease control and prevention. 2002. Dernière mise à jour 2001:<http://www.cdc.gov>
 38. Medcost. Les chiffres de la santé. 2002. Dernière mise à jour 2001:<http://www.medcost.fr>
 39. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Woehr G, et al. Predisposing gene for early onset prostate cancer localised on chromosome 1q 42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998;62:1416-24.
 40. Carter BS, Beaty TS, Steinberg GD. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3367-71.
 41. Gronberg H, Damber L, Damber JE, Iselius L. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997;146:552-7.
 42. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62:1425-38.
 43. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G. Recherches clinico-statistiques et génétiques sur les néoplasies de la prostate. *Acta genet* 1956;6:304-5.
 44. Valeri AD, E. Azzouzi, R. Delannoy, A. Teillac, P. Fournier, G. Mangin, P. Berthon, P. Cussenot, O. Epidémiologie du cancer de la prostate familial : bilan à 4 ans des études françaises. *Prog Urol* 1999;9:672-9.
 45. Steinberg GC, BS. Beaty, TH. Childs, B. Walsh, PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-47.
 46. Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore WF, Jr. Epidemiology of cancer of the prostate. *Cancer* 1971;28:344-60.
 47. Schimizu HR, RK. Yatani, R. Henderson, BE. Mack, TM. Cancer of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles Country. *Cancer* 1991;63:963-6.
 48. Baquet CH, JW. Gibbs, T. Greenwald, P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:551-7.
-

49. Ross RB, L.Judd, H. et, al,. Serum testosterone levels in healthy young blacks and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:45-8.
 50. Adlercreuts H. Western diet and western diseases : some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50 (suppl):3-23.
 51. Kolonel LN, AMY. Hinds, MW. et. al. Role of diet in cancer incidence in Hawaii. *Cancer Res* 1983;50 (suppl):2397-402.
 52. Rose DB, AP. Wynder, EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon. and per capita food consumption. *Cancer* 1986;58:2363-71.
 53. Ewings PB, C. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer* 1996;74:661-6.
 54. Hanchette CS, GG. Geographic patterns of prostate cancer. Evidence for a prospective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70:2861-9.
 55. Pienta KN, NM. Lehr, JE. Treatment of low volume prostate cancer in the rat with synthetic retinoid fenretidine (4HPR). *Cancer Res* 1993;53:224-6.
 56. Giovannucci EA, A. Rimm, EB. et. al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natj Cancer Inst* 1995;87:1767-76.
 57. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:391-8.
 58. Messina MP, V. Setchell, KD. and Barnes, S. Soy intake and cancer risk : a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cah* 1994;21:113-31.
 59. Clark LC, GF Jr. Turnbull, BW. Slate, EH. Chalker, DK. Chow, J. Davis, LS. Glover, RA. Graham, GF. Gross, EG. Krongrad, A. Leshner, JL Jr. Park, HK. Sanders, BB Jr. Smith, CL. Taylor, JR. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996;276:1984-5.
-

60. Elghany NS, MC; Slattery, ML. West, DW; Lee, JS. Occupation. cadmium exposure and prostate cancer. *Epidemiology* 1990;17:189-206.
 61. Fincham SH, GB. Hanson, J. Wijayasinghe, C. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. *Prostate* 1990;17:189-206.
 62. Brawley OK, K. Thompson, I. The epidemiology of prostate cancer part II: the risk factors. *Semin Urol Oncol* 1998;16:193-201.
 63. King HD, E. Lilienfeld, AM. Some epidemiological aspects of cancer of the prostate. *J Chron Dis* 1963;16:117-53.
 64. Sidney S. Vasectomy and the risk of prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1987;138:795-7.
 65. John EW, AS. Wu, AH. et. al. Vasectomy and prostate cancer : Result from a multiethnic case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:662-9.
 66. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
 67. Knudson AG, Jr. Retinoblastoma: a prototypic hereditary neoplasm. *Semin Oncol* 1978;5:57-60.
 68. Valeri A. Etude génétique, épidémiologique et clinique du cancer de la prostate familial [Doctorat d'Université]. Paris: Université Paris V René Descartes, U.F.R. Cochin Port Royal; 2000.
 69. Cui J, Staples MP, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Giles GG. Segregation analyses of 1,476 population-based Australian families affected by prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:1207-18.
 70. Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Int Med* 2001;12:11-6.
 71. Smith SL. Physical exercise as an oncology nursing intervention to enhance quality of life. *Oncol Nurs Forum* 1996;23:771-8.
-

72. Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Nusskern D, et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998;20:175-9.
73. Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL, et al. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999;64:776-87.
74. Berry R, Schroeder JJ, French AJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Cunningham JM, et al. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000;67:82-91.
75. Tavigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001;27:172-80.
76. Thompson IC, CA. Crowley, J. Chemoprevention of prostate cancer : the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate* 1997;33:217-21.
77. Faivre J, Tazi M, El M'Rini T. Les conditions nécessaires au dépistage des cancers digestifs. *Hépatogastro* 1997;4(suppl.):21-4.
78. De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer B, Schroder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European randomised screening for prostate cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002;98:268-73.
79. Choi BC. Sensitivity and specificity of a single diagnostic test in the presence of work-up bias. *J Clin Epidemiol* 1992;45:581-6.
80. American Urological Association. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association (AUA). *Oncology (Huntingt)* 2000;14:267-72, 77-8, 80 passim.
81. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986;1:60-3.
82. Grenier B. Les qualités diagnostiques des tests. In: *Evaluation de la décision médicale. Introduction à l'analyse médico-économique*. Paris: Masson; 1990. p. 31-59.

83. U.S. Preventive Services Task Force by Steven H. Woolf. Screening for prostate cancer. Recommendations. Agency for healthcare research and quality. 2002. 1996:<http://www.ahrq.gov/clinic/2ndcps/prostcan.pdf>
84. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 2000;163:1144-8.
85. Catalona WJ. Screening for prostate cancer [letter; comment]. *JAMA* 1995;273:1174.
86. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995;273:289-94.
87. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE. Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 1994;25:281-7.
88. Grenier B. Ligne de partage. In: Evaluation de la décision médicale. Introduction à l'analyse médico-économique. Paris: Masson; 1990. p. 61-92.
89. Tanguay S, Bégin L, Elhilali MM, Behlouli H, Karakiewicz PI, Aprikian AG. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. *Urology* 2002;59:261-5.
90. Bellet D. Marqueurs biologiques de cancers et dépistage de lésions précancéreuses ou cancéreuses. In: INSERM, éditeur. Dépistage des cancers. De la médecine à la santé publique. Paris; 1997. p. 137-46.
91. Brawer MK. Prostate-specific antigen: current status. *CA Cancer J Clin* 1999;49:264-81.
92. Grenier B. Valeurs prédictives. In: Evaluation de la décision médicale. Introduction à l'analyse médico-économique. Paris: Masson; 1990. p. 93-125.
93. Rietbergen JBW, Kranse R, Kirkels WJ, DeKonig 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 (Suppl):57-63.

94. Wolf AD, Becker DM. Cancer screening and informed patient discussions. Truth and consequences. *Arch Intern Med* 1996;156:1069-72.
95. Vollmer RT, Egawa S, Kuwao S, Baba S. The dynamics of prostate specific antigen during watchful waiting of prostate carcinoma: a study of 94 Japanese men. *Cancer* 2002;94:1692-8.
96. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7.
97. Patel D, White PA, Milford Ward A. A comparison of six commercial assays for total and free prostate specific antigen (PSA): the predictive value of the ratio of free to total PSA. *BJU Int* 2000;85:686-9.
98. Stephan C, Jung K, Diamandis EP, Rittenhouse HG, Lein M, Loening SA. Prostate-specific antigen, its molecular forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology* 2002;59:2-8.
99. Saika T, Tsushima T, Nasu Y, Kusaka N, Miyaji Y, Takamoto H, et al. Prostate specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin in patients with intermediate prostate specific antigen levels. *Cancer* 2002;94:1685-91.
100. Azzouzi R, Cormier L, Valéri A, Fournier G, Mangin P, Berthon P, et al. Relevance of PSA-Nanotest on capillary blood in organized mass screenin of prostate cancer. *Eur Urol* 2002;(Suppl.):96.
101. Curry SJ, Emmons KM. Theoretical models for predicting and improving compliance with breast cancer screening. *Ann Behav Med* 1994;16:302-16.
102. Bandura A. Self-efficacy. In: Bandura A, editor. *Social foundations of thought and action: a social cognitive theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1986. p. 390-453.
103. Demark-Wahnefried W, Catoe KE, Paskett E, Robertson CN, Rimer BK. Characteristics of men reporting for prostate cancer screening. *Urology* 1993;42:269-74.
-
104. Gritz ER, Bastani R. Cancer prevention--behavior changes: the short and the long of it. *Prev Med* 1993;22:676-88.

105. McKee JM. Cues to action in prostate cancer screening. *Oncol Nurs Forum* 1994;21:1171-6.
106. Boehm S, Coleman-Burns P, Schlenk EA, Funnell MM, Parzuchowski J, Powell IJ. Prostate cancer in African American men: increasing knowledge and self- efficacy. *J Community Health Nurs* 1995;12:161-9.
107. Weinrich SP, Weinrich MC, Boyd MD, Atkinson C. The impact of prostate cancer knowledge on cancer screening. *Oncol Nurs Forum* 1998;25:527-34.
108. Weinrich SP, Greiner E, Reis-Starr C, Yoon S, Weinrich M. Predictors of participation in prostate cancer screening at worksites. *J Community Health Nurs* 1998;15:113-29.
109. Tingen MS, Weinrich SP, Heydt DD, Boyd MD, Weinrich MC. Perceived benefits: a predictor of participation in prostate cancer screening. *Cancer Nurs* 1998;21:349-57.
110. Myers RE, Hyslop T, Jennings-Dozier K, Wolf TA, Burgh DY, Diehl JA, et al. Intention to be tested for prostate cancer risk among African-American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1323-8.
111. Weinrich SP, Reynolds WA, Jr., Tingen MS, Starr CR. Barriers to prostate cancer screening. *Cancer Nurs* 2000;23:117-21.
112. Miller SM, Diefenbach MA, Kruus LK, Watkins-Bruner D, Hanks GE, Engstrom PF. Psychological and screening profiles of first-degree relatives of prostate cancer patients. *J Behav Med* 2001;24:247-58.
113. Perron L, Moore L, Bairati I, Bernard PM, Meyer F. PSA screening and prostate cancer mortality. *Cmaj* 2002;166:586-91.
114. 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.
115. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992;267:2191-6.
-

116. Johansson JE. Watchful waiting for early stage prostate cancer. *Urology* 1994;43:138-42.
117. Johansson JE. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J Urol* 1994;152:1753-6.
118. 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.
119. National Cancer Institute. International Prostate Screening Trial Study Evaluation Group (IPSTEG). National Cancer Institute. 2002:
<http://www3.cancer.gov/prevention/edrg/ipsteg.html>
120. Haillet O, Villers A, Soulie M, Baron JC. Dépistage du cancer de la prostate (IV). Approche économique : les coûts des tests de dépistage et des traitements. *Prog Urol* 1998;8:517-23.
121. Perez-Niddam K, Charvet-Protat S. Dépistage de masse du cancer de la prostate en France : évaluation économique sur la base d'une modélisation. *Journal d'Economie Médicale* 1999;17:47-63.
122. Perez-Niddam K, Thorat F, Charvet-Protat S. Economic evaluation of a prostate cancer screening program in France: a decision model. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;32:167-73.
123. Schaffer P, Allemand H. Evaluation économique du dépistage du cancer du col de l'utérus. *Concours médical* 1995;117:2501-14.
124. Schaffer P. Faut-il généraliser le dépistage du cancer du sein ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26:750-4.
125. Donovan J, Frankel SJ, Neal DE, Hamdy FC. Screening for prostate cancer in the UK. Seems to be creeping in the back door. *BMJ* 2001;323:763-4.
126. Hopcroft K. Demand for prostate specific antigen testing in primary care. Screening through back passage as well as back door? *BMJ* 2002;324:547.
-

127. Singh Kalsi G. Demand for prostate specific antigen testing in primary care. Can the demand for PSA testing in primary care be managed? *BMJ* 2002;324:547.
128. Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 1993;43:42-6.
129. Narod S, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez J, Suburu R, et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nature Med* 1995;1:99-101.
130. Cussenot O, Valeri A, Berthon P, Fournier G, Mangin P. Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer. *Urol Int* 1998;60:30-4.
131. Gronberg H, Xu J, Smith JR, Carpten JD, Isaacs SD, Freije D, et al. Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer Res* 1997;57:4707-9.
132. Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, Kupelian VA, Suh JH. Familial prostate cancer: a different disease? *J Urol* 1997;158:2197-201.
133. Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA. Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol* 1997;15:1478-80.
134. Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G, et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate* 2000;45:66-71.
135. Aus G. Prostate cancer. Mortality and morbidity after non-curative treatment with aspects on diagnosis and treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1994;167(Suppl.):1-41.
136. Valeri A, Cormier L, Moineau MP, Cancel-Tassin G, Azzouzi R, Doucet L, et al. Targeted screening of prostate cancer in high risk families: early onset is a significant risk factor of the disease in first degree relatives. *J Urol* 2002;168:483-487.
137. Rosenstock IM. The health belief model and preventive health behavior. In: becker MH, editor. *The health belief model and personal health behavior*. Thorofare NJ: Charles B Slack; 1974. p. 27-59.

138. Fishbein M, Ajzen I. Belief, attitude, intention, and behavior: an introduction to theory and research. Reading, Mass: Addison-Wesley Pub. Co.; 1975.
139. Prochaska JO, DiClemente CC. Transtheoretical therapy: toward a more integrative model of change. *Psychotherapy: theory, research and practice* 1982;19(3):276-88.
140. Kahneman D, Tversky A. Choices, values, and frames. *American psychologist* 1984;39(4):341-50.
141. Gustafsson O, Theorell T, Norming U, Perski A, Öhström M, Nyman CR. Psychological reactions in men screened for prostate cancer. *Br J Urol* 1995;75:631-6.
142. Swanson V, McIntosh IB, Power KG, Dobson H. The psychological effects of breast screening in terms of patients' perceived health anxieties. *Br J Clin Pract* 1996;50:129-35.
143. American Psychiatric Association. Adjustment disorders. In: American Psychiatric A, editor. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM IV*. Washington: American psychiatric association; 1994. p. 623-7.
144. Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I. Manuel Inventaire d'anxiété Etat-Trait Forme Y (STAI-Y). Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 1993.
145. Spiegel D. Health caring. Psychosocial support for patients with cancer. *Cancer* 1994;15:1453-7.
146. Croyle RT, Smith KR, Botkin JR, Baty B, Nash J. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychol* 1997;16:63-72.
147. Litwin MS, Reid K. Quality of life and health behavior in prostate cancer screening populations. In: Thompson IM, Resnick MI, Klein EA, editors. *Prostate cancer screening*. Totowa, NJ: Humana press; 2001. p. 187-208.
148. MacDonagh R. Quality of life and its assessment in urology. *Br J Urol* 1996;78(4):485-96.
149. Essink-Bot ML, de Koning HJ, Nijs JGT, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schroder FH. Short-term effects of population-based screening for prostate cancer on health-related quality of life. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:925-31.

150. Taylor KL, DiPlacido J, Redd WH, Faccenda K, Greer L, Perlmutter A. Demographics, family histories, and psychological characteristics of prostate carcinoma screening participants. *Cancer* 1999;85:1305-12.
151. Essink-Bot ML, Krabbe PFM, Bonsel GJ, Aaronson NK. An empirical comparison of four generic health status measures. *Med Care* 1997;35:522-37.
152. Kalantar JS, Talley NJ. The effects of lottery incentive and length of questionnaire on health survey response rates: a randomized study. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1117-22.
153. Leplège A. Analyse des études de qualité de vie. In: Les éditions de l'Ecole Européenne d'Oncologie. Expression française, éditeur. Qualité de vie et évaluation économique en cancérologie. Paris; 1996. p. 99-108.
154. Chwalow J. Les questionnaires. Elaboration et validation. In: Les éditions de l'Ecole Européenne d'Oncologie. Expression française, éditeur. Qualité de vie et évaluation économique en cancérologie. Paris; 1996. p. 49-54.
155. Bratt O, Damber JE, Emanuelsson M, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H, et al. Risk perception, screening practice and interest in genetic testing among unaffected men in families with hereditary prostate cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:235-41.
156. Miesfeldt S, Jones SM, Cohn W, Lippert M, Haden K, Turner BL, et al. Men's attitudes regarding genetic testing for hereditary prostate cancer risk. *Urology* 2000;55:46-50.
157. Doukas DJ, Feters MD, Coyne JC, McCullough LB. How men view genetic testing for prostate cancer risk: findings from focus groups. *Clin Genet* 2000;58:169-76.
158. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Sons of men with prostate cancer: their attitudes regarding possible inheritance of prostate cancer, screening, and genetic testing. *Urology* 1997;50:360-5.
159. Struwing JP, Lerman C, Kase RG, Giambarresi TR, Tucker MA. Anticipated uptake and impact of genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:169-73.
-
160. Lerman C, Seay J, Balshem A, Audrain J. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J Med Genet* 1995;57:385-92.

161. Lerman C, Hughes C, Trock BJ, Myers RE, Main D, Bonney A, et al. Genetic testing in families with hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA* 1999;281:1618-22.
162. Myers RE, Wolf TA, McKee L, McGrory G, Burgh DY, Nelson G, et al. Factors associated with intention to undergo annual prostate cancer screening among African American men in Philadelphia. *Cancer* 1996;78:471-9.
163. Demark-Wahnefried W, Strigo T, Catoe K, Conaway M, Brunetti M, Rimer BK, et al. Knowledge, beliefs, and prior screening behavior among blacks and whites reporting for prostate cancer screening. *Urology* 1995;46:346-51.
164. Lèplège A, Mesbah M, Marquis P. Analyse préliminaire des propriétés psychométriques de la version française d'un questionnaire international de mesure de qualité de vie : le MOS SF-36 (version 1.1). *Rev Epidém et Santé Publ* 1995;43:371-9.
165. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
166. Keller SD, Ware JE, Bentler PM, Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, et al. Use of structural equation modeling to test the construct validity of the SF-36 health survey in ten countries: results from the IQOLA project. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1179-88.
167. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health survey. manual and interpretation guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
168. Ware JE, Kosinski M, Gandek B, Aaronson NK, Apolone G, Bech P, et al. The factor structure of the SF-36 health survey in 10 countries: results from the IQOLA project. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1159-65.
169. Lèplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger T. The french SF-36 health survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1013-23.
170. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148:1549-57.

171. Bruchon-Schweitzer M, Dantzer R. Introduction à la psychologie de la santé. Paris: Presses universitaires de France; 1998.
172. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory, (STAI). Palo Alto: Consulting Psychologists Press Inc.; 1983.
173. Paulhan I, Bruchon-Schweitzer M, Bourgeois M. Les méthodes d'évaluation de l'anxiété. Paris: Spécia Rhône Poulenc Rorer; 1995.
174. Spielberger CD. Inventaire d'anxiété état-trait forme Y. Adaptation française. Paris; 1993.
175. Cormier L, Azzouzi R, Valéri A, Gundesli M, Moineau MP, Cussenot O, et al. Prostate cancer knowledge and screening behaviour in first-degree relatives of men with prostate cancer. J Urol 2002;167.
176. McDavid K, Melnik TA, Derderian H. Prostate cancer screening trends of New York State men at least 50 years of age, 1994 to 1997. Prev Med 2000;31:195-202.
177. Kash K, Holland J, Halper M, Miller D. Psychological distress and surveillance behaviors of women with a family history of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1992;84:24-30.





Annexe

Annexe 1 : Classification TNM 1997 - Description

Stade Définition

Tx	Tumeur primitive non évaluée
T0	Pas de tumeur primitive
T1	Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie
T1a	Découverte histologique: $\leq 5\%$ du tissu réséqué
T1b	Découverte histologique: $> 5\%$ du tissu réséqué
T1c	Tumeur identifiée sur des biopsies pour PSA élevé
T2	Tumeur palpable limitée à la prostate
T2a	Atteinte d'un lobe
T2b	Atteinte des 2 lobes
T3	Tumeur dépassant la capsule
T3a	Envahissement extra-capsulaire
T3b	Envahissement des vésicules séminales
T4	Tumeur fixée ou envahissant les structures adjacentes (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne)
Nx	Envahissement ganglionnaire non évaluable
N0	Pas de ganglions envahis
N1	Atteinte ganglionnaire régionale
Mx	Métastases non évaluables
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance
M1a	Métastases des ganglions non régionaux
M1b	Métastases osseuses
M1c	Autres sites métastatiques

Nom : Monsieur CORMIER
Prénom : Luc

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

en BIOLOGIE SANTÉ ENVIRONNEMENT

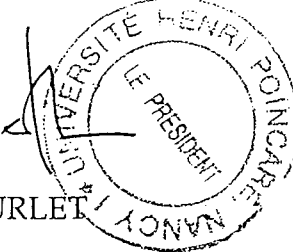
Spécialité : ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

Nancy, le 28 juin 2002

Le Président de l'Université

C. BURLET



RESUME

L'objectif de ce travail était de décrire la perception et les facteurs d'adhésion des hommes apparentés au premier degré à des patients atteints d'un cancer de la prostate au dépistage du cancer de la prostate.

Deux cohortes de sujets ont été étudiées. - Une cohorte de sujets américains (Université de Californie Los Angeles) comprenait des apparentés au premier degré d'hommes atteints d'un cancer de la prostate identifiés à partir d'un échantillon de patients. - Une cohorte de sujets français comprenait des apparentés au premier degré d'hommes atteints d'un cancer de la prostate traités dans trois CHU français à qui il a été proposé un dépistage gratuit par dosage du Prostate Specific Antigen (PSA).

Parmi la première cohorte, 139 hommes ont participé (âge 53 ± 9 ans), 92% étaient caucasiens et 29% avaient plus d'un apparenté atteint d'un cancer de la prostate. La connaissance du cancer de la prostate était bonne. Parmi ceux qui avaient une connaissance correcte du risque familial de développer un cancer de la prostate, seulement 62% croyaient être eux-mêmes plus à risque que l'Américain sans risque familial. 62% des hommes ont eu un dosage du PSA et un toucher rectal dans les deux ans qui précédaient. Les hommes âgés de plus de 50 ans, qui avaient discuté avec leur médecin de famille du dépistage du cancer de la prostate, qui avaient une bonne connaissance concernant la fréquence recommandée du dépistage du cancer de la prostate et les hommes sans comorbidité ont eu un dépistage plus fréquemment que les autres.

Concernant la deuxième cohorte, 273 ont eu un dosage du PSA et 220 candidats avec un $PSA \leq 4$ ng/ml ont retourné les questionnaires complets. 20% ont modérément détérioré leur anxiété et 20% ont détérioré de façon minimale leur qualité de vie durant la procédure de dépistage. Les facteurs associés avec une détérioration de la qualité de vie étaient un âge entre 50-60 ans, avoir plus de deux apparentés atteints d'un cancer de la prostate, une personnalité anxieuse, un haut niveau de scolarité et ne pas avoir d'enfants vivants à la maison. Enfin concernant la perception des problèmes génétiques, 277 candidats ont rempli le questionnaire et ont eu un dosage du PSA. 64% étaient peu ou pas préoccupés par le problème de la prédisposition génétique tandis que les autres étaient très ou énormément préoccupés. Les candidats les plus préoccupés étaient ceux avec une anxiété chronique (ou durable, constitutionnelle) élevée, ceux ayant déjà eu un dépistage et les hommes ayant des fils. 98% des hommes exprimèrent leur intérêt vis à vis des tests génétiques.

Prostate cancer screening: attitude, behavior and adherence factors among men in at-risk families

SUMMARY

The aim of this study was to assess the attitude, behavior and adherence factors to prostate cancer screening in men with a family history of prostate cancer.

Two cohorts of men were studied. One from the University of California Los Angeles with first degree relatives of men with prostate cancer who have been identified in a previous study. Another cohort with first degree relatives of men with prostate cancer treated in three French university hospitals and they were offered a free PSA testing.

Among men from the first cohort, 139 men participated (53 ± 9), 92% were Caucasian, 29% had more than one affected relative with prostate cancer. Prostate cancer knowledge was good. Among men with good prostate cancer knowledge, only 62% thought that they were at higher risk than any American without a family history of prostate cancer. 62% of men had a PSA test and a digital rectal examination within two years. Men over 50, who had discussed with their family practitioner, who had a good knowledge about screening frequency, and men without comorbidity had undergone screening more often than others.

Among men from the second cohort, 273 had undergone PSA test and 220 had normal PSA test completed questionnaires. 20% of men moderately deteriorated anxiety and 20% minimally deteriorated quality of life during screening process. Factors associated with a deterioration of quality of life were having several affected relatives with prostate cancer, to be 50-60 years old, having an anxious personality, a high level of education and no children living at home. Talking about genetic problems, 277 men filled out questionnaire and had undergone PSA test. 64% did not worry or a little about genetic predisposition while others worried a lot or extremely. Men who worried the most were those with a high level of chronic anxiety, who had undergone a previous screening, and those with sons. 98% were interested a lot about genetic testing.

DISCIPLINE : Epidémiologie et Santé Publique

MOTS CLES : Cancer de la prostate, Dépistage, Qualité de vie, Risque familial

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : Ecole de Santé Publique EA 1124 Nancy