JANVIER 2018

AVIS

Utilisation du dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) pour le dépistage du cancer de la prostate au Québec

Une production de
l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

Québec

Utilisation du dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) pour le dépistage du cancer de la prostate au Québec

Rédigé par
Dominique Arsenault
Michel Rossignol

Avec la collaboration de
Linda Perron
Valérie Turcot

Coordination scientifique
Jim Boulanger
Mélanie Martin

Sous la direction de
Michèle de Guise

Document destiné à soutenir la décision d'introduction, de remboursement, d'optimisation ou de retrait de l'utilisation d'une technologie, d'un médicament ou d'une intervention en santé ou en services sociaux. Il contient des recommandations.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* du site Web de l'INESSS.

Équipe de projet

Auteurs
Dominique Arsenault, Ph. D., INESSS
Michel Rossignol, M.D., M. Sc., INESSS

Collaboration
Linda Perron, M.D., Ph. D, INSPQ
Valérie Turcot, Dt.P., Ph. D., INESSS

Direction scientifique
Michèle de Guise, M.D., INESSS

Coordination scientifique
Jim Boulanger, Ph. D., INESSS
Mélanie Martin, Ph. D., INESSS

Repérage d'information scientifique
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Soutien documentaire
Flavie Jouandon

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017
Bibliothèque et Archives Canada, 2017
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-80115-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation du dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) pour le dépistage du cancer de la prostate au Québec. Avis rédigé par Dominique Arsenault et Michel Rossignol. Québec, Qc : INESSS; 2017. 130 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Dr Armen Aprikian, urologue, Centre du cancer des Cèdres, CUSM

Dr Jean-François Boivin, Santé publique et médecine préventive, Hôpital général juif, Montréal

Dr Wilber Deck, Santé publique et médecine préventive, Direction de santé publique, Gaspé,

Dr Bernard Dugré, médecine de famille, Clinique Saint-Vincent, Sherbrooke

Dr Vincent Fradet, urologue, Clinique d'urologie Berger, Québec

Dr Michel Labrecque, médecine de famille, CHU de Québec

Dr Fred Saad, urologue, Hôpital Saint-Luc, CHUM

Dr François Vincent, radio-oncologue, centre hospitalier affilié universitaire régional (CHAUR) (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques

Présidence

Dre Ewa Sidorowicz, médecine interne, directrice générale adjointe, affaires médicales et directrice des services professionnels, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Membres

Dr Paul Brassard, santé publique et médecine préventive, professeur associé, Centre universitaire de Santé McGill

Dre Natalie Cormier, médecine de famille, supervision du travail d'érudition, de la qualité de l'acte et en bureau, Unité de médecine familiale, Les Eskers d'Amos

Dre Madeleine Durand, médecine interne, professeure adjointe de clinique, Centre de recherche du CHUM

M. Fabien Ferguson, conseiller en soins infirmiers GMF, GMF-R, GMF-U, CIUSSS CN, Direction des soins infirmiers, CIUSSS de la Capitale Nationale

Dre Claire Gagné, médecine de famille, médecin-conseil, pratiques clinique et préventives, Direction régionale de santé publique de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur adjoint, Centre de recherche du CHU de Québec, Université Laval, Hôpital du Saint-Sacrement

Dr Michel Labrecque, médecine de famille, professeur de clinique titulaire, Faculté de médecine, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

Me Emmanuelle Lévesque, associée académique, Centre de génomique et politiques, Faculté de médecine, Département de génétique humaine, Université McGill

Représentants citoyens

M. Vincent Beaucher, Sherbrooke

M. Jean-François Gagnon, Québec

Déclaration de conflits d'intérêts

Les intérêts déclarés pourraient porter sur des activités qui ne sont pas en lien direct avec le sujet traité. Ces intérêts ont été divulgués à l'ensemble des collaborateurs. Ils ont fait l'objet d'une évaluation et ont été jugés compatibles avec le présent mandat.

Le **Dr Michel Labrecque** a publié deux articles révisés par les pairs qui remettent en cause le dépistage universel du cancer de la prostate en 2007 et en 2009.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY IV
SIGLES ET ACRONYMES VII
GLOSSAIRE IX
INTRODUCTION 1
1 MÉTHODOLOGIE 3
1.1 Questions d'évaluation 3
1.2 Recherche documentaire 4
1.2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études 4
1.2.2 Sélection des études 5
1.3 Appréciation de la qualité des études 5
1.4 Composition des comités 5
1.5 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique 6
1.6 Formulation des recommandations 6
1.7 Gestion des conflits d'intérêts 7
2 RÉSULTATS 9
2.1 Efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques sans antécédent personnel de cancer de la prostate 9
2.1.1 Littérature sélectionnée 9
2.1.2 Caractéristiques des études sélectionnées 9
2.1.3 Mortalité par cancer de la prostate 14
2.1.4 Mortalité globale 17
2.1.5 Incidence du cancer de la prostate 19
2.1.6 Proportion des cancers selon le stade clinique 21
2.1.7 Interprétation des résultats 22
2.1.8 Autres éléments de la littérature scientifique 23
2.1.9 Limites des études 24
2.1.10 Résumé 26
2.2 Risques et inconvénients du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS 26
2.2.1 Caractéristiques du dosage de l'APS 26
2.2.2 Effets indésirables du dépistage par le dosage de l'APS 28
2.2.3 Surdiagnostic et surtraitement 30

2.2.4 Effets indésirables des traitements du cancer de la prostate localisé....41
2.2.5 Effets psychologiques relativement au dépistage, au diagnostic et au traitement du cancer de la prostate....43
2.2.6 Résumé....46
2.3 Paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate....48
2.3.1 Efficacité du dépistage selon l'âge....48
2.3.2 Fréquence du dépistage....54
2.3.3 Valeur seuil d'APS....59
2.3.4 Populations à risque....62
2.3.5 Résumé....66
2.4 Contextes, conditions et stratégies pour un recours parcimonieux et judicieux au dépistage du cancer de la prostate....67
2.4.1 Décision éclairée et outils d'aide à la décision....67
2.4.2 Surveillance prébiopsie....74
2.4.3 Déremboursement du test de dépistage de l'APS....77
2.4.4 Perception citoyenne....79
2.4.5 Aspects sociétaux....80
2.4.6 Recommandations cliniques et lignes directrices....81
2.4.7 Résumé....84
DISCUSSION....85
CONCLUSION....90
RECOMMANDATIONS....92
RÉFÉRENCES....94
ANNEXE A STRATÉGIE DE RECHERCHE....106
ANNEXE B LISTE DES ÉTUDES INCLUSES DANS LES MÉTA-ANALYSES....109
ANNEXE C ÉVALUATION MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES....110
ANNEXE D FORCES ET FAIBLESSES DE NATURE MÉTHODOLOGIQUE DES ECR SUR L'EFFICACITÉ DU DOSAGE DE L'APS CHEZ LES HOMMES ASYMPTOMATIQUES SANS ANTÉCÉDENT PERSONNEL DE CANCER DE LA PROSTATE.....124
ANNEXE E REVUE SYSTÉMATIQUE AVEC MÉTA-ANALYSE DE RAHAL *ET AL.*, 2016....125
ANNEXE F DESCRIPTION DES NIVEAUX DE RECOMMANDATION DES ORGANISMES D'EXPERTS....127
ANNEXE G DESCRIPTION DES COURBES DE MORTALITÉ CUMULATIVE DANS LES ÉTUDES....128
ANNEXE H APPRÉCIATION DE LA QUALITÉ DE LA PREUVE SCIENTIFIQUE....129

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Indicateurs de l'efficacité du dépistage (réduction de la mortalité et du surdiagnostic)..... xii
Tableau 2. Éléments PICOTS et critères d'inclusion et d'exclusion des études.....4
Tableau 4. Principales caractéristiques des ECR sélectionnés.....12
Tableau 5. Principales caractéristiques des revues systématiques avec méta-analyse.....13
Tableau 6. Impact du dépistage universel avec le test de l'APS sur la mortalité par cancer de la prostate.....16
Tableau 7. Effet du dépistage universel sur la mortalité globale.....18
Tableau 8. Impact du dépistage avec le test de l'APS sur l'incidence du cancer de la prostate.....20
Tableau 9. Incidence du cancer de la prostate selon les stades tumoraux au diagnostic.....22
Tableau 10. Faiblesses méthodologiques des ECR concernant l'efficacité du dosage de l'APS.....25
Tableau 11. Variabilités méthodologiques entre les ECR et influence sur l'interprétation des résultats.....25
Tableau 12. Taux de faux positifs* dans cinq pays participants à l'ERSPC.....27
Tableau 13. Taux de confirmation de cancer de la prostate suivant un test d'APS selon les pays participants à l'ERSPC.....28
Tableau 14. Faiblesses méthodologiques des études concernant les caractéristiques du dosage de l'APS.....28
Tableau 15. Faiblesses méthodologiques concernant les effets indésirables du dépistage par le dosage de l'APS.....30
Tableau 16. Évaluation du surdiagnostic dans l'ERSPC et l'étude de Göteborg.....32
Tableau 17. Estimation du surdiagnostic dans les différentes composantes de l'ERSPC.....33
Tableau 18. Évaluation du surdiagnostic selon le niveau initial d'APS.....35
Tableau 19. Évaluation du surdiagnostic entre le dépistage universel et le dépistage opportuniste.....36
Tableau 20. Effet de différentes stratégies de dépistage, comparativement à l'absence de dépistage, sur la mortalité et le surdiagnostic au cours de la vie de 1 000 hommes.....37
Tableau 21. Modélisation à vie de l'effet du dépistage annuel chez les hommes âgés de 55 à 69 ans (pour 1 000 hommes).....38
Tableau 22. Extrapolation à vie de l'efficacité d'un dépistage annuel pour 100 hommes âgés de 55 à 70 ans.....38
Tableau 23. Estimation des avantages et des risques du dépistage du cancer de la prostate selon trois scénarios de dépistage annuel.....39
Tableau 24. Faiblesses méthodologiques concernant le surdiagnostic et le surtraitement.....40
Tableau 25. Comparaison des traitements pour le cancer de la prostate.....41
Tableau 26. Prévalence des principaux effets secondaires suivant un traitement pour le cancer de la prostate.....42
Tableau 27. Faiblesses méthodologiques concernant les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate localisé.....42
Tableau 28. Risque de suicide à la suite d'un diagnostic de cancer de la prostate détecté par le dosage de l'APS.....45
Tableau 29. Faiblesses méthodologiques concernant les effets psychologiques relativement au dépistage, au diagnostic et au traitement du cancer de la prostate.....46
Tableau 30. Effet du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS en fonction de l'âge sur l'incidence et la mortalité par cancer de la prostate et la mortalité globale.....50
Tableau 31. Effet du dépistage chez les hommes âgés de 50 à 54 ans [Carlsson *et al.*, 2017].....51
Tableau 32. Risques absolus de cancer de la prostate et de mortalité par cancer de la prostate sur 10 ans selon la mesure initiale de l'APS à un jeune âge [Orsted *et al.*, 2012].....52

Tableau 33. Risques de métastases selon l'âge et la valeur initiale d'APS [Vickers *et al.*, 2013] 52
Tableau 34. Risque de cancer de la prostate mortel* selon l'âge et la valeur initiale de l'APS [Preston *et al.*, 2016] 53
Tableau 35. Faiblesses méthodologiques concernant l'efficacité du dépistage selon l'âge 53
Tableau 36. Risque de cancer de la prostate sur 10 ans selon la valeur initiale d'APS [Gelfond *et al.*, 2015] 55
Tableau 37. Risque de cancer de la prostate selon la valeur initiale d'APS [Larsen *et al.*, 2013] 55
Tableau 38. Risque de mortalité par cancer de la prostate diagnostiqué dans les intervalles de dépistage [Zhu *et al.*, 2011] 56
Tableau 39. Incidence des cancers (détectés par dépistage et d'intervalle) selon la fréquence du dépistage dans l'étude de Göteborg et la composante Rotterdam de l'ERSPC [Roobol *et al.*, 2007] 57
Tableau 40. Faiblesses méthodologiques concernant la fréquence du dépistage 58
Tableau 41. Valeur seuil optimale d'APS comme indicateur du risque de cancer de la prostate 61
Tableau 42. Risque de cancer de la prostate et mortalité chez les hommes avec une valeur initiale d'APS < 3,0 ng/mL [Bul *et al.*, 2011] 61
Tableau 43. Faiblesses méthodologiques concernant la valeur seuil d'APS 62
Tableau 44. Impact des antécédents familiaux sur les risques de cancer de la prostate et de mortalité par cancer de la prostate 64
Tableau 45. Faiblesses méthodologiques concernant les populations à risque 65
Tableau 46. Prévalence de la décision partagée et du dépistage par l'APS 68
Tableau 47. Facteurs qui influent la décision partagée 68
Tableau 48. Résumé des méta-analyses sur les outils d'aide à la décision [INESSS, 2013] 69
Tableau 49. Principaux résultats des ECR de la revue systématique d'Ilic *et al.*, 2015 sur l'évaluation des outils d'aide à la décision 70
Tableau 50. ECR sur l'évaluation des outils d'aide à la décision (études postérieures à Ilic *et al.*, 2015) 73
Tableau 51. Faiblesses méthodologiques concernant la décision partagée et les outils d'aide à la décision 74
Tableau 52. Association entre les résultats de second test de l'APS, la biopsie et le risque de cancer de la prostate 76
Tableau 53. Faiblesses méthodologiques concernant la surveillance prébiopsie 77
Tableau 54. Analyse économique du dépistage universel du cancer de la prostate en Ontario 78
Tableau 55. Modélisation de l'impact de l'arrêt du dépistage du cancer de la prostate pendant la période de 2013 à 2025 78
Tableau 56. Faiblesses méthodologiques concernant le déremboursement du test de dépistage par le dosage de l'APS 79
Tableau 57. Position ou orientation de certains organismes concernant le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS 82
Tableau 58. Performance du test du dosage de l'APS 87
Tableau B-1. Études incluses dans les méta-analyses concernant le dépistage universel par le dosage de l'APS 109
Tableau B-2. Comparaison entre la revue Cochrane [Ilic *et al.*, 2013] et celle de Rahal [Rahal *et al.*, 2016] 109
Tableau C-1. Évaluation des ECR sur l'efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques sans antécédent personnel de cancer de la prostate 110
Tableau C-2. Évaluation des méta-analyses sur l'efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques sans antécédent personnel de cancer de la prostate 111

Tableau C-3. Évaluation des ECR sur le surtraitement 112
Tableau C-4. Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement au surdiagnostic et au surtraitement 113
Tableau C-5. Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement aux paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate (âge) 115
Tableau C-6. Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement aux paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate (fréquence du dépistage) 116
Tableau C-7 Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement aux paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate (valeur seuil) 117
Tableau C-8 Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement aux paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate (facteurs de risque) 118
Tableau C-9 Évaluation méthodologique qualitative de la revue systématique de la HAS sur les facteurs de risque de cancer de la prostate [HAS, 2012] 119
Tableau C-10 Évaluation des ECR sur les outils d'aide à la décision dans le processus de décision partagée 120
Tableau C-11 Évaluation méthodologique qualitative de la revue systématique d'Ilic *et al.*, 2015 sur les outils d'aide à la décision 121
Tableau C-12 Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement à la décision partagée 122
Tableau C-13 Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement à la surveillance prébiopsie 123
Tableau D-1 Forces et faiblesses des ECR 124
Tableau E-1 Synthèse des résultats de la méta-analyse de Rahal *et al.*, 2016 125
Tableau F-1 Description de la gradation des recommandations 127
Tableau G-1 Caractéristiques des courbes de mortalité cumulative par cancer de la prostate publiées dans les études 128
Tableau H-1 Qualité des données scientifiques (extrait de l'annexe C du rapport) 129
Tableau H-2 Évaluation du niveau de preuve 130

RÉSUMÉ

Introduction

Selon la Société canadienne du cancer, 4 700 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués au Québec en 2016, ce qui en fait le cancer le plus fréquent chez l'homme. Il est également le troisième plus meurtrier. Le cancer de la prostate est une maladie hétérogène et il peut être soit indolent soit agressif, entrainant ainsi une mortalité et une morbidité considérables.

Le test de l'antigène prostatique spécifique (APS) permet de mesurer une protéase de type sérine kallikréine produite, en particulier, par les cellules épithéliales de la prostate. La concentration de l'APS est souvent élevée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, mais d'autres conditions peuvent également résulter en une hausse de la concentration. Le test de l'APS n'est pas considéré comme un test diagnostique du cancer de la prostate, mais il pourrait permettre de le dépister.

Il est estimé que 90 % des cancers de la prostate peuvent être guéris lorsque ceux-ci sont détectés et diagnostiqués de façon précoce. Ainsi, le dépistage du cancer de la prostate chez les individus asymptomatiques pourrait permettre de réduire la mortalité, la morbidité et les coûts associés aux traitements des cancers avancés. Par contre, le dépistage est également associé à des inconvénients tels les faux positifs et leurs conséquences (biopsie, surdiagnostic, surtraitement) en plus des risques associés aux interventions thérapeutiques.

Malgré l'abondance de la littérature concernant l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS quant à la réduction de la mortalité, les résultats contradictoires des principales études contraignent certaines sociétés savantes à ne pas en faire la recommandation dans le cadre d'un programme de dépistage. Au Canada, un tel programme n'est pas en place. Par contre, en 2013, le Collège des médecins du Québec (CMQ) a recommandé « d'envisager le dépistage du cancer de la prostate (APS et toucher rectal) chez certains individus ». Compte tenu de la faiblesse des preuves concernant les bienfaits d'un tel dépistage, le CMQ a recommandé que le médecin explique aux patients les risques associés au dépistage afin que ceux-ci prennent une décision éclairée avant de procéder au dépistage.

Afin d'améliorer la cohérence entre l'état actuel des connaissances et la pratique du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS observée au Québec, l'INESSS publie un avis portant sur l'utilisation du test de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate, qui vise à évaluer l'efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques ainsi que l'innocuité du dosage de l'APS et des traitements subséquents en cas de résultat positif, à déterminer les paramètres de performance du test de dosage de l'APS ainsi que les conditions et stratégies d'utilisation.

Méthodologie

La recherche documentaire a été effectuée dans les bases de données MEDLINE (par l'interface PubMed), Embase et Cochrane Library. La recherche a ciblé les aspects d'efficacité et d'innocuité ainsi que les paramètres de performance du test de l'APS de même que les conditions et stratégies d'utilisation. Concernant l'aspect de l'efficacité du dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate, seuls les essais cliniques randomisés (ECR) et les revues systématiques avec méta-analyse ont été retenus. Pour les aspects d'innocuité, des paramètres de performance et les conditions et stratégies d'utilisation, les ECR ont été priorisés, mais des études

observationnelles ont également été retenues en plus de revues systématiques avec ou sans méta-analyse.

Résultats

La majorité des données scientifiques présentées dans ce rapport sont basées sur cinq ECR présentant plusieurs biais méthodologiques qui doivent être pris en considération dans l'interprétation des résultats. La contamination des groupes témoins et la variabilité des stratégies de dépistage (fréquence, valeur seuil, prise en charge des patients) en sont les principaux et ils limitent la comparaison entre les études. Plusieurs études observationnelles ont également été retenues, mais leur qualité méthodologique limite l'intégration de leurs résultats.

Efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques sans antécédents personnels de cancer de la prostate

Cinq ECR et cinq revues systématiques avec méta-analyse ont été retenues concernant l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. Cependant, les résultats issus des ECR sont contradictoires. Seuls deux ECR ont démontré une réduction significative de la mortalité par cancer de la prostate à la suite du dépistage par le dosage de l'APS. Parmi les cinq revues systématiques avec méta-analyse, une seule a corroboré ces résultats. De plus, aucune des études sélectionnées n'a démontré d'avantage en termes de diminution de la mortalité globale à la suite du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. Néanmoins, l'ensemble de la littérature sélectionnée a démontré que le dépistage du cancer de la prostate permettait une détection accrue de cancers en plus de permettre un diagnostic à un stade précoce.

Risques et inconvénients du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS

Les risques de résultats faux positifs sont importants, et la valeur prédictive faible indique qu'une grande proportion des hommes qui auront une biopsie à la suite d'un résultat élevé d'APS n'auront pas de confirmation de cancer de la prostate. La majorité des effets indésirables du dosage de l'APS ne sont pas une conséquence du prélèvement sanguin, mais ils sont plutôt associés à la biopsie si le dépistage s'avère positif. Plusieurs études, avec des résultats variables, ont démontré que les avantages en termes de diminution de la mortalité par cancer de la prostate sont associés à un nombre considérable de surdiagnostics, et ce, de façon plus importante lorsque la concentration d'APS lors du dépistage initial est faible. Afin de limiter les inconvénients et les risques associés au dépistage par le dosage de l'APS, il a été proposé que la surveillance active pourrait être une intervention thérapeutique à moindre risque, et ce, sans diminuer les avantages associés à la diminution de la mortalité.

Paramètre de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate

La littérature permettant de cibler une population pour laquelle le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS serait bénéfique est limitée. Concernant l'âge des participants qui ont été soumis au dépistage, un seul ECR a permis d'identifier les hommes âgés de 65 à 69 ans comme une population pouvant bénéficier davantage de ce dépistage en termes de diminution de la mortalité par cancer de la prostate. Cependant, les limites méthodologiques de cette étude restreignent l'interprétation de ce résultat. L'ensemble des revues systématiques avec méta-analyse ont démontré que le dépistage permet d'augmenter la détection des cas de cancer de la prostate, et ce, peu importe l'âge des participants, mais une seule analyse a démontré une diminution de la mortalité par cancer de la prostate chez les hommes âgés de 65 à 69 ans. Certaines études de moindre qualité ont suggéré qu'un dépistage dans la quarantaine pourrait

permettre de repérer les hommes plus à risque de développer un cancer de la prostate en plus d'aider à déterminer la fréquence des dépistages subséquents lorsque nécessaire. De plus, la valeur initiale d'APS au premier dépistage pourrait favoriser l'évaluation des risques de développer un cancer de la prostate, ceux-ci étant plus importants lorsque la valeur d'APS est élevée. La revue de la littérature a permis de reconnaître les antécédents familiaux de cancer de la prostate et l'origine afro-américaine comme des facteurs de risque de cancer de la prostate. Cependant, même si les hommes qui présentent ces facteurs de risque sont plus susceptibles d'être atteints d'un cancer de la prostate, aucune donnée n'a démontré qu'ils seraient plus à risque de décéder de la maladie. Ainsi, les données scientifiques ne permettent pas de justifier le dépistage sélectif de ces patients.

Contexte, conditions et stratégies pour un recours parcimonieux et judicieux au dépistage du cancer de la prostate

La littérature concernant les conditions et les stratégies d'utilisation du dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate est limitée. Néanmoins, afin d'exposer les avantages et les risques relatifs au dépistage par le dosage de l'APS, des données de bonne qualité ont démontré que l'utilisation d'outils d'aide à la décision dans un cadre de décision partagée augmentait le niveau de connaissance des patients à l'égard du dépistage du cancer de la prostate. Afin de réduire les risques associés au dépistage par le dosage de l'APS, des études de cohorte de faible qualité ont démontré qu'advenant un résultat élevé du dosage de l'APS lors d'un dépistage un deuxième test de dosage pourrait permettre d'éviter des interventions diagnostiques invasives, si le second résultat infirme le premier, et de limiter les conséquences et les complications liées à ces interventions.

À la lumière des différentes données scientifiques disponibles, l'ensemble des organismes internationaux n'envisagent pas d'office le dépistage universel, mais ils privilégient d'offrir un dépistage après avoir informé les patients des risques et avantages du dosage de l'APS. Cependant, aucun consensus n'a été établi à propos de la population cible et des protocoles de dépistage.

Conclusion

Les avantages à long terme du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS, soit la baisse de la mortalité par cancer de la prostate et la diminution du nombre des diagnostics de cancer à un stade avancé, sont compensés par des inconvénients à court terme issus de la prise en charge de la maladie lors du diagnostic et du traitement. L'ambivalence dans l'appréciation de l'équilibre entre les avantages et les risques est responsable de l'incertitude liée à la pratique du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS.

Il est fondamental, aux termes de cette évaluation, de s'assurer que les hommes sont bien informés des avantages et des risques associés au dépistage. Pour ceux qui voudront toujours se prévaloir de ce test, il est important de prioriser un usage judicieux du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. Ainsi, le dépistage de routine du cancer de la prostate par le dosage de l'APS n'est pas recommandé par l'INESSS. En raison d'un certain nombre d'incertitudes, le dosage de l'APS doit demeurer accessible seulement aux hommes asymptomatiques âgés de 55 à 69 ans, s'ils ont une espérance de vie de plus de 10 ans.

SUMMARY

Use of the prostate-specific antigen (PSA) test in prostate cancer screening in Quebec (report)

Introduction

According to the Canadian Cancer Society, 4 700 new cases of prostate cancer were diagnosed in Quebec in 2016, which makes it the most common type of cancer in men. It is also the third deadliest. Prostate cancer is a heterogeneous disease, and it can be indolent or aggressive, thus causing considerable mortality and morbidity.

A prostate-specific antigen (PSA) test measures a kallikrein-like serine protease mostly produced by epithelial cells of the prostate. The PSA concentration is often high in patients with prostate cancer, but other conditions can also cause an increased PSA level. The PSA test is not considered a diagnostic test for prostate cancer, but it could detect it.

It is estimated that 90 % of cases of prostate cancer can be cured when detected and diagnosed early. Therefore, prostate cancer screening in asymptomatic individuals could reduce mortality, morbidity and the costs associated with treating advanced cancer. On the other hand, screening also has its drawbacks, such as false positives and their consequences (biopsy, overdiagnosis and overtreatment), in addition to the risks associated with the therapeutic procedures.

Despite the abundance of literature on the efficacy of PSA-based prostate cancer screening in terms of reducing mortality, the contradictory results of the main studies compel certain organizations not to recommend it as part of a screening program. In Canada, there is no such program. However, in 2013, the Collège des médecins du Québec (CMQ) recommended "considering prostate cancer screening (PSA and digital rectal examination) in certain individuals". Given the weakness of the evidence regarding the benefits of such screening, the CMQ recommended that physicians explain to patients the risks associated with screening so that they can make an informed decision whether to go ahead with screening.

To improve consistency between the current state of knowledge and the use of the PSA test in prostate cancer screening practice observed in Quebec, INESSS is publishing a report on the use of the PSA test in prostate cancer screening. The purpose of the report is to evaluate the efficacy of the PSA test in asymptomatic men and the safety of the PSA test and the subsequent treatments in the event of a positive result, and to determine the performance parameters of the PSA test and the conditions and strategies for using it.

Methodology

The literature search was conducted in the MEDLINE (via the PubMed interface), Embase and Cochrane Library databases. The search targeted the safety and efficacy aspects and the performance parameters of the PSA test, as well as the conditions and strategies for using it. As for the efficacy of the PSA test in prostate cancer screening, only randomized clinical trials (RCTs) and systematic reviews with meta-analysis were selected. For the safety aspects, the performance parameters and the conditions and strategies for using the test, priority was given to RCTs, but observational studies were selected as well, as were systematic reviews with or without meta-analysis.

Results

Most of the scientific data presented in this report are based on five RCTs with several methodological biases, which should be taken into consideration when interpreting the results. Control group contamination and differences in the screening strategies (frequency, threshold value and patient management) are the main ones, and they limit interstudy comparison. Several observational studies were selected as well, but their methodological quality limits the integration of their results.

Efficacy of the PSA test in asymptomatic men with no personal history of prostate cancer

Five RCTs and five systematic reviews with meta-analysis were selected for evaluating the efficacy of PSA-based prostate cancer screening. However, the results of these RCTs are contradictory. Only two RCTs showed a significant reduction in prostate cancer mortality following PSA-based screening. Of the five systematic reviews with meta-analysis, only one corroborates these results. Furthermore, none of the studies selected show a benefit in terms of a decrease in overall mortality following PSA-based prostate cancer screening. Nonetheless, the body of literature selected shows that prostate cancer screening permits increased cancer detection, in addition to permitting diagnosis at an early stage.

Risks and drawbacks associated with PSA-based prostate cancer screening

The risk of a false-positive result is high, and the low positive predictive value indicates that a large proportion of men who have a biopsy after a high PSA result will not receive confirmation of prostate cancer. Most of the adverse events of the PSA test are unrelated to the blood specimen procedure. They are instead associated with the biopsy if the test is positive. Several studies, whose results are variable, have shown that the benefits in terms of reducing prostate cancer mortality are associated with a considerable number of overdiagnosed cases, principally when the PSA level at first screening is low. To limit the drawbacks and risks associated with PSA-based screening, it has been proposed that active surveillance could be a lower-risk therapeutic intervention, this without diminishing the mortality reduction benefit.

Parameters of PSA test utilization in prostate cancer screening

The literature pointing to a population in which PSA-based prostate cancer screening would be beneficial is limited. As for the age of the participants who were screened, a single RCT identified men aged 65 to 69 years as a population in which this screening would be more beneficial in terms of reducing prostate cancer mortality. However, this study's methodological limitations affect the interpretation of this result. All of the systematic reviews with meta-analysis show that screening increases the detection of prostate cancer cases, regardless of the participants' age, but only one analysis showed a decrease in prostate cancer mortality in men aged 65 to 69 years. Certain studies of lesser quality suggest that screening men in their forties could be enable to identify those at greater risk for developing prostate cancer, in addition to determining the frequency of subsequent screenings, when necessary. Furthermore, the baseline PSA level at first screening could promote the assessment of the risk of developing prostate cancer, this risk being higher when the PSA level is high. The literature review identified a family history of prostate cancer and African-American origin as prostate cancer risk factors. However, even if men with these risk factors are more susceptible to developing prostate cancer, no data have shown that they would be at greater risk for dying from this disease. Therefore, the scientific data do not justify selective screening of these patients.

Context, conditions and strategies for judicious and sparing use of prostate cancer screening

The literature on the conditions and strategies for using the PSA test in prostate cancer screening is limited. Nonetheless, for the purpose of explaining the benefits and risks associated with PSA-based screening, good-quality data have shown that using decision support aids in a shared-decision context increases the patients' knowledge of prostate cancer screening. To reduce the risks associated with PSA-based screening, cohort studies, of low quality, have shown that in the event of a high PSA test result during screening, a second test could avoid invasive diagnostic procedures if the second result contradicts the first one and therefore limit the consequences and complications associated with them.

In light of the different scientific data available, none of the international organizations automatically propose universal screening, but they do favour offering screening after informing patients of the risks and benefits associated with the PSA test. However, no consensus has been reached regarding the target population and the screening protocols.

Conclusion

The long-term benefits of PSA-based prostate cancer screening, namely, a decrease in prostate cancer mortality and a decrease in the number of diagnoses of advanced-stage cancer, are offset by the short-term drawbacks stemming from managing the disease during diagnosis and treatment. The ambivalence in the assessment of the risk-benefit balance is responsible for the uncertainty regarding PSA-based prostate cancer screening practice.

In light of this assessment, it is important to ensure that men are well informed of the benefits and risks associated with screening. For those who still want to avail themselves of this test, it is important to make judicious use of PSA-based prostate cancer screening. Therefore, INESSS does not recommend routine PSA-based prostate cancer screening. Because of a certain number of uncertainties, the PSA test should remain accessible to asymptomatic men aged 55 to 69 years with no history of cancer, if they have a life expectancy of more than 10 years.

SIGLES ET ACRONYMES

AFMC	Association des facultés de médecine du Canada
APS	Antigène prostatique spécifique
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASMPQ	Association des spécialistes en médecine préventive du Québec
AUQ	Association des urologues du Québec
CASP	*Critical Appraisal Skills Programme*
CPAC	Partenariat canadien contre le cancer
CMQ	Collège des médecins du Québec
EAU	European Association of Urology
ECR	Essai clinique randomisé
ERSPC	*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*
ETR	Échographie transrectale
EPR	Essai pragmatique
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
FP	Faux positif
GECSSP	Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
GS	Score de Gleason
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HR	Rapport de risque
HQO	Health Quality Ontario
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITT	*Intention to treat* (analyse en intention de traitement)
LY	*Life-year* (année de vie)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (États-Unis)
NND	*Number needed to detect/diagnose*
NNI	*Number needed to invite*
NNO	*Number needed for overdetection*
NNT	*Number needed to treat*
OR	Rapport de cotes
PLCO	*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer screening trial*
PR	Prostatectomie radicale
ProtecT	*Prostate Testing for Cancer and Treatment*
QALY	*Quality adjusted life-year* (année de vie pondérée par la qualité de vie)

R-AMSTAR	*Revised – Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*
RR	Risque relatif
RT	Radiothérapie
ROC	*Receiver operating characteristic*
SA	Surveillance active
TR	Toucher rectal
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
VPP	Valeur prédictive positive

GLOSSAIRE

Biais de mémoire

Un cas se souviendra parfois plus facilement d'une exposition ancienne, parce qu'il se sent plus concerné qu'un témoin qui fera moins d'efforts. Ou, inversement, il pourra avoir tendance (inconsciemment ou non) à minimiser une exposition s'il se sent responsable de son état de santé actuel. On peut rapprocher de ce phénomène de mémoire sélective ceux qu'on rencontre dans les études portant sur les maladies à évolution fatale. Il peut arriver qu'une proportion non négligeable de ces patients soient décédés au moment de l'enquête : on est alors souvent amené à interroger d'autres répondants (conjoints, membres de la famille, etc.) qui, évidemment, ne répondent pas tout à fait de la même façon [Faculté de Médecine Paris-Ile-de-France-Ouest (PIFO), 2005].

Biais de sélection sur la durée (*length time bias*)

Il s'explique par le fait que le dépistage a plus de chance de détecter les cancers à évolution lente, ceux qui demeurent au stade présymptomatique plus longtemps que les variantes agressives qui évoluent plus rapidement. Ainsi, la survie associée aux cancers dépistés paraîtra meilleure parce qu'ils incluent une plus grande proportion de cancers à évolution lente que ceux diagnostiqués au stade symptomatique (adapté de AFMC, 2013).

Cancer d'intervalle

Les cancers d'intervalle sont des cancers détectés hors protocole entre les intervalles de dépistage [Nelen *et al.*, 2010].

Cancer indolent

Cancer qui, à cause de son évolution lente, pourrait ne jamais se manifester cliniquement ni causer de problèmes de santé. Il n'existe pas de moyen pour distinguer quel cancer dépisté précocement restera indolent ou, au contraire, évoluera vers une forme agressive. C'est pourquoi les approches thérapeutiques sont adaptées pour tenir compte de ces possibilités [Bangma et Roobol, 2012].

Dépistage opportuniste

Dépistage entrepris par un clinicien (médecin ou infirmière en prévention) où la population visée est celle qui se présente dans un service de santé et qui est asymptomatique et sans antécédent relativement à la maladie dépistée (adapté de AFMC, 2013).

Dépistage universel

Dépistage qui cible une population définie par des facteurs démographiques. Il peut s'agir d'un programme organisé de dépistage tel que les programmes provinciaux de dépistage chez les nouveau-nés ou bien le programme québécois de dépistage du cancer du sein (adapté de AFMC, 2013).

Effet de devancement (*lead time*)

Il s'explique par le délai (temps de devancement) entre le moment où la maladie est détectée par dépistage et celui où il est probable qu'elle produira des symptômes et sera diagnostiquée sans dépistage. Le dépistage mène ainsi à un diagnostic plus précoce et le patient vivra donc plus longtemps avec le diagnostic. Il est malgré tout possible que le dépistage ne modifie pas en fait la durée de sa vie. Par conséquent, si l'on évalue le programme de dépistage en fonction de la durée de la survie des patients, on pourrait avoir une fausse évaluation de son efficacité (biais) dans les premières années d'implantation du dépistage. Ce problème n'est pas observable lorsqu'on évalue la mortalité dans une population (adapté de AFMC, 2013).

Effet du volontaire sain

Les volontaires qui participent aux recherches épidémiologiques ont un taux de mortalité plus faible que les participants non volontaires. Ce biais s'explique par le fait que les volontaires sont généralement plus attentifs à leur santé.

Essai randomisé

Type d'étude épidémiologique dite expérimentale parce que l'assignation des participants à recevoir ou non l'intervention à l'étude est déterminée par le chercheur par le moyen de la randomisation. Cette technique assure que les groupes sont habituellement comparables, sauf pour l'exposition à l'intervention (médicament, procédure, etc.). L'essai pragmatique (EPR) est un type d'essai randomisé qui vise à s'apparenter à la pratique clinique et où, entres autres caractéristiques, l'exposition est laissée libre d'évoluer après randomisation (adapté de AFMC, 2013). Les essais randomisés sur le dépistage du cancer de la prostate s'apparentent à ce type d'essai où les participants reçoivent ou non une invitation (incitative) au dépistage et demeurent libres, dans un groupe ou dans l'autre, de se soumettre ou non au dépistage.

Tous les premiers essais randomisés sur l'APS ont été qualifiés d'ECR par leurs auteurs alors qu'il s'agissait en réalité d'EPR. Le dernier essai (en cours au Royaume-Uni) est décrit comme un EPR [Turner *et al.*, 2016].

Faux positif

Résultat qui indique qu'une condition a été rapportée lorsqu'elle n'est pas véritablement présente. Dans le contexte de test de dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS, le faux positif est défini comme un résultat de test de l'APS positif alors que le résultat du test diagnostique (prélèvement biopsique de la prostate avec analyse histopathologique) est négatif [Kilpelainen *et al.*, 2011].

Sensibilité

Probabilité qu'un cas donné soit identifié correctement par le test. Elle fait référence à la proportion de personnes vraiment atteintes de la maladie, dans la population ciblée, qui sont repérées par le test de dépistage comme étant atteintes de la maladie. Un test sensible est un test qui à une faible proportion de faux négatifs [Lalkhen et McCluskey, 2008].

Spécificité

Probabilité qu'une personne qui n'est pas atteinte de la maladie soit identifiée correctement par le test. Elle fait référence à la proportion de personnes sans la maladie qui sont identifiée par le test de dépistage comme n'étant pas atteintes de la maladie. Un test spécifique est un test qui a une faible proportion de faux positifs [Lalkhen et McCluskey, 2008].

Surdiagnostic

Détection d'une tumeur qui n'aurait pas eu de conséquence clinique durant la vie du patient sans le dépistage. Le surdiagnostic survient lorsque l'espérance de vie du patient au moment du dépistage est courte en raison de son âge avancé ou de la présence de comorbidités, ou lorsque la tumeur progresse lentement ou est indolente [Welch et Black, 2010].

Surtraitement

Absence potentielle d'avantages en plus des méfaits associés à un traitement dans le cas d'un cas de cancer surdiagnostiqué [Loeb *et al.*, 2014].

Surveillance active

La surveillance active (SA) est une option « thérapeutique » dans les cas de cancer de la prostate trouvé par dépistage. Le principe de la SA consiste à ne pas traiter immédiatement un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué lorsque la tumeur est cliniquement localisée et à faible risque de progression. Le patient est alors soumis à une surveillance régulière, clinique, biologique et histologique par biopsies prostatiques. Un traitement curatif classique du cancer (prostatectomie totale, curiethérapie interstitielle ou radiothérapie externe) est proposé en cas de progression tumorale ou si le patient le demande [Guyatt *et al.*, 2011].

Valeur prédictive positive

La valeur prédictive positive est la proportion de résultats positifs du test qui sont des résultats vrais positifs. Elle fait référence à la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif. Cette valeur varie selon la prévalence de la maladie [Skaik, 2008]. Dans l'étude ERSPC, la valeur prédictive positive est définie comme le nombre de cancers détectés par le dépistage divisé par le nombre de biopsies pratiquées (taux de confirmation des APS positifs) [Schröder *et al.*, 2014].

Indicateurs de l'efficacité du dépistage

Différents indicateurs permettent d'évaluer l'impact d'un dépistage en termes d'efficacité sur la réduction de la mortalité et le surdiagnostic qui peut en résulter. Le tableau suivant présente trois de ces indicateurs

Tableau 1. Indicateurs de l'efficacité du dépistage (réduction de la mortalité et du surdiagnostic)

Indicateurs [références]	Définition	Calcul	Interprétation
NNI (ou NNS) Auvinen *et al.*, 2016; Schröder *et al.*, 2014	Nombre d'hommes invités au dépistage pour éviter un décès par cancer de la prostate sur une période de temps.	$1 / (M_t - M_d)$	Le NNI est un indicateur d'impact du dépistage qui tient compte du taux de participation. Il estime la réduction de la mortalité dans le cadre d'un programme de dépistage.
NNO Auvinen *et al.*, 2016	Nombre d'hommes invités au dépistage par cas additionnel de cancer de la prostate sur une période de temps.	$1 / (I_d - I_t)$	Le NNO est un indicateur des cas supplémentaires repérés par le dépistage (détection au-delà du suivi usuel). Il estime le nombre supplémentaire de cas qui seraient trouvés dans le cadre d'un programme de dépistage.
NND Auvinen *et al.*, 2016; Schröder, 2014; Sandblom *et al.*, 2011	Nombre d'hommes supplémentaire à soumettre à la détection ou au diagnostic par dépistage pour éviter un décès par cancer de la prostate sur un période de temps.	$NNI \times (I_d - I_t)$ ou NNI / NNO	Le NND est une mesure qui quantifie le compromis entre les avantages et les risques du dépistage. Il permet d'apprécier l'efficacité de l'intervention (ratio des cas supplémentaires repérés grâce au dépistage du cancer de la prostate sur les décès par cancer de la prostate évités grâce au dépistage). La valeur idéale est de 1; plus elle augmente, moins l'intervention est efficace.

NND : *number needed to detect/diagnose*; NNI : *number needed to invite*; NNO : *number needed to overdetect*.
I_d : incidence cumulée du groupe soumis au dépistage
I_t : incidence cumulée du groupe témoin
M_d : risque de mortalité absolue du groupe invité au dépistage
M_t : risque de mortalité absolu du groupe témoin (non invité au dépistage)
(Adapté de Auvinen *et al.*, 2016; Schröder *et al.*, 2014; Sandblom *et al.*, 2011)

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment observé chez l'homme au Québec. Selon la Société canadienne du cancer, 4 700 nouveaux cas ont été diagnostiqués au Québec en 2016. On estime que 860 hommes en mourront, ce qui en fait le troisième cancer le plus meurtrier chez les Québécois [SCC, 2016]. Le cancer de la prostate est une maladie hétérogène. Les tumeurs de la prostate peuvent être indolentes ou très agressives, à l'origine de métastases aux os ou à d'autres organes entrainant une mortalité et une morbidité considérables [Loberg *et al.*, 2005].

L'antigène prostatique spécifique

Le test de l'antigène prostatique spécifique (APS) est une analyse sanguine utilisée pour mesurer la quantité d'APS sérique. L'APS est une protéase de type sérine-kallikréine [Balk *et al.*, 2003]. Cette enzyme est presque exclusivement produite par les cellules épithéliales de la prostate et elle est un marqueur reconnu de cet organe. L'APS est normalement présent dans le sang de tous les hommes à une concentration infime. Les concentrations d'APS sérique sont souvent élevées chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, et le dosage est utilisé pour le dépistage du cancer, le suivi de l'évolution du cas d'un patient et la vérification de la réponse à un traitement [Lilja *et al.*, 2008]. Toutefois, il est possible que la concentration d'APS ne soit pas élevée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate [Ankerst et Thompson, 2006; Thompson *et al.*, 2005]. Une hypertrophie bénigne de la prostate ou une prostatite peut entraîner une augmentation de l'APS sérique [Catalona *et al.*, 1994]. L'APS n'est donc pas un marqueur spécifique du cancer de la prostate. Pour ces raisons, le test de l'APS n'est pas considéré comme un test diagnostique absolu du cancer de la prostate, mais il pourrait avoir un intérêt dans le dépistage précoce.

Le cancer de la prostate et le dépistage

L'objectif du dépistage est la détection prématurée de maladies chez des individus asymptomatiques afin de réduire la morbidité, la mortalité et les coûts associés aux traitements des cancers avancés ou métastatiques [SCC, 2016]. On estime à 90 % le taux de guérison des cancers de la prostate lorsque ceux-ci sont diagnostiqués de façon précoce [O'Rourke, 2011]. Au Canada, où aucun programme de dépistage universel du cancer de la prostate n'est appliqué, on estime à 95 % le taux de survie à 5 ans [SCC, 2016].

Des effets indésirables peuvent être engendrés par le dépistage. Des pourcentages élevés de résultats de test de l'APS faux positifs (FP) peuvent entraîner des examens invasifs (biopsies) souvent inutiles et engendrer par le fait même des coûts associés au surdiagnostic et au surtraitement [Draisma *et al.*, 2003]. De plus, les FP peuvent induire une détresse psychologique persistante chez les patients. Les méfaits physiques (incontinence, impuissance) qui résultent des traitements associés au diagnostic du cancer de la prostate sont également non négligeables. L'équilibre entre les avantages et les inconvénients du test de l'APS doit être considéré dans l'évaluation de la pertinence d'utiliser le test de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate.

Malgré la publication de plusieurs études cliniques prospectives, d'études observationnelles et d'analyses rétrospectives, une controverse persiste concernant la pertinence du dépistage du cancer de la prostate par le test de l'APS. Les résultats d'essais randomisés d'envergure, dont

l'étude *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer* (PLCO) aux États-Unis et l'*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) en Europe, ont rapporté des résultats contradictoires concernant l'efficacité du dépistage universel du cancer de la prostate par le test de l'APS (seul ou conjugué au toucher rectal [TR]) pour la réduction de la mortalité par cancer de la prostate [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012]. Plusieurs sociétés savantes considèrent l'efficacité d'un programme de dépistage insuffisante pour en faire la recommandation [Livingston *et al.*, 2016; Bell *et al.*, 2014; AAFP, 2012]. Un tel programme n'est pas appliqué au Canada. Par ailleurs, l'efficacité du test de l'APS dans un contexte de dépistage opportuniste du cancer de la prostate n'est pas clairement établie [Loeb, 2016].

En 2013, le Collège des médecins du Québec a recommandé aux médecins, sur la base de preuves de faible qualité, « d'envisager le dépistage du cancer de la prostate (dosage de l'APS et TR) chez leurs patients âgés de 55 à 70 ans ayant une espérance de vie de plus de 10 ans et avant l'âge de 55 ans chez leurs patients à plus haut risque de cancer de la prostate (antécédents familiaux ou de race noire) » (recommandation faible). Vu la faiblesse des preuves à l'appui et la marge de manœuvre étroite entre le bienfait du repérage précoce d'un cancer à caractère souvent indolent et les inconvénients liés au surdiagnostic, le CMQ recommande que le médecin explique aux patients, avec des d'outils d'aide à la décision, les conséquences du dépistage du cancer de la prostate afin que ces patients puissent prendre une décision éclairée avant de procéder ou non à ce dépistage (recommandation forte) [CMQ, 2013b].

Soucieux d'améliorer la cohérence entre l'état actuel des connaissances et la pratique observée au Québec en matière de recours au dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate, le ministère de la Santé et des Services sociaux se questionne sur l'efficacité du dépistage par le dosage de l'APS quant à la réduction de la mortalité et de la morbidité par cancer de la prostate et à la population cible pour laquelle le dépistage serait pertinent. Dans ce contexte, un guide d'usage judicieux[1] de l'utilisation du test de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate, rédigé à la lumière des meilleures preuves disponibles, est nécessaire. Le présent guide vise principalement à évaluer l'efficacité du dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate chez les hommes asymptomatiques. Il porte également sur l'innocuité du dosage de l'APS et des traitements subséquents en cas de résultats positifs au test de l'APS.

[1] Outil destiné à soutenir la pratique (clinique, psychosociale ou de réadaptation) et l'organisation des services requis au regard d'une technologie, d'un médicament ou d'une intervention personnelle en santé ou en services sociaux.

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie appliquée aux fins du présent avis a permis l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate chez les hommes asymptomatiques.

Deux évaluateurs (D.A. et M.R.) ont procédé à la sélection et à l'évaluation de la qualité des études ainsi qu'à l'extraction des données. Trois comités ont été consultés, soit le comité consultatif, le comité de suivi et le comité d'excellence clinique.

L'efficacité du dépistage avec le dosage de l'APS est rapportée selon les mesures de résultats concernant les issues cliniques : la mortalité par cancer de la prostate et la mortalité globale ainsi que l'incidence du cancer de la prostate. La détermination, s'il y a lieu, des facteurs de risque de cancer de la prostate et l'évaluation du dépistage avec le dosage de l'APS sur ces populations cibles seront également rapportées.

1.1 Questions d'évaluation

Cet avis vise à répondre aux questions suivantes, selon les meilleures preuves disponibles :

1. Quelle est l'efficacité du dosage de l'APS à des fins de dépistage du cancer de la prostate en termes d'incidence, de mortalité spécifique et de toutes causes?
2. Quels sont les risques d'effets indésirables du dosage de l'APS à des fins de dépistage du cancer de la prostate en termes de conséquences d'un test positif (anxiété, dépression, etc.), de faux positifs ou négatifs et de surdiagnostic?
3. Quels sont les paramètres les plus performants de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate pour optimiser l'efficacité et réduire les risques, selon :
    - les populations d'hommes ciblées;
    - l'âge optimal de début et de fin du dépistage;
    - le seuil de positivité;
    - la fréquence du dépistage.
4. Quels sont les contextes, conditions et stratégies les plus prometteurs pour un recours parcimonieux et judicieux au dépistage du cancer de la prostate dans les perspectives suivantes :
    - la décision partagée;
    - la perspective des patients;
    - la surveillance active prébiopsie;
    - le remboursement du test de l'APS.

1.2 Recherche documentaire

Une recherche documentaire a été effectuée dans les bases de données MEDLINE (par l'interface PubMed), Embase et Cochrane Library. Les principaux mots clés étaient : *prostate cancer, prostate specific antigen, PSA, PSA screening, prostatic neoplasm, prostate cancer screening*. Cette recherche a ciblé les publications qui portent essentiellement sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. La période couverte était de 1975 à 2016. Des mises à jour ont été faites au cours de la réalisation de ce travail pour inclure les études publiées jusqu'en février 2017. La liste des références des études sélectionnées a été consultée pour recenser des études non repérées par la stratégie de recherche.

Une recherche de la littérature grise a été réalisée pour repérer les guides de pratique portant sur le dépistage du cancer de la prostate ainsi que les recommandations émises par des organismes et des associations scientifiques de renommée internationale.

La stratégie de recherche documentaire est présentée à l'annexe A.

1.2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le tableau 2. Brièvement, la population visée a inclus des hommes adultes asymptomatiques avec ou sans facteur de risque de cancer de la prostate. Les hommes qui avaient des antécédents de cancer de la prostate ont été exclus. Aucune taille d'échantillon minimale n'a été établie pour qu'une étude soit retenue. Seules les recommandations avec gradation ont été considérées.

Tableau 2. Éléments PICOTS et critères d'inclusion et d'exclusion des études

Éléments PICOTS	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	Hommes adultes asymptomatiques avec ou sans facteur de risque de cancer de la prostate.	Hommes ayant des antécédents de cancer de la prostate.
Interventions	Test de dosage sanguin de l'APS avec ou sans toucher rectal à l'initiative du médecin ou à la demande du patient. Implantation de guides de pratique clinique.	Tous tests de dépistage autres que le dosage de l'APS et le toucher rectal (biologique, imagerie ou autre).
Comparateurs	Aucun dépistage ou pratique habituelle; sans guide de pratique clinique	
Résultats (*outcomes*)	Efficacité du test • Mortalité associée au cancer de la prostate • Mortalité globale • Incidence du cancer de la prostate Innocuité • Effets liés à un test positif (anxiété, dépression) • Faux positifs, faux négatifs • Surdiagnostic	Efficacité dans un contexte de surveillance active postbiopsie et postdiagnostic.
Moment (*timing*)	Résultats de dépistage au moment du test et suivi de durée variable	
Contextes (*setting*)	Test de dosage sanguin de l'APS dans un contexte de dépistage universel ou opportuniste, qu'il soit organisé autour de guides de pratique clinique ou pas.	Test de dosage sanguin de l'APS dans un contexte de diagnostic de cancer.

1.2.2 Sélection des études

Les études ont été sélectionnées indépendamment par deux examinateurs (DA et MR).

Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Les revues systématiques avec ou sans méta-analyse ont été privilégiées. Les études comparatives, notamment les essais cliniques randomisés, les études de cohorte et les études de type cas témoins, ont été retenues lorsqu'elles étaient jugées pertinentes selon les questions d'évaluation et les critères de sélection.

Pour les études comparatives associées à la question 1, seuls les essais randomisés ont été considérés vu l'étendue de la littérature. La comparaison devait inclure le dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS (seul ou en combinaison avec le TR) contre l'absence de dépistage. Pour les questions 2 à 4, pour les études comparatives, les essais randomisés ont été priorisés. Des études comparatives de type cas témoins, des études de cohorte et des séries de cas ont également été sélectionnées. Des études de modélisation ont aussi été considérées. Pour la question 2 (risques et inconvénients du dépistage), les études portant sur les traitements du cancer de la prostate localisé devaient inclure la surveillance active comme intervention. Pour la question 3, les études devaient rapporter des données sur la mortalité par cancer de la prostate ou les risques de cancer avancé ou métastatique afin d'être considérées. Concernant les populations à risque et les antécédents familiaux, seules les études publiées après la revue systématique de la Haute Autorité de Santé ont été considérées [HAS, 2012]. Pour la question 4, seuls les ECR publiés à la suite de la revue systématique d'Ilic et ses collaborateurs ont été considérés [Ilic *et al.*, 2015]. Certaines études épidémiologiques ont été retenues étant donné la faible quantité de littérature traitant de certaines sous-sections de la question 4.

1.3 Appréciation de la qualité des études

La qualité méthodologique des revues systématiques avec méta-analyse a été évaluée à l'aide de la grille d'évaluation R-AMSTAR (acronyme de *Revised – Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) et celle des revues systématiques sans méta-analyse avec une grille CASP (acronyme de *Critical Appraisal Skills Programme*). La qualité méthodologique des ECR et des études observationnelles a été examinée avec une grille CASP. La qualité méthodologique des études de modélisation n'a pas été évaluée. Les évaluations détaillées des études retenues sont présentées à l'annexe C. Celles-ci ont été réalisées indépendamment par deux évaluateurs (D.A. et M.R.), et les divergences d'opinions ont été réglées par consensus.

La qualité générale des études a été assignée en fonction du score obtenu sur les grilles d'évaluation : élevé (80 % et plus), moyen (60 % à 80 %) et faible (inférieur à 60 %).

1.4 Composition des comités

Comité consultatif

Ce comité est composé de médecins omnipraticiens, de médecins spécialistes du cancer de la prostate (urologue, oncologue) et de médecins de santé publique. Le rôle de ce comité consiste à évaluer la qualité scientifique du contenu, juger de la preuve et formuler des recommandations à partir des meilleures données scientifiques disponibles et du savoir expérientiel.

Comité de suivi

Ce comité est composé de représentants de différentes associations, soit la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ), l'Association des urologues du Québec (AUQ), le Collège des médecins du Québec (CMQ), la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ), l'Association des spécialistes en médecine préventive du Québec (ASMPQ) et un représentant des usagers (regroupement provincial des comités d'usagers). Le rôle de ce comité consiste à évaluer le document, se positionner au regard des recommandations formulées et diffuser ces recommandations si elles sont acceptées.

Comité d'excellence clinique

Ce comité est composé de professionnels de la santé et des services sociaux, de gestionnaires, d'éthiciens, d'économistes de la santé, de chercheurs et de citoyens qui contribuent à assurer la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS.

1.5 Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la qualité consiste à juger de la confiance que l'on accorde au lien possible entre une intervention et les résultats de recherche obtenus sur ses effets. La qualité de la preuve scientifique est appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la synthèse de la littérature pour répondre aux questions d'évaluation.

Les quatre critères d'appréciation suivants ont été établis pour juger de la qualité des énoncés de preuve scientifique :

- limites méthodologiques des études;
- cohérence, fiabilité;
- impact clinique ou organisationnel;
- généralisabilité, transférabilité.

Un sommaire de la qualité de la preuve scientifique est présenté à l'annexe H.

Pour appuyer chacun des énoncés, un niveau de preuve scientifique global est attribué selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant). Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance qu'ont les évaluateurs dans les résultats des données scientifiques.

1.6 Formulation des recommandations

Au cours des deux rencontres des membres du comité consultatif, les discussions ont été orientées en tenant compte :

- de la qualité de la preuve scientifique présentée dans le rapport d'évaluation;
- de l'équilibre entre les avantages et les risques associés au dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS;
- des valeurs et des préférences des professionnels de la santé, des citoyens et des patients (par l'intermédiaire des membres experts du comité consultatif) concernant le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS.

La formulation des recommandations de l'avis sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS repose sur :

- les données scientifiques concernant l'efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques sans antécédent personnel de cancer de la prostate;
- les risques et les inconvénients du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS;
- les paramètres de l'utilisation du dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate;
- les conditions et stratégies les plus prometteuses pour un recours parcimonieux et judicieux au dépistage du cancer de la prostate.

À défaut de preuve scientifique ou d'information pertinente, une proposition de recommandation a été soumise aux membres du comité consultatif et discutée en réunion. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière a été reformulée. Aucune recommandation sur laquelle une objection a été formulée n'a été retenue.

1.7 Gestion des conflits d'intérêts

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier s'appuient sur différentes modalités, conformément aux codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

- Une première modalité de gestion qui sera mise en œuvre est l'équilibrage des diverses perspectives représentées au sein des groupes de travail formés pour le présent dossier afin que les positions divergentes soient prises en considération. Ainsi, les membres des groupes de travail représenteront les diverses parties prenantes relativement au dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate, y inclus une diversité de professionnels de la santé, de spécialités médicales et de champs d'activité pertinents au présent travail.
- Toute personne appelée à collaborer aux travaux pour ce dossier devra déclarer les intérêts personnels qui la placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle devra également déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles.
- Les déclarations rédigées par les collaborateurs au dossier feront l'objet d'une évaluation par la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies de l'INESSS. Les critères pris en considération seront notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe. Cette évaluation permettra de déterminer les autres modalités de gestion qui seront appliquées.
- Les collaborateurs pour lesquels il est jugé que le niveau de risque éthique est élevé ne seront pas invités à participer aux travaux d'évaluation à titre de membre des groupes de travail qui formulent les recommandations. Ils pourront toutefois être invités à commenter ces recommandations.

- Si le niveau de risque est jugé élevé pour une partie des travaux seulement, les collaborateurs pourront participer à la formulation des recommandations, mais ils devront se retirer lorsque le niveau de risque de certaines recommandations sera jugé élevé.
- L'intégration des différentes sources de connaissance, y compris celles issues de la documentation scientifique, sera à la base des délibérations des groupes de travail.
- Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler des recommandations seront structurées à l'aide de processus et de critères clairs, bien définis et transparents permettant d'objectiver les positions prises par leurs membres.
- Par souci de transparence, la divulgation systématique aux membres des groupes de travail formés pour le présent dossier des situations de conflit pour lesquelles il a été jugé qu'elles ne constituaient pas un empêchement de participer aux travaux permettra aux membres des comités de relativiser les propos des personnes qui se trouvent dans ces situations.
- Ces situations seront également divulguées publiquement dans les pages liminaires de l'avis lors de sa publication, par souci de transparence à l'égard des lecteurs et des utilisateurs de la production.

2 RÉSULTATS

2.1 Efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques sans antécédent personnel de cancer de la prostate

2.1.1 Littérature sélectionnée

La recherche de la littérature a permis de sélectionner :

- Cinq essais cliniques randomisés (études originales et des études du suivi) [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012; Schröder *et al.*, 2012; Sandblom *et al.*, 2011; Hugosson *et al.*, 2010; Andriole *et al.*, 2009; Schröder *et al.*, 2009; Hugosson *et al.*, 2004; Labrie *et al.*, 2004; Sandblom *et al.*, 2004; Labrie *et al.*, 1999]
- Cinq revues systématiques avec méta-analyses (revues originales et mises à jour) [Rahal *et al.*, 2016; Ilic *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Lumen *et al.*, 2012; Ilic *et al.*, 2011; Djulbegovic *et al.*, 2010; Ilic *et al.*, 2006].

Une mise à jour de la revue systématique avec méta-analyse concernant l'efficacité du dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate a été publiée en 2013 par The Cochrane Collaboration [Ilic *et al.*, 2013]. Trois revues systématiques avec méta-analyse parues avant la revue systématique publiée par The Cochrane Collaboration ont également été repérées [Lee *et al.*, 2013; Lumen *et al.*, 2012; Djulbegovic *et al.*, 2010]. La revue systématique avec méta-analyse de Rahal et ses collaborateurs a inclus une recherche documentaire jusqu'en mars 2016 [Rahal *et al.*, 2016]. Les études primaires incluses dans les revues systématiques avec méta-analyse différaient (annexe B). Un descriptif des différences et des similitudes entre la revue d'Ilic et celle de Rahal est présenté à l'annexe B [Rahal *et al.*, 2016; Ilic *et al.*, 2013].

L'étude Göteborg a été initiée de façon indépendante avant le début de l'étude d'envergure de l'ERSPC. Plus de la moitié des résultats (60 %) rapportés dans cette étude ont été intégrés aux analyses de l'ERSPC, qui comporte sept études européennes regroupées dans une grande étude [Schröder *et al.*, 2014]. Dans le présent guide, l'étude Göteborg est présentée en tant qu'étude indépendante [Hugosson *et al.*, 2010]. Dans la méta-analyse de Rahal, les sept études européennes ont été considérées de façon indépendante plutôt que présentées conjointement comme dans l'étude de l'ERSPC [Rahal *et al.*, 2016].

L'évaluation de la qualité méthodologique des ECR et des revues systématiques avec méta-analyse est présentée à l'annexe C. L'évaluation de la qualité des cinq ECR donne un score de qualité faible pour trois études [Sandblom *et al.*, 2011; Hugosson *et al.*, 2010; Labrie *et al.*, 2004] et de qualité moyenne pour les études PLCO et ERSPC (qualité générale des études) [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012]. Les forces et les faiblesses de chaque étude sont présentées à l'annexe D.

2.1.2 Caractéristiques des études sélectionnées

Les cinq ECR sélectionnés sont des essais pragmatiques avec répartition aléatoire des sujets au dépistage ou à un groupe témoin. Trois des ECR sélectionnés comportent des groupes témoins

anonymes dont les membres n'ont jamais été sollicités pour fournir un consentement ou de l'information sur eux-mêmes [Sandblom *et al.*, 2011; Hugosson *et al.*, 2010; Labrie *et al.*, 2004].

Deux types de sollicitation ont été employés pour joindre la population dans les cinq ECR, soit une invitation postale ou une sollicitation à l'occasion d'une visite médicale. Dans les études Québec, Göteborg, Norrköping et une partie de l'ERSPC, la sollicitation des sujets du groupe dépistage a été faite par la poste (dans certains cas appuyée par des annonces dans les médias). Ce type de sollicitation correspond au mode employé dans les programmes de dépistage de type universel (comme c'est le cas, par exemple, pour le programme québécois de dépistage du cancer du sein) [Schröder *et al.*, 2014; Sandblom *et al.*, 2011; Hugosson *et al.*, 2010; Labrie *et al.*, 2004]. Par contraste, la sollicitation lors d'une visite médicale (PLCO et une partie de l'ERSPC) correspond plutôt au dépistage de type opportuniste où l'invitation est faite à des personnes qui se présentent à une clinique [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012]. Les résultats des ECR et des méta-analyses intègrent ces deux modalités de dépistage, universel et opportuniste, sans qu'il soit possible d'en faire la distinction.

Dans tous les ECR, sauf celui de Göteborg, le dosage de l'APS est combiné au TR. La place du TR dans les algorithmes décisionnels des groupes assignés au dépistage est inégalement rapportée et il n'est pas possible de dissocier l'effet du TR de celui du dosage de l'APS. L'interprétation des résultats concerne les deux modalités combinées.

L'intervalle entre les tests de dépistage a varié de 1 à 4 ans entre les ECR. Dans l'étude Norrköping, seul le TR a été utilisé lors des deux premières visites (aucun dépistage avec un dosage de l'APS avant 6 ans suivant le premier dépistage) [Sandblom *et al.*, 2011]. Dans l'étude Québec, le TR a été conjugué au dosage de l'APS lors de la première visite, mais seul le dosage de l'APS a servi pour les visites subséquentes [Labrie *et al.*, 2004].

Les valeurs seuils d'APS sérique considérées comme positives pour une indication de biopsie en vue de confirmer la présence d'un cancer variaient généralement entre 2,5 ng/mL et 4 ng/mL (tableau 4). Dans l'étude de l'ERSPC, la majorité des établissements ont employé une valeur seuil d'APS sérique de 3 ng/mL, à l'exception de quelques centres qui se sont servi de valeurs seuils variant de 4 à 10 ng/mL [Schröder *et al.*, 2014].

La confirmation du diagnostic de cancer est assurée par la biopsie prostatique. Le taux de biopsie chez les participants avec un dépistage d'APS anormal influe sur le taux de détection dans le groupe sujet du dépistage. Par exemple, le faible taux de conformité à la biopsie selon le protocole (40 %) dans l'étude PLCO pourrait réduire les avantages du dépistage [Andriole *et al.*, 2012].

Le tableau 3 résume les différents aspects de conformité au protocole dans les ECR.

Tableau 3. Conformité au protocole de dépistage et contamination du groupe témoin

Études	Taux de participation	Taux de conformité au protocole de dépistage	Taux de biopsie chez les participants avec dépistage anormal	Taux de contamination
Études américaines				
PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	n.d.	85 %	40 %	52 % au cours de l'étude*
Québec [Labrie *et al.*, 2004]	Dépistage : 7 348 / 31 133 (23,6 %)	n.d.	n.d.	Dépistage opportuniste non rapporté
Études européennes				
ERSPC (regroupé) [Schröder, 2014]	24 % - 78 % (selon le centre)	> 76 %	86 %	20 – 30,9 % [Roobol *et al.*, 2009; Schröder *et al.*, 2009]
Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011]	78 %	74 %	98 %	Dépistage opportuniste non rapporté
Göteborg [Lofters *et al.*, 2002]	76 %	59,7 %	93 %	Dépistage opportuniste non rapporté

Sigles et abréviation : APS : groupe soumis au dépistage avec l'antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; n.d. : non disponible.

*45 % des hommes (APS et CTL) ont eu un test APS avant la randomisation.

Toutes les études ont eu accès à un registre de l'état civil indiquant la cause des décès et ont considéré la mortalité par cancer de la prostate comme indicateur principal. Les résultats sur l'incidence du cancer de la prostate, globale et selon le stade, ont reposé également sur des registres populationnels de cancer, lorsque disponibles [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012; Sandblom *et al.*, 2011].Les tableaux 4 et 5 présentent les principales caractéristiques des études sélectionnées.

Tableau 4. Principales caractéristiques des ECR sélectionnés

Études	Population	Âge (années)	Randomisation (période d'inclusion)	(n) Total APS CTL	Durée de l'intervention (années)	Suivi médian (années)	Intervention et comparatif	Valeur seuil (ng/mL)
Études américaines								
PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	États-Unis	55 - 74	Post-consentement (1993 – 2001)	76 685 38 340 38 345	APS annuel pendant 6 ans, TR annuel pendant 4 ans	13	Dosage annuel de l'APS (6 ans) et TR (4 ans) contre Aucun dépistage (examen opportuniste, dépliant informatif sur le dépistage et soins habituels)	APS > 4 ng/mL ou TR anormal
Québec [Labrie *et al.*, 2004]	Canada	45 - 80	Préconsentement au dépistage; Groupe témoin anonyme (1988 - 1999)	46 486 31 133 15 353	APS annuel sur une période maximale de 12 ans	11	Dosage annuel de l'APS et TR (1ère visite) et dosage de l'APS seul contre Aucun dépistage (examen opportuniste, pas de contact avec le groupe témoin, soins habituels)	APS > 3 ng/mL ou TR anormal (1re visite) APS > 3 ng/mL
Études européennes								
ERSPC (regroupé) [Schröder *et al.*, 2014]	Belgique, Italie, Finlande, Suède, Suisse, Espagne, Pays-Bas	50 – 74 (prédéfini 55 – 69)	Post-consentement (4 pays) Préconsentement (3 pays) (1991 – 2003)	162 243 72 891 89 352	Nombre variable de tests (moyenne : 2,1 par sujet) sur une période maximale de 9 ans	13	Dosage de l'APS (et TR [Finlande et Italie]) aux 4 ans (2 ans pour la Suède, 3 – 7 ans pour la Belgique) contre Aucun dépistage (dépistage opportuniste, soins habituels)	APS > 3 ng/mL (majorité) (quelques centres ont employé une valeur différente entre 4 et 10 ng/mL)
Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011]	Suède	50 - 69	Préconsentement au dépistage; Groupe témoin anonyme (1987)	9 026 1 494 7 532	APS aux 3 ans sur une période maximale de 9 ans	20	Dosage de l'APS et TR aux 3 ans (12 ans), 1er dépistage par urologue et MG, par la suite MG seul contre Aucun dépistage (dépistage opportuniste, pas de contact avec le groupe témoin, soins habituels)	APS > 4 ng/mL ou TR anormal (2 premiers suivis : TR seul; 3e et 4e suivi : APS et TR)
Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010]	Suède	50 - 64	Préconsentement au dépistage; Groupe témoin anonyme (1995 – 1996)	19 904 9 952 9 952	APS aux 2 ans jusqu'à l'atteinte de la limite d'âge	14	Dosage de l'APS aux 2 ans (TR réservé pour investigation ultérieure) contre Aucun dépistage (dépistage opportuniste, pas de contact avec le groupe témoin, soins habituels)	APS > 3,4 ng/mL (1995 - 1998) APS > 2,9 ng/mL (1999 – 2004) APS > 2,5 ng/mL (2005 - 2008)

Sigles : APS : antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; ETR : échographie transrectale; MG : médecin généraliste; TR : toucher rectal

Tableau 5. Principales caractéristiques des revues systématiques avec méta-analyse

Études [référence] (nombre d'études incluses)	Âges (années)	n Total APS CTL	Suivi médian (années)	Comparatif	Valeur seuil d'APS sérique (ng/mL)
Rahal *et al.*, 2016 (11 études)	45 - 80	302 497 147 913 154 584	7 - 20	Dosage de l'APS (avec ou sans TR); Aucun dépistage (dépistage opportuniste)	3,0 – 10,0
Ilic *et al.*, 2013 (5 études)	45 - 80	341 342 156 157 185 185	7 - 20	Dosage de l'APS (avec ou sans TR et ETR); Aucun dépistage (dépistage opportuniste)	3,0 – 10,0
Lee *et al.*, 2013 (5 études)	45 - 80	390 107 194 908 195 199	4 - 20	Dosage de l'APS (avec ou sans TR et ETR); Aucun dépistage (dépistage opportuniste)	3,0 – 10,0
Lumen *et al.*, 2012 (8 études)	45 - 80	586122 209 974 376 148	4 – 20	Dosage de l'APS (avec ou sans TR et ETR); Aucun dépistage (dépistage opportuniste)	3,0 – 10,0
Djulbegovic *et al.*, 2010 (6 études)	45 - 80	387 286 - -	4 - 15	Dosage de l'APS (avec ou sans TR et ETR); Aucun dépistage (dépistage opportuniste)	3,0 – 10,0

Sigles : APS : antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; ETR : échographie transrectale; TR : toucher rectal.

2.1.2.1 Considérations méthodologiques

Les considérations méthodologiques suivantes doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats.

Effet du participant sain

L'absence de consentement du groupe témoin dans les études Norrköping, Göteborg et Québec (groupe témoin anonyme) par rapport au groupe dépistage introduit un risque de biais du participant sain qui pourrait s'exercer en faveur du groupe assigné au dépistage (groupe consentant) [Sandblom *et al.*, 2011; Hugosson *et al.*, 2010; Labrie *et al.*, 2004]. En effet, dans une étude suédoise, les volontaires au dépistage du cancer de la prostate ont eu un taux de mortalité globale à 15 ans presque deux fois inférieur à celui des non-volontaires [Kjellman *et al.*, 2009].

Un autre problème lié à la sélection des participants est illustré dans l'étude PLCO où 45 % des volontaires à l'étude ont eu un test de l'APS dans l'année précédant la randomisation [Andriole *et al.*, 2012]. Cela a pu diminuer le nombre de cancers observé, notamment au moment du premier dépistage (cas prévalents), et réduire la puissance statistique pour détecter un avantage du dépistage.

Problème du non-contrôle de l'exposition au dépistage

Les études primaires retenues sont des essais randomisés pragmatiques où la non-participation au dépistage dans le groupe assigné au dépistage et la contamination du groupe témoin par le dépistage résultent des pratiques et des environnements qui évoluent au fil du temps. Ces deux phénomènes peuvent réduire la capacité d'une étude à détecter un effet du dépistage en diminuant l'écart de l'exposition au dépistage par l'APS entre les deux groupes. Or, aucune étude n'a collecté systématiquement d'information sur l'exposition au dépistage par le dosage de l'APS hors protocole auprès des sujets du groupe témoin. Seule l'étude américaine PLCO a prévu une intervention minimale pour les participants du groupe témoin sous la forme d'une information générale sur le dépistage du cancer [Andriole *et al.*, 2012]. Dans cette étude, le taux de contamination, récemment réévalué, se situerait entre 65 % et 90 % [Shoag *et al.*, 2016].

2.1.3 Mortalité par cancer de la prostate

La réduction de la mortalité par cancer de la prostate est l'objectif principal du dépistage de cette maladie et elle est considérée comme la mesure de résultat principal des cinq ECR et des cinq méta-analyses sélectionnés (tableau 6).

Essais cliniques randomisés

Deux ECR (Göteborg et l'ERSPC) ont démontré une diminution significative du risque de mortalité par cancer de la prostate à la suite du dépistage par le dosage de l'APS [Schröder *et al.*, 2014; Hugosson *et al.*, 2010].

Seule l'étude de l'ERSPC a considéré un effet de latence en stratifiant les résultats selon la durée du suivi [Schröder *et al.*, 2014]. Dans cette étude, l'avantage du dépistage par rapport à la réduction de la mortalité par cancer de la prostate est statistiquement significatif après 8 ans de suivi et il s'accentue avec le temps. Ce résultat a été confirmé statistiquement par la suite avec démonstration que l'absence d'une variable tenant compte du temps de latence dans les analyses résulterait en une sous-estimation des résultats de l'ordre de 2,5 à 3 fois [Hanley, 2010].

Dans les trois autres études qui ont publié leurs courbes d'incidence cumulative (l'étude Québec n'a pas publié ses courbes en fonction du groupe de randomisation [Labrie *et al.*, 2004]), cette latence varie entre 4 et 8 ans. L'interprétation des résultats des études doit tenir compte de cette sous-estimation potentielle. Un examen des courbes de survie est présenté en annexe G.

Revues systématiques avec méta-analyse

Aucune des cinq méta-analyses n'a montré une réduction significative du risque de mortalité par cancer de la prostate entre les groupes assignés et non assignés au dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS (tableau 6). Un seul résultat statistiquement significatif a été rapporté dans la méta-analyse de Rahal et ses collaborateurs pour les études qui ont une durée de dépistage de plus de 3 ans par rapport au groupe témoin (RR : 0,78 [IC 95 % 0,65 – 0,94]). La méta-analyse de Rahal est la seule des méta-analyses recensées qui montre une réduction statistiquement significative de la mortalité par cancer de la prostate. Les auteurs ont procédé à une stratification des études selon une estimation de l'ajout réel de dépistage (stratifié en plus ou moins que trois années) dans le groupe dépistage par rapport au groupe témoin [Rahal *et al.*, 2016]. Une synthèse des résultats de la méta-analyse de Rahal est présentée en annexe E.

Tableau 6. Impact du dépistage universel avec le test de l'APS sur la mortalité par cancer de la prostate

Études	n (APS contre CTL)	Suivi (années)	n décès par cancer de la prostate (APS contre CTL)	Risque relatif de mortalité associée au cancer de la prostate (APS contre CTL)
ECR				
ERSPC [Schröder *et al.*, 2014]	72 891 89 352	13	355 545	**RR : 0,79 [IC 95 % 0,69 – 0,91], p = 0,001**
PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	38 340 38 345	13	158 145	RR : 1,09 [IC 95 % 0,87 – 1,36], p > 0,05
Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011]	1 494 7 532	20	30 130	n.d. *
Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010]	9 952 9 952	14	44 78	**RR : 0,56 [IC 95 % 0,39 – 0,82], p = 0,002**
Québec [Labrie *et al.*, 2004]	31 133 15 353	11	153 75	RR : 1,09 [IC 95 % 0,82 – 1,43], p = 0,56 (analyse en ITT)
Études	**n (APS contre CTL)**	**Suivi (années)**	**Risque relatif de mortalité associée au cancer de la prostate (APS contre CTL)**	
Revue systématique avec méta-analyse				
Rahal *et al.*, 2016	147 913 154 584	7 - 20	RR : 0,89 [IC 95 % 0,76 – 1,04] durée du dépistage > 3 ans : **RR : 0,78 [IC 95 % 0,65 – 0,94]**	
Ilic *et al.*, 2013	156 157 185 185	7 - 20	RR : 1,00 [0,86 – 1,17], p = 0,99	
Lee *et al.*, 2013	156 347 156 889	4 - 20	RR : 0,93 [IC 95 % 0,81 – 1,07], p = 0,31	
Lumen *et al.*, 2012	168 182 318 631	8,5 - 20	RR : 0,88 [IC 95% 0,72 – 1,06], p = 0,18	
Djulbegovic *et al.*, 2010	302 500 (APS et CTL)	11 - 15	RR : 0,88 [IC 95 % 0,71 – 1,09], p = 0,25	

Sigles et abréviation : APS : groupe soumis au dépistage avec l'antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin : n.d. : non disponible; RR : risque relatif

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

* Risque relatif de survie 1,23 [IC 95 % 0,94 – 1,62], p = 0,13; ajusté selon l'âge : 1,58 [IC 95 % 1,06 – 2,36], p = 0,024

2.1.3.1 En bref

Les résultats des cinq ECR sont contradictoires concernant l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS en termes de diminution de la mortalité par cancer de la prostate. Les études de l'ERSPC et de Göteborg ont démontré une réduction significative de la mortalité par cancer de la prostate à la suite du dépistage par le dosage de l'APS. Parmi les quatre revues systématiques avec méta-analyse, seule l'analyse de Rahal a démontré une réduction significative de la mortalité par cancer de la prostate à la suite du dépistage par le dosage de l'APS en considérant les études qui ont une durée de dépistage de plus de 3 ans par rapport à celle du groupe témoin.

2.1.4 Mortalité globale

Essais cliniques randomisés

Quatre ECR retenus ont évalué l'effet du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS sur la mortalité globale [Schröder, 2014; Andriole *et al.*, 2012; Sandblom *et al.*, 2011; Hugosson *et al.*, 2010]. Aucun d'entre eux n'a démontré une diminution significative de la mortalité globale (tableau 7).

Revues systématiques avec méta-analyse

Aucune des méta-analyses n'a rapporté d'effet significatif du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS sur la mortalité globale (tableau 7) [Ilic *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Lumen *et al.*, 2012; Djulbegovic *et al.*, 2010].

Tableau 7. Effet du dépistage universel sur la mortalité globale

Études	n (APS contre CTL)	Suivi (années)	n décès de toutes causes (APS contre CTL)	Risque relatif de mortalité globale (APS contre CTL)
ECR				
ERSPC [Schröder *et al.*, 2014]	72 891 89 352	13	15 369 19 108	RR : 1,00 [IC 95 % 0,98 – 1,02], p = 0,82
PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	38 340 38 345	13	5 783 5 982	RR : 0,96 [IC 95 % 0,93 – 1,00]
Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011]	1 494 7 532	20	69 252	APS : 69 / 85 (81 %) CTL : 252 / 292 (86 %)
Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010]	9 952 9 952	14	1 981 1 982	RR : 1,00 [IC 95 % 0,98 – 1,02], p = 0,82
Québec [Labrie *et al.*, 2004]	31 133 15 353	11	n.d.	n.d.
Études	**n (APS contre CTL)**	**Suivi (années)**		**Risque relatif de mortalité globale (APS contre CTL)**
Revue systématique avec méta-analyse				
Rahal *et al.*, 2016	147 913 154 584	7 - 20		n.d.
Ilic *et al.*, 2013	125 024 129 832	7 - 20		RR : 1,00 [IC 95 % 0,96 – 1,03], p = 0,84
Lee *et al.*, 2013	125 214 141 536	9 - 14		RR : 0,99 [IC 95 % 0,98 – 1,01], p = 0,50
Lumen *et al.*, 2012	62 665 206 393	8,5 - 15		RR : 0,90 [IC 95 % 0,75 – 1,08], p = 0,27
Djulbegovic *et al.*, 2010	116 782 139 237	11 - 15		RR : 0,99 [IC 95 % 0,97 – 1,01], p = 0,44

Sigles et abréviation : APS : groupe soumis au dépistage avec l'antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; n.d. : non disponible; RR : risque relatif.

2.1.4.1 En bref

Aucune des études sélectionnées n'a démontré une diminution de la mortalité globale à la suite du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS.

2.1.5 Incidence du cancer de la prostate

Essais cliniques randomisés

Quatre ECR retenus ont évalué l'effet du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS sur l'incidence du cancer de la prostate. La majorité des études ont montré une augmentation de la capacité à diagnostiquer un cancer de la prostate à la suite du dosage de l'APS en comparaison avec l'absence de dépistage (tableau 8) [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012; Hugosson *et al.*, 2010]. Dans l'étude Göteborg, l'incidence cumulée du cancer de la prostate a été significativement supérieure dans le groupe avec dosage par rapport au groupe témoin après un suivi de 14 ans (12,7 % contre 8,2 %, $p < 0,001$) [Hugosson *et al.*, 2010]. De plus, l'étude multicentrique PLCO et l'ERSPC ont rapporté une augmentation significative des diagnostics de cancer de la prostate chez les hommes avec dosage de l'APS en comparaison avec le groupe témoin après un suivi de 13 ans ($p < 0,05$) [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012].

Revues systématiques avec méta-analyse

Les résultats des méta-analyses ont démontré que le dosage de l'APS, seul ou en combinaison avec d'autres techniques (TR avec ou sans échographie transrectale [ETR]), augmente significativement la probabilité de diagnostiquer un cancer de la prostate en comparaison avec l'absence de dépistage (tableau 8) [Ilic *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Lumen *et al.*, 2012; Djulbegovic *et al.*, 2010].

Tableau 8. Impact du dépistage avec le test de l'APS sur l'incidence du cancer de la prostate

Études	n (APS contre CTL)	Suivi (années)	n cancers diagnostiqués (APS contre CTL)	Incidence du cancer de la prostate (APS contre CTL)
ECR				
ERSPC [Schröder *et al.*, 2014]	72 891 89 352	13	7 408 6 107	**RR : 1,57 [IC 95 % 1,51 – 1,62]**
PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	38 340 38 345	13	4 250 3 815	**RR : 1,12 [IC 95 % 1,07 – 1,17]**
Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011]	1 494 7 532	13	85 292	n.d.
Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010]	9 952 9 952	14	1 138 718	**RR : 1,64 [IC 95 % 1,50 – 1,80], p < 0,0001**
Québec [Labrie *et al.*, 2004; 1999]	31 133 15 353	11	n.d.	n.d.
Études	**n (APS contre CTL)**	**Suivi (années)**		**Incidence du cancer de la prostate (APS contre CTL)**
Revue systématique avec méta-analyse				
Rahal *et al.*, 2016	147 913 154 584	7 - 20		n.d.
Ilic *et al.*, 2013	125 024 169 832	7 - 20		**RR : 1,30 [IC 95 % 1,02 – 1,65], p = 0,03**
Lee *et al.*, 2013	167 804 183 727	4 - 14		**RR : 1,45 [IC 95 % 1,13 – 1,85]**
Lumen *et al.*, 2012	179 639 345 469	4 - 20		**RR : 1,55 [IC 95 % 1,17 – 2,06], p = 0,002**
Djulbegovic *et al.*, 2010	159 372 181 428	4 - 15		**RR : 1,46 [IC 95 % 1,21 – 1,77], p < 0,001**

Sigles et abréviation : APS : groupe soumis au dépistage avec l'antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; n.d. : non disponible; RR : risque relatif.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

2.1.5.1 En bref

Parmi les quatre ECR sélectionnés qui ont évalué l'incidence du cancer de la prostate, trois ont démontré que le dépistage par le dosage de l'APS augmentait significativement la capacité à diagnostiquer un cancer de la prostate. L'ensemble des méta-analyses sélectionnées ont démontré une augmentation significative de l'incidence du cancer de la prostate à la suite du dépistage par le dosage de l'APS.

2.1.6 Proportion des cancers selon le stade clinique

Essais cliniques randomisés

Trois ECR retenus ont évalué si le dosage de l'APS favorisait le diagnostic de cancer de la prostate à un stade précoce et diminuait les risques de diagnostiquer des cancers avancés ou métastatiques (tableau 9) [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012; Sandblom *et al.*, 2011].

Les auteurs de l'étude ERSPC ont indiqué que l'incidence accrue de cancers de la prostate dans le groupe qui a été soumis au dépistage était causée principalement par de petites tumeurs bien différenciées et que le diagnostic de tumeurs de stades avancés (stades T3 et T4 ou métastatiques) et agressives (score de Gleason 8 à 10) était faible (aucune valeur statistique présentée) [Schröder *et al.*, 2012]. Dans l'étude Norrköping, une plus grande proportion des tumeurs diagnostiquées à la suite du dépistage étaient localisées (T1 à 2, N0, NX, M0) ($p < 0,001$) et de bas grade (G1 à G3) ($p < 0,05$) et une plus faible proportion de patients présentaient des métastases ($p < 0,05$) par rapport à ceux du groupe témoin [Sandblom *et al.*, 2004].

Dans l'étude PLCO, le dépistage n'a pas permis de réduire significativement les risques de diagnostiquer un cancer de la prostate de grade élevé (score de Gleason 8 à 10) [Andriole *et al.*, 2012].

Revues systématiques avec méta-analyse

Les résultats de la méta-analyse d'Ilic ont indiqué une probabilité accrue de diagnostiquer un cancer précoce et localisé ($p = 0,005$) et une probabilité réduite de diagnostiquer un cancer de stade avancé et métastatique lors d'un dépistage ($p < 0,00001$) [Ilic *et al.*, 2013]. L'ensemble des méta-analyses ont indiqué que le dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS favorisait le diagnostic de cancers localisés et peu agressifs de stade 1 ou 2 (tableau 9) [Lee *et al.*, 2013; Lumen *et al.*, 2012; Djulbegovic *et al.*, 2010]

Tableau 9. Incidence du cancer de la prostate selon les stades tumoraux au diagnostic

Études	Stade tumoral	Proportion de cancers (APS contre CTL)
ECR		
ERSPC [Schröder *et al.*, 2014]	Faible (T1 - 2, Gleason ≤ 6) Modéré (T1 – T2, Gleason = 7, T3, Gleason <7) Élevé (T1 – 2 – 3, Gleason 8 – 10, T4 avec tous les scores Gleason)	59,3 % contre 41,3 % 21,9 % contre 27,5 % 7,1 % contre 11,0 %
PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	Haut grade (Score de Gleason 8 – 10)	RR : 0,89 [IC 95 % 0,77 – 1,01], p > 0,05
Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011]	Localisé (T1 – 2, N0/NX, et M0) Avancé (T3 – 4, N1, ou MX/M1)	56,5 % contre 26,7 % 43,5 % contre 73,3 %
Études	**Stade tumoral**	**Incidence (APS contre CTL)**
Revues systématiques avec méta-analyse		
Ilic *et al.*, 2013	Localisé (T1 - T2, N0, M0) Avancé (T3 – T4, N1, M1)	**RR : 1,79 [IC 95 % 1,19 – 2,70], p = 0,005** **RR : 0,80 [IC 95 % 0,73 – 0,87], p < 0,00001**
Lee *et al.*, 2013	Stade 1 Stade 2 Stade 3	RR : 1,67 [IC 95 % 0,95 – 2,94] **RR : 1,39 [IC 95 % 1,33 – 1,45]** RR : 0,94 [IC 95 % 0,85 – 1,04]
Lumen *et al.*, 2012	Localisé Métastatique	**RR : 1,81 [IC 95 % 1,15 – 2,86], p = 0,01** RR : 0,63 [IC 95 % 0,38 – 1,05], p = 0,08
Djulbegovic *et al.*, 2010	Stade 1 Stade 2 Stade 3 - 4	**RR : 1,95 [IC 95 % 1,22 – 3,13]** RR : 1,39 [IC 95 % 0,99 – 1,95] RR : 0,94 [IC 05 % 0,85 – 1,04]

Sigles : APS : groupe soumis au dépistage avec l'antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; RR : Risque relatif.
Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

2.1.6.1 En bref

L'ensemble des revues systématiques avec méta-analyse ont démontré que le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS favorise la détection de cancers de la prostate précoces et localisés. Seuls la méta-analyse d'Ilic et l'ECR Göteborg ont démontré que le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS diminuait de façon significative l'incidence de cancers avancés ou métastatiques.

2.1.7 Interprétation des résultats

2.1.7.1 Hétérogénéité et cohérence des résultats

Les deux ECR jugés de qualité moyenne (PLCO et ERSPC) ont rapporté des résultats différents concernant l'efficacité du dépistage sur la réduction de la mortalité par cancer de la prostate, ce qui a alimenté la controverse sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012]. Les résultats positifs en termes de réduction de la mortalité par cancer de la prostate à la suite du dépistage reposent sur les études européennes de l'ERSPC et celle de Göteborg, partiellement intégrée dans l'étude de l'ERSPC [Schröder *et al.*, 2014; Hugosson *et al.*, 2010]. L'absence d'avantage relativement à la mortalité par cancer de la prostate dans l'étude PLCO a été mise sur le compte de la forte contamination du groupe témoin, ce qui a réduit à presque rien la différence avec le groupe dépistage et la capacité de

l'étude à détecter un avantage [Carlsson et Vickers, 2015]. Les propositions de nouvelles analyses et de modélisations subséquentes de cette étude ne permettent pas de corriger cette faiblesse et elles demeurent spéculatives [Palma *et al.*, 2016; Shoag *et al.*, 2015; Gulati *et al.*, 2012].

Par contraste avec l'hétérogénéité des résultats des études, deux éléments de similitude doivent être pris en considération pour l'interprétation des résultats. Premièrement, dans la méta-analyse d'Ilic, les résultats montrent que le dépistage réduit de 20 % les risques de détecter un cancer de la prostate à un stade avancé (T3 – T4, N1, M1) ($p < 0{,}00001$) [Ilic *et al.*, 2013]. L'étude ERSPC a montré une réduction également significative du risque de mortalité par cancer de la prostate, de 21 % ($p = 0{,}001$) [Schröder *et al.*, 2014]. Deuxièmement, les résultats individuels des pays qui ont participé à l'étude ERSPC montrent une cohérence malgré des populations et des milieux de pratique clinique différents [Rahal *et al.*, 2016].

2.1.7.2 Représentativité des résultats pour la population du Québec

La population québécoise est représentée dans l'un des ECR sélectionnés (étude Québec [Labrie *et al.*, 2004]). Cette étude est également retenue dans les cinq méta-analyses. Toutefois, les deux études nord-américaines, Québec et PLCO, ont respectivement un faible taux de participation et un fort taux de contamination du groupe témoin. Bien qu'il n'y ait pas lieu de croire que la nature pathologique du cancer de la prostate et les facteurs de risque soient différents au Québec et au Canada par rapport aux pays d'Europe, les pratiques cliniques préventives concernant le cancer de la prostate peuvent varier entre les pays dans le continuum de soins qui va du dépistage au traitement.

2.1.7.3 Représentativité dans le contexte des soins en 2017

Les cinq ECR ont recruté des sujets entre 1987 et 2003. Depuis ces études, le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate ont évolué, comme en témoigne la baisse des taux de mortalité qui a précédé l'arrivée du dosage de l'APS à des fins de dépistage [Dickinson *et al.*, 2016]. À titre illustratif, le taux de mortalité publié dans l'étude de Québec pour le groupe témoin était de 52,3 pour 100 000 personnes contre 18,7 pour 100 000 vingt ans plus tard. La baisse du taux de mortalité s'inscrit dans un contexte où le dépistage par dosage de l'APS est aujourd'hui d'usage courant dans la pratique clinique et qu'il a pu contribuer à cette baisse, mais sans qu'il soit possible d'en quantifier l'effet propre [Dickinson *et al.*, 2016; Moller *et al.*, 2016]. Une étude de modélisation a montré que de 45 % à 70 % de la baisse de la mortalité par cancer de la prostate observée entre les années 1990 et 2000 serait essentiellement liée au dépistage de tumeurs à un stade plus précoce [Etzioni *et al.*, 2008].

2.1.8 Autres éléments de la littérature scientifique

2.1.8.1 Nouvel essai randomisé en cours

Un essai pragmatique est en cours au Royaume-Uni, dans lequel 785 cliniques ont été randomisées entre 2001 et 2007. Les patients âgés de 50 à 69 ans ont été invités à suivre un protocole de dépistage du cancer de la prostate à l'aide du dosage de l'APS (clinique de dépistage dirigée par une infirmière) ou à recevoir les soins habituels [ISRCTN Registry, 2016; Turner *et al.*, 2014]. Le groupe témoin est anonyme, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de consentement des membres de ce groupe. L'évaluation de l'exposition au dépistage par l'APS est évaluée auprès d'un échantillon représentatif. Les mesures de résultats incluent la mortalité par cancer

de la prostate, la mortalité toutes causes, l'incidence et une analyse coût-bénéfice. Les dix premières années du suivi devraient se terminer en 2016, et les premiers résultats devraient être publiés en 2017 [Turner *et al.*, 2014].

2.1.8.2 Études de type cas témoins

Une revue narrative publiée en 2013 a recensé sept études cas témoins publiées entre 2004 et 2008 sur le rôle préventif du dépistage à l'aide du dosage de l'APS (n entre 266 et 1 698) [Wallner et Jacobsen, 2013]. Les auteurs n'ont pas évalué la qualité méthodologique, mais ils ont décrit les problèmes inhérents à ce type d'étude dont le problème de comparabilité des cas et des témoins, les biais dans la mesure de l'exposition, la difficulté de distinguer les tests diagnostiques et de dépistage, l'influence du TR et le biais de mémoire [Wallner et Jacobsen, 2013]. Les auteurs concluent que les résultats des études cas témoins suggèrent un avantage du dépistage par le dosage de l'APS en ce qui concerne la mortalité. La revue structurée de la littérature n'a pas permis de repérer d'autres études de type cas témoins plus récentes**.**

2.1.9 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque étude ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 10). Les forces et les faiblesses de chaque ECR sont également décrites en annexe D.

Tableau 10. Faiblesses méthodologiques des ECR concernant l'efficacité du dosage de l'APS

Références	Faiblesses méthodologiques
ERSPC [Schröder *et al.*, 2014]	• Faible taux de participation (entre 24 % et 78 % selon la composante). • Contamination du groupe témoin (30 %). • Valeur seuil pour une indication de biopsie variable entre les pays participants. • Intervalles de dépistage variables; dépistage aux quatre ans (87 % des patients), dépistage aux deux ans (composante suédoise), interruption de sept ans entre le premier et le deuxième suivi (composante belge).
PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	• Biais de sélection du participant sain; 45 % des volontaires à l'étude ont eu un test de l'APS dans l'année précédant la randomisation. • Faible taux de conformité au protocole de biopsie; 40% des hommes avec un résultat positif de dépistage ont eu une biopsie. • Contamination du groupe témoin (52 % - 90 %). • Faible représentation des populations à risque (< 5 % afro-américaine, < 7 % avec antécédents familiaux).
Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011]	• Dépistage avec le TR seul aux deux premières visites médicales (examen moins sensible). • Groupe témoin anonyme.
Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010]	• Faible taux de conformité au protocole de dépistage (60 %). • Groupe témoin anonyme.
Québec [Labrie *et al.*, 2004]	• Faible taux de participation. • Analyse en ITT non respectée. • Groupe témoin anonyme.

Sigles : ITT : analyse en intention de traitement; TR : toucher rectal.

Certaines variabilités méthodologiques entre les ECR influent sur l'interprétation des résultats (tableau 11).

Tableau 11. Variabilités méthodologiques entre les ECR et influence sur l'interprétation des résultats

Variables	Interprétation
Modalité de dépistage	• APS et TR (sauf ECR Göteborg); impossible de dissocier l'impact du dosage de l'APS seul.
Valeur seuil d'APS sérique (généralement entre 3 ng/mL et 4 ng/mL)	• L'augmentation de la valeur seuil d'APS a diminué la sensibilité du test et réduit l'efficacité du dépistage. • Aucun consensus concernant la valeur seuil optimale d'APS permettant d'identifier tous les patients atteints de cancer et d'éviter les faux positifs et les faux négatifs [Thompson *et al.*, 2004].
Durée des intervalles (entre 1 an et 4 ans)	• La contamination du groupe témoin de l'étude PLCO (défini comme les hommes ayant eu au moins deux tests de l'APS durant le suivi de 7 à 10 ans) est semblable à celle de la population soumise au dépistage dans l'étude de l'ERSPC (1 dépistage aux 4 ans) [Andriole *et al.*, 2009; Schröder *et al.*, 2009].
Durée du suivi (entre 11 ans et 20 ans)	• Un temps de suivi court pourrait ne pas permettre de détecter le cancer à un même stade que les études avec un suivi plus long, où les cancers ont plus souvent la possibilité d'être diagnostiqués à un stade précoce (biais de sélection sur la durée).
Facteurs de risque (origine africaine et antécédents familiaux)	• Les facteurs de risque n'ont pas été considérés – variable non considérée dans les analyses et pas représentative de la population nord-américaine.

Sigle : TR : toucher rectal.

2.1.10 Résumé

Les données scientifiques disponibles quant à l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS en combinaison avec le toucher rectal sont contradictoires. Considérant les limites des études évaluées, les constats suivants peuvent être énoncés :

- Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS en combinaison avec le toucher rectal pourrait réduire la mortalité par cancer de la prostate.
- Aucun avantage n'a été observé en termes de réduction de la mortalité globale à la suite du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS en combinaison avec le toucher rectal.
- Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS en combinaison avec le toucher rectal permet de détecter un plus grand nombre de cancers de la prostate (augmentation de l'incidence globale) et pourrait permettre de diagnostiquer davantage de cancers localisés par rapport à l'absence de dépistage.

2.2 Risques et inconvénients du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS

Les sections suivantes rapportent les caractéristiques de performance du test de dosage de l'APS tels les faux positifs (FP) et la valeur prédictive positive (VPP). Les risques associés au dosage de l'APS et à la biopsie, le surdiagnostic et le surtraitement ainsi que les effets psychologiques associés au dépistage sont abordés.

Afin de bien couvrir tous les risques et inconvénients du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS, certaines études observationnelles comparatives ont été sélectionnées.

2.2.1 Caractéristiques du dosage de l'APS

2.2.1.1 Littérature sélectionnée

La recherche documentaire a permis de sélectionner un ECR, une analyse indépendante de l'ECR ERSPC et une analyse indépendante de l'ECR PLCO pour évaluer les caractéristiques du dosage de l'APS [Pinsky *et al.*, 2014; Schröder *et al.*, 2014; Kilpelainen *et al.*, 2011].

L'évaluation méthodologique de l'ECR et de l'analyse indépendante de l'ERSPC est présentée à l'annexe C. La qualité générale des études a été jugée moyenne (qualité générale des études).

2.2.1.2 Faux positifs

Les FP peuvent être fréquents dans le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS, car l'APS n'est pas un marqueur spécifique de ce type de tumeur [Stenman *et al.*, 2000].

Les taux de FP ont été rapportés dans une analyse indépendante de l'ERSPC. Parmi les 61 604 hommes qui ont eu au moins un test de dépistage par le dosage de l'APS, 17,8 % ont obtenu un ou plusieurs résultats FP lorsque le seuil d'APS était généralement établi à 3 ng/mL (sauf en Finlande où la valeur seuil a été établie à 4 ng/mL). Les taux de FP ont généralement été estimés après trois cycles de dépistage et ils variaient entre 10,5 % et 26,1 % selon les pays participants (tableau 12) [Kilpelainen *et al.*, 2011].

Kilpelainen et ses collaborateurs ont également estimé qu'une augmentation théorique de la valeur seuil d'APS pour une indication de biopsie à 4 ng/mL (augmentation de la spécificité du test) diminuerait les taux de FP de l'ordre de 11 % à 52 % (baisse relative) (tableau 12). Toutefois, cette modification entraînerait une diminution du nombre de cancers détectés (4 733 avec une valeur seuil d'APS de 3 ng/mL contre 3 481 avec une valeur seuil d'APS de 4 ng/mL). Les auteurs ont estimé que, parmi les cancers non détectés à la suite de l'augmentation théorique de la valeur seuil d'APS à 4 ng/mL, 91,5 % seraient non agressifs, 6,7 % seraient agressifs et 1,8 % ne seraient pas caractérisés [Kilpelainen *et al.*, 2011].

L'âge des participants a également influé sur les taux de FP évalués dans l'étude, ceux-ci augmentant avec l'âge (aucune valeur statistique rapportée). Le taux de FP pour le premier test de dépistage augmentait avec l'âge : 3,5 % pour les hommes âgés de moins de 55 ans contre 20,6 % pour les hommes âgés de plus de 70 ans. Selon les auteurs, cette augmentation pourrait être causée par d'autres maladies de la prostate associées à une augmentation des niveaux d'APS sérique, telles l'hyperplasie bénigne de la prostate et les prostatites [Kilpelainen *et al.*, 2011].

Tableau 12. Taux de faux positifs* dans cinq pays participants à l'ERSPC

Caractéristiques	Italie	Belgique	Finlande	Suède	Pays-Bas	Total
Hommes dépistés ≥ 1X (n)	5 696	4 677	23 771	7 510	19 950	61 604
Intervalle de dépistage (années)	4	4 - 7	4	2	4	2 – 7
Cycle de dépistage (n)	3	3	3	6*	3 - 4	3 – 6
Valeur seuil d'APS (ng/mL)	4	3	4	3	3	3 – 4
FP n (%)	635 (10,5 %)	569 (11,0 %)	2 934 (13,0 %)	1 568 (22,3 %)	5 266 (26,1 %)	10 972 (17,8 %)
Estimation de FP (%) (valeur seuil théorique de 4 ng/mL) [baisse relative %]	9,3 [11,4 %]	6,4 [41,8 %]	n.d.	14,0 [37,2 %]	12,4 [52,5 %]	11,7 [34,3 %]

Sigle et abréviation : FP : faux positifs; n.d. : non disponible.

* : les taux de FP ont été évalués après 6 cycles de dépistage. Ils sont définis par le nombre de FP / nombre de participants qui ont eu au moins un dosage de l'APS dans l'année et avec confirmation histologique au cours de la même année [Kilpelainen *et al.*, 2011].

2.2.1.3 Valeur prédictive positive

La VPP fait référence à la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif. Dans l'étude de l'ERSPC, la VPP a été évaluée à 24,2 %. Ainsi, approximativement 75 % des hommes qui ont subi une biopsie à la suite d'un résultat élevé d'APS n'ont pas eu de confirmation d'un cancer de la prostate. Le tableau 13 présente les VPP estimées des différents pays qui ont participé à l'ERSPC [Schröder *et al.*, 2014]. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude PLCO. Un total de 6 295 biopsies ont été pratiquées sur 4 836 hommes, et 67,7 % d'entre elles n'ont pas révélé de cancer de la prostate [Pinsky *et al.*, 2014].

Tableau 13. Taux de confirmation de cancer de la prostate suivant un test d'APS selon les pays participants à l'ERSPC

	Pays-Bas	Belgique	Suède	Finlande	Italie	Espagne	Suisse	Total
Hommes soumis au dépistage au moins une fois (n)	16 502	3 908	4 478	23 771	5 730	1 056	4 810	60 255
Cancers détectés par le dépistage (n)	1 809	187	570	1 631	197	60	429	4883
Biopsies (n)	8 332	752	2 510	5 404	902	263	2 025	20 188
VPP* (%)	21,7	24,9	22,7	30,2	21,8	22,8	21,2	24,2

Sigle : VPP : valeur prédictive positive.

* : définie comme le nombre de cancers détectés par le dépistage divisé par le nombre de biopsies pratiquées (taux de confirmation des taux d'APS positifs).

2.2.1.4 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque ECR et analyse indépendante d'ECR ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 14).

Tableau 14. Faiblesses méthodologiques des études concernant les caractéristiques du dosage de l'APS

Références	Faiblesses méthodologiques
Schröder *et al.*, 2014; Kilpelainen *et al.*, 2011	• Les études sélectionnées dans cette section et les résultats présentés sont tirés de l'étude ERSPC présentée dans la section 2.1 ainsi que d'une analyse supplémentaire indépendante de l'ERSPC. Les limites des ECR étudiés sont discutées aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.

2.2.1.5 En bref

Un ECR et une analyse indépendante d'ECR ont évalué les caractéristiques de performance du test de l'APS. Les taux de FP sont importants et semblent augmenter avec l'âge. La VPP est également faible. Ainsi, une grande proportion des hommes qui auront une biopsie à la suite d'un résultat élevé d'APS n'auront pas de confirmation d'un cancer de la prostate.

2.2.2 Effets indésirables du dépistage par le dosage de l'APS

2.2.2.1 Littérature sélectionnée

La recherche documentaire a permis de sélectionner un ECR, deux analyses indépendantes de l'ECR ERSPC et une étude de cohorte comprise dans l'ECR ProtecT pour évaluer les effets indésirables du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS [Rosario *et al.*, 2012; Andriole *et al.*, 2009; Mkinen *et al.*, 2002; Raaijmakers *et al.*, 2002].

L'évaluation méthodologique de l'ECR et des analyses indépendantes d'ECR sont présentées à l'annexe C. La qualité générale des études a été jugée moyenne (qualité générale des études).

2.2.2.2 Complications causées par le test de dosage de l'APS

Les effets indésirables pour les patients, autant physiques que psychologiques, ainsi que les risques associés aux biopsies suivant un résultat de dépistage positif ne sont pas négligeables.

Les avantages du dépistage doivent compenser les effets indésirables afin d'accorder une pertinence clinique au dépistage du cancer de la prostate.

Relativement à la pratique du dépistage, certains inconvénients mineurs et peu fréquents associés à la prise de sang pour le dosage de l'APS ont été recensés dans l'étude PLCO. Un taux de complications mineures de 26,2 pour 10 000 hommes soumis au dépistage a été répertorié. Les complications incluaient des vertiges, des ecchymoses et des hématomes [Andriole *et al.*, 2009].

La confirmation du diagnostic de cancer de la prostate à la suite d'un résultat élevé du dosage de l'APS est assurée, entre autres, par la biopsie. Dans l'étude PLCO, le taux de complications médicales relativement à cette procédure a été de 68 pour 10 000 biopsies. Ces complications incluaient des infections, des saignements, des caillots et des difficultés urinaires [Andriole *et al.*, 2009]. Dans la composante des Pays-Bas (Rotterdam) de l'ERSPC, Raaijmakers et ses collaborateurs ont recensé des complications fréquentes et mineures comme des cas d'hématurie (22,6 %) et d'hémospermie (50,4 %) à la suite des 5 802 biopsies pratiquées. Certaines complications plus sévères, mais rares, dont de la fièvre (3,5 %), de la rétention urinaire (0,4 %) et des complications non précisées nécessitant une hospitalisation (0,5 %), ont également été signalées [Raaijmakers *et al.*, 2002]. Dans la composante finlandaise de l'ERSPC, Mkinen et ses collaborateurs ont rapporté des complications médicales associées au diagnostic. À la suite des biopsies, 50 % des patients ont eu des saignements et 62 % des patients ont considéré que la procédure était dérangeante. Seulement 3 % des patients se sont plaints de douleur sévère contre 52 % qui ont qualifié la douleur de modérée [Mkinen *et al.*, 2002].

Selon les résultats de l'étude randomisée ProtecT sur le traitement du cancer localisé de la prostate, environ 33 % des hommes qui subissent une biopsie de la prostate ont une complication qu'ils estiment modérée ou grave, comme des douleurs, de la fièvre, des difficultés urinaires passagères, du sang dans le sperme ou l'urine, et 1 % de ces patients doivent être hospitalisés à cause d'une complication [Rosario *et al.*, 2012].

Une hospitalisation dans les 30 jours suivant une biopsie a été rapportée par certaines études. Loeb et ses collaborateurs ont montré un taux d'hospitalisation de 6,9 %. Une augmentation du risque d'hospitalisation de 2,65 fois a été notée en comparaison avec la population témoin ($p < 0,0001$)[Loeb *et al.*, 2011]. Florian et ses collaborateurs ont montré qu'environ 5 % des hommes ont des complications (infection) à la suite d'une biopsie [Wagenlehner *et al.*, 2013]. Finalement, Nam et ses collaborateurs ont montré une augmentation du taux d'admission, principalement en raison d'une infection (72 %), ce taux passant de 1 % en 1996 à 4,1 % en 2005 ($p < 0,0001$). Un taux de mortalité de 0,09 % à 30 jours a été rapporté [Nam *et al.*, 2010].

2.2.2.3 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque ECR et analyse indépendante d'ECR ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 15).

Tableau 15. Faiblesses méthodologiques concernant les effets indésirables du dépistage par le dosage de l'APS

Références	Faiblesses méthodologiques
Rosario *et al.*, 2012	• Représente seulement 11 % des participants de l'étude ProtecT. • La cohorte n'incluait pas les hommes avec des symptômes de cancer de la prostate suspects lors de visites médicales de routine. • Pas de standardisation de l'information entre les centres sur les risques de biopsies.
Andriole *et al.*, 2009; Mkinen *et al.*, 2002; Raaijmakers *et al.*, 2002	• Les études sélectionnées dans cette section et les résultats indiqués sont tirés de l'ECR PLCO présenté dans la section 2.1 ainsi que de deux analyses indépendantes de l'ERSPC. Les limites des ECR sont exposées aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.

2.2.2.4 En bref

Les données rapportées par un ECR (PLCO) et deux analyses indépendantes d'ECR (ERSPC) concordent et montrent que le dosage de l'APS à des fins de dépistage du cancer de la prostate pourrait avoir des effets indésirables mineurs chez les patients. La majorité des effets indésirables surviennent à l'occasion de la biopsie. Les études sélectionnées ont démontré qu'une proportion importante des patients auront des complications modérées à la suite de cette procédure.

2.2.3 Surdiagnostic et surtraitement

Étant donné la nature indolente de la majorité des cancers de la prostate, le surdiagnostic ainsi que le surtraitement représentent des risques majeurs associés au dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS.

2.2.3.1 Littérature sélectionnée

La recherche documentaire a permis de sélectionner :

- Deux ECR et deux analyses indépendantes de l'ECR ERSPC [Auvinen *et al.*, 2016; Schröder *et al.*, 2014; Kilpelainen *et al.*, 2013; Hugosson *et al.*, 2010];
- Trois études de cohorte [Arnsrud Godtman *et al.*, 2016; Carlsson *et al.*, 2014; Van Leeuwen *et al.*, 2010];
- Deux études de modélisation [Carlsson *et al.*, 2016; CMQ, 2013b; Heijnsdijk *et al.*, 2012];
- Le résumé de l'étude de modélisation présenté dans le document de 2013 du Collège des médecins du Québec [CMQ, 2013a].

L'évaluation méthodologique des ECR et des études de cohorte est présentée à l'annexe C. La qualité générale des études a été jugée de faible à moyenne (qualité générale des études).

2.2.3.2 Surdiagnostic

La fréquence du surdiagnostic dans une population soumise à un dépistage peut être quantifiée par une proportion des cas surdiagnostiqués détectés par le dépistage ou par le nombre absolu de cas surdiagnostiqués dans une population sur une période de temps déterminée [Etzioni *et al*., 2013]. Alternativement, un indicateur est utilisé (NND) afin d'évaluer l'efficacité d'un dépistage en termes de surdiagnostic. Un inconvénient de cette mesure dans l'évaluation du surdiagnostic est que d'importants facteurs tels la morbidité liée au dépistage et ses conséquences ne sont pas pris en considération. Toutefois, il est impossible d'estimer si cette morbidité serait globalement réduite (réduction du nombre de cancers métastatiques) ou augmentée (effets secondaires des traitements, autres maladies plus morbides) [Hartzband et Groopman, 2012]. D'autres indicateurs permettent de quantifier l'efficacité du dépistage en termes de réduction de la mortalité (NNI) et de surdétection de cancers (NNO). Une définition des indicateurs et de leurs fonctions est présentée au tableau 1 du glossaire.

Deux des ECR sélectionnés (l'ERSPC et l'étude de Göteborg) ainsi qu'une étude indépendante de la composante finlandaise de l'ERSPC ont estimé le surdiagnostic lors du dépistage par le dosage de l'APS en déterminant la valeur du NND [Schröder *et al.*, 2014; Kilpelainen *et al.*, 2013; Hugosson *et al.*, 2010]. Le NND se situait entre 12 et 27 selon l'âge des participants, la durée du suivi et la valeur seuil d'APS dans les études. Cela signifie qu'entre 12 et 27 hommes ont dû être soumis au dépistage/diagnostiqués lors du dépistage pour éviter un décès par cancer de la prostate sur une période de temps variant de 12 à 14 ans (tableau 16).

Tableau 16. Évaluation du surdiagnostic dans l'ERSPC et l'étude de Göteborg

Études	n (APS contre CTL)	Âge (années)	Suivi (années)	Valeur seuil d'APS (ng/mL)	Surdiagnostic (NND)
ERSPC [Schröder *et al.*, 2014]	72 891 89 352	55 – 69	13	3 (majorité des centres)	27
ERSPC -Finlande [Kilpelainen *et al.*, 2013]	31 866 48 278	55 - 67	12	4	25
Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010]	9 952 9 952	50 - 64	14	3,4 (1995 - 1998) 2,9 (1999 – 2004) 2,5 (2005 – 2008)	12

Sigles : APS : antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; NND : *number needed to detect/diagnose*.

Une étude publiée en 2016 a quantifié l'effet absolu du dépistage du cancer de la prostate dans les différentes composantes de l'ERSPC afin d'évaluer l'équilibre entre les avantages et les risques associés au dépistage [Auvinen *et al.*, 2016]. Auvinen et ses collaborateurs ont quantifié la réduction absolue de la mortalité par la mesure du NNI ainsi que la surdétection du nombre de cancers par le nombre absolu excédentaire de cancers de la prostate détectés par la mesure du NNO. Selon les composantes de l'étude, entre 252 et 1 821 hommes devaient être invités à un dépistage afin de prévenir un décès par cancer de la prostate (NNI) et entre 16 et 69 hommes devaient être invités par cas additionnel de cancer de la prostate (NNO) sur une période de 13 ans. Globalement, 22 hommes supplémentaires doivent être soumis au dépistage pour prévenir un décès par cancer de la prostate (NND = 22) sur une période de 13 ans (tableau 17). Auvinen et ses collaborateurs ont mentionné que la différence des résultats entre les centres reflète les variations de l'incidence et de la mortalité évaluées dans chaque pays ainsi que les caractéristiques (valeur seuil d'APS, suivi) du programme de dépistage selon les pays participants. Les auteurs rapportent également que la réduction du surdiagnostic et de la mortalité est étroitement associée ($P = 0,03$, $R^2 = 0,65$), indiquant qu'une réduction importante de la mortalité est associée à une plus grande proportion de cas de cancer surdétectés [Auvinen *et al.*, 2016].

Tableau 17. Estimation du surdiagnostic dans les différentes composantes de l'ERSPC

Pays	n (APS contre CTL)	Âge (années)	Suivi (années)	Valeur seuil d'APS (ng/mL)	NNI	NNO	NND
Pays-Bas	17 443 17 390	55 - 69	13	4	422	16	27
Belgique	4 307 4 255			4 – 10	816	47	18
Suède	5 901 5 951			3	252	22	12
Finlande	31 970 48 409			4	1 821	51	37
Italie	7 266 7 251			4	1 198	69	29
Espagne	1 141 1 056			3	621	28	23
Suisse	4 955 4 948			3	n.d.	18	n.d.
Total	89 352 72 891			3 - 10	n.d.	n.d.	22

Sigles et abréviation : APS : antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; n.d. : non disponible; NND : *number needed to detect/diagnose*; NNI : *number needed to invite*; NNO : *number needed to overdetect*.

2.2.3.3 Risque de surdiagnostic selon le niveau d'APS sérique

Dans une étude de cohorte, Carlsson et ses collaborateurs ont évalué les risques relatifs de mortalité et de surdiagnostic associés au taux d'APS sérique mesuré à l'âge de 60 ans. Les auteurs ont comparé une cohorte de 1 756 hommes âgés de 60 ans dans le groupe de dépistage de l'ECR Göteborg à une cohorte témoin de 1 162 hommes dont le sang a été prélevé à l'âge de 60 ans avant le recours au dosage de l'APS en Suède (cohorte Malmö). Pour les hommes âgés de 60 ans avec un niveau d'APS supérieur à 2 ng/mL, le dépistage a diminué les risques de mortalité par cancer de la prostate par rapport au groupe témoin et il était associé à un faible risque de surdiagnostic avec seulement 6 cas à diagnostiquer afin de prévenir un décès par cancer de la prostate après un suivi de 15 ans (tableau 18). Les auteurs ont conclu que de poursuivre le dépistage après un premier dosage autour de 60 ans chez des hommes avec des taux d'APS supérieur à 2 ng/mL est bénéfique afin de limiter le surdiagnostic. La décision de poursuivre le dépistage pour les hommes avec un taux d'APS sérique inférieur à 2 ng/mL repose sur une décision partagée entre le patient et le médecin [Carlsson *et al.*, 2014].

Van Leeuwen et ses collaborateurs ont évalué les avantages du dépistage du cancer de la prostate chez des hommes âgés de 55 à 74 ans, selon le niveau d'APS mesuré au début de l'étude (niveau initial d'APS) [Van Leeuwen *et al.*, 2010]. Les auteurs ont comparé le groupe soumis au dépistage selon trois composantes de l'ERSPC (Pays-Bas, Suède et Finlande) à une population témoin d'Irlande du Nord où le dépistage de l'APS n'est pas fait de façon routinière. Les auteurs ont démontré qu'une valeur initiale élevée d'APS résultait en une diminution plus importante de la mortalité entre le groupe dépistage et le groupe témoin comparativement aux hommes dont le niveau initial d'APS était faible. Les risques de surdiagnostic étaient également plus élevés chez les hommes dont le niveau initial d'APS était faible (tableau 18). Van Leeuwen et ses collaborateurs ont conclu que, pour les hommes avec un niveau initial d'APS faible, les avantages associés à l'investigation et au traitement agressif sont limités, car ils correspondent à

une augmentation notable de l'incidence (détection de cancers précoces) et à un potentiel important de surtraitement (NNI et NND élevés). Les auteurs mentionnent, puisque les résultats sont basés sur des taux cumulés et que la mortalité est faible, qu'un suivi prolongé est nécessaire pour confirmer leurs conclusions [Van Leeuwen *et al.*, 2010].

Tableau 18. Évaluation du surdiagnostic selon le niveau initial d'APS

Étude	Population	n (APS contre CTL)	Âge (années)	Suivi (années)	Niveau d'APS sérique (ng/mL)	Diminution de la mortalité (APS contre CTL)	NNI	NND
Carlsson *et al.*, 2014	(Cohortes) Groupe avec dépistage ECR Göteborg (APS) contre *Malmö Preventive Project* (CTL)	1 756 1 162	60 (57,5 – 62,5)	15	≥ 2	453 [IC 95 % 108 – 797]*	23	6
					≥ 3	604 [IC 95 % 76 – 1131]*	17	5
					2,00 – 2,99	225 [IC 95 % -68 – 425]*	45	12
Van Leeuwen *et al.*, 2010	ERSPC (Pays-Bas, Suède et Finlande) (APS) contre Population Irlande du Nord (CTL)	43 987 42 503	55 – 74	8,9	0,00 – 1,99	0,05**	24 642	724
				9,0	2,00 – 3,99	0,47**	2 393	427
				8,9	4,00 – 9,99	2,34**	492	152
				8,7	10,00 – 19,99	8,88**	133	60

Sigles : APS : antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; NND : *number needed to detect/diagnose;* NNI : *number needed to invite;* NNT : *number needed to treat*.

* : différence de risque / 10 000 hommes

** : différence absolue de mortalité définie par le taux par 10 000 personnes-année (APS contre CTL)

2.2.3.4 Risque de surdiagnostic selon la modalité de dépistage

Arnsrud Godtman et ses collaborateurs ont comparé l'efficacité d'un dépistage de type universel (groupe de dépistage de l'ECR Göteborg) et opportuniste (groupe témoin de l'ECR Göteborg, proportion inconnue) du cancer de la prostate par le dosage de l'APS du point de vue de la diminution de la mortalité par cancer de la prostate et de la réduction des risques de surdiagnostic. Les auteurs ont montré qu'après un suivi de 18 ans le dépistage universel diminuait significativement la mortalité par cancer de la prostate comparativement à un dépistage de type opportuniste. Par contre, la baisse de la mortalité est associée à plusieurs cas de surdiagnostic (NND = 13). La pratique d'un dépistage opportuniste a été moins efficace en termes de réduction du risque de mortalité par cancer de la prostate et elle a résulté en un plus grand nombre de cas de surdiagnostic (NND = 23) comparativement à un dépistage universel après un suivi de 18 ans. Le tableau 19 présente un sommaire des résultats entre le dépistage universel et le dépistage opportuniste selon la durée du suivi.

Tableau 19. Évaluation du surdiagnostic entre le dépistage universel et le dépistage opportuniste

Étude	Population de dépistage (n) universel contre opportuniste	Intervention	Réduction du risque relatif de mortalité par cancer de la prostate (universel contre opportuniste)*	Suivi (années)	NNI (universel contre opportuniste)	NND (universel contre opportuniste)
Göteborg [Arnsrud Godtman *et al.*, 2015]	9 950 9 949	Invitation au dépistage avec l'APS aux 2 ans (universel) contre l'absence d'invitation (opportuniste)	42 % [IC 95 % 28 – 54 %] contre 12 % [IC 95 % -5 – 26 %]	12	461 n.d.	36 n.d.
				13	400 n.d.	34 n.d.
				14	261 n.d.	22 n.d.
				15	216 1 053	19 46
				16	188 1 190	17 55
				17	164 820	15 39
				18	139 493	13 23

Sigles : n.d. : non disponible; NND : *number needed to detect/diagnose;* NNI : *number needed to invite*.
* : le groupe dépistage opportuniste représente l'absence de dépistage dans le groupe témoin de l'ECR Göteborg, où un certain niveau de contamination a été rapporté (suivi de 18 ans).

Il est important de considérer que le calcul du NNI tient compte de la mortalité absolue entre le groupe témoin et le groupe de dépistage (tableau 1, glossaire). Un suivi long permet d'apprécier l'efficacité du dépistage en termes de réduction de la mortalité par cancer de la prostate. Ainsi, la valeur du NNI diminue selon la durée du suivi, ce qui indique un avantage en termes de réduction de la mortalité dans le groupe de dépistage avec un suivi prolongé.
Les auteurs ont mentionné que l'efficacité moindre du dépistage opportuniste quant à la réduction de la mortalité par cancer de la prostate peut être expliquée par une intensité de dépistage inadéquate (fréquence du dépistage), un dépistage sur une population qui ne bénéficierait pas du dépistage à cause de comorbidités, l'âge des participants, un suivi médical inadéquat ou des traitements moins efficaces [Arnsrud Godtman *et al.*, 2015].

2.2.3.5 Études de modélisation sur le surdiagnostic et le surtraitement

L'étude de modélisation d'Heijnsdijk et ses collaborateurs

Heijnsdijk et ses collaborateurs ont quantifié les effets à vie de différentes stratégies de dépistage par rapport à la mortalité par cancer de la prostate et la qualité de vie en employant un modèle basé sur les données de l'ERSPC selon la variation de divers facteurs (âge, intervalle de dépistage). Le tableau 20 présente l'efficacité de différents scénarios de dépistage en termes de diminution de la mortalité par cancer ainsi qu'une estimation du surdiagnostic. Selon le modèle, le dépistage annuel chez des hommes âgés de 55 à 69 ans serait le plus efficace, avec un NNS (équivalent du NNI) de 98 et un NND de 5, en comparaison avec le dépistage aux 4 ans pour cette même population ou le dépistage annuel chez des hommes âgés de 55 à 74 ans [Heijnsdijk *et al.*, 2012].

Tableau 20. Effet de différentes stratégies de dépistage, comparativement à l'absence de dépistage, sur la mortalité et le surdiagnostic au cours de la vie de 1 000 hommes

	Âge au dépistage (années)					
	55 - 69	**55 - 74**	**55 - 69**	**55**	**60**	**65**
Intervalle des dépistages (année)	1	1	4	s.o.	s.o.	s.o.
Nombre de cancers diagnostiqués	+ 45	+ 73	+ 29	+ 3	+ 9	+ 19
Taux de surdiagnostic (%)*	43	48	41	30	35	45
Réduction relative de la mortalité par cancer de la prostate (%)	37	41	32	27	29	31
NNS	98	84	129	490	249	186
NND	5	7	5	2	4	6

Sigles et abréviation : NND : *number needed to diagnose;* NNS : *number needed to screen;* s.o. : sans objet.

*Détection d'un cancer de la prostate lors du dépistage, qui n'aurait pas été diagnostiqué au cours de la vie de l'individu sans le dépistage.

Les auteurs ont également évalué ce qu'un programme de dépistage impliquait en termes d'augmentation du nombre de traitements du cancer de la prostate. En comparaison avec l'absence de dépistage, les auteurs ont évalué que le dépistage annuel chez des hommes âgés de 55 à 69 ans réduirait de 28 % la mortalité par ce cancer et de 35 % le nombre de patients en thérapie palliative. Par contre, cette pratique augmenterait de 123 % le nombre de biopsies inutiles, de 12 % le nombre de thérapies par radiation et de 113 % le nombre de prostatectomies radicales (PR) (tableau 21). En tenant compte de la morbidité associée à ces traitements, le gain en LY (*life-year* - années de vie) pondéré par la qualité de vie (QALY) serait de 56, soit une diminution relative de 23 % par rapport au gain de LY non ajusté. Les auteurs ont conclu que les avantages d'un dépistage annuel par le dosage de l'APS chez les hommes âgés de 55 à 69 ans étaient affectés par la perte de qualité de vie (QALY) associée aux effets indésirables à long terme des traitements suivant un diagnostic [Heijnsdijk *et al.*, 2012].

Tableau 21. Modélisation à vie de l'effet du dépistage annuel chez les hommes âgés de 55 à 69 ans (pour 1 000 hommes)

APS contre CTL	Hommes (n)	Différence absolue	Différence relative
Cancers diagnostiqués	157 contre 112	+ 45	+ 40 %
Décès par cancer de la prostate	22 contre 31	- 9	- 29 %
Patients en thérapie palliative	26 contre 40	- 14	- 35 %
Nombre de biopsies inutiles	448 contre 201	+ 247	+ 123 %
Nombre de thérapies par radiation	48 contre 43	+ 5	+ 12 %
Nombre de prostatectomies radicales	68 contre 32	+ 36	+ 113 %

Le résumé du CMQ des études de modélisation [CMQ, 2013b]

En 2013, le CMQ, en se basant sur les données de différentes études [Gulati *et al.*, 2013; Heijnsdijk *et al.*, 2012; Wever *et al.*, 2012; Howard *et al.*, 2009; Schröder *et al.*, 2009], a quantifié les avantages d'un dépistage annuel pour les hommes âgés de 55 à 70 ans en termes de nombre de diagnostics de cancer de la prostate, de morbidité (métastases) et de mortalité par cancer de la prostate (tableau 22) [CMQ, 2013b]. Un dénominateur de 100 a été employé au lieu de 1 000 pour faciliter la compréhension des données.

Tableau 22. Extrapolation à vie de l'efficacité d'un dépistage annuel pour 100 hommes âgés de 55 à 70 ans

	Avec dépistage	Sans dépistage	Différence
Diagnostic de cancer	18	11	+ 7
Morbidité (métastases)	2,6	4	- 1,4
Mortalité par cancer de la prostate	2	3	- 1

Le CMQ a également comparé le NNS et le NND à partir de données de l'ERSPC avec un suivi de 11 ans et les données modélisées de l'extrapolation à vie. Les résultats ont démontré qu'après un suivi de 11 ans le NNS était évalué à 1 055 et le NND à 37 tandis que l'extrapolation à vie permettait d'évaluer le NNS à 100 et le NND à 7. Le CMQ a conclu qu'advenant le cas où une réduction de la mortalité par cancer de la prostate associée au dépistage serait réelle, elle se manifesterait à long terme, soit plus de 10 ans suivant le dépistage [CMQ, 2013b].

L'étude de modélisation de Carlsson et ses collaborateurs

Carlsson et ses collaborateurs ont quantifié l'effet sur la mortalité et la qualité de vie de la limitation des biopsies aux patients à risque élevé (VPP élevée) ainsi que de la limitation des traitements radicaux subséquents en favorisant la surveillance active (SA). Les auteurs ont comparé trois scénarios de dépistage annuel à l'absence de dépistage [Carlsson *et al.*, 2016]. Les paramètres des différents scénarios sont présentés au tableau 23.

Les auteurs ont évalué que les trois stratégies de dépistage réduisaient la mortalité relative par cancer de la prostate de façon équivalente même si la pratique courante permettait de diagnostiquer un plus grand nombre de cancers (tableau 23). Ainsi, malgré un gain équivalent en LY entre les différents scénarios de dépistage, le traitement appliqué dans la pratique courante (SA = 9,2 %) réduisait la qualité de vie des patients (LY = 78, QALY = 19) comparativement à la pratique recommandée (LY = 73, QALY = 74) (tableau 23). Les auteurs ont conclu qu'en favorisant la SA des patients qui avaient reçu un diagnostic de cancer de la prostate à faible risque et en limitant le dépistage chez les hommes âgés, les avantages nets du dépistage du cancer de la prostate en termes de QALY pourraient augmenter de près de quatre fois (QALY = 74 contre QALY = 19) [Carlsson *et al.*, 2016].

Tableau 23. Estimation des avantages et des risques du dépistage du cancer de la prostate selon trois scénarios de dépistage annuel

Paramètres	Aucun dépistage	Modèle de base	Pratique courante	Pratique recommandée
Âge (années)	-	55 - 69	55 - 90	55 - 69
VPP (%)	-	22,7	40	40
Taux de SA (%)	-	30	9,2	90
Variables				
% de biopsies inutiles	64	74	60	61
Cancers diagnostiqués	112	157	236	157
Réduction relative de la mortalité spécifique (%)	s.o.	37	41	37
Gain de LY Gain de QALY	s.o. s.o.	73 56	78 19	73 74

Sigles et abréviation : LY : année de vie; QALY : année de vie ajustée pour la qualité de vie; SA : surveillance active (valeur faible = traitement invasif fréquent); s.o. : sans objet; VPP : valeur prédictive positive (valeur élevée = biopsie réservée aux patients à haut risque).

2.2.3.6 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque étude ont été notées par les auteurs de ce guide ou elles sont décrites par les auteurs des publications (tableau 24).

Tableau 24. Faiblesses méthodologiques concernant le surdiagnostic et le surtraitement

Références	Faiblesses méthodologiques
ECR et analyses indépendantes d'ECR	
Arnsrud Godtman *et al.*, 2016; Auvinen *et al.*, 2016; Schröder *et al.*, 2014; Kilpelainen *et al.*, 2013; Hugosson *et al.*, 2010	• Certaines études sélectionnées dans cette section et certains des résultats indiqués sont tirés des études de l'ERSPC, Göteborg présentées dans la section 2.1 ainsi que de trois analyses indépendantes de l'ERSPC. Les limites de ces études ont été décrites aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9. • La variabilité des résultats sur le surdiagnostic reflète l'hétérogénéité méthodologique des protocoles de dépistage (valeur seuil d'APS, fréquence du dépistage, durée du suivi) et les paramètres variables des populations étudiées.
Études de cohorte	
Carlsson *et al.*, 2014	• Le suivi de 15 ans ainsi que le faible échantillon (1 756 hommes dans la cohorte Göteborg contre 1 162 hommes dans la cohorte Malmö) limiteraient le nombre d'événements et résulteraient en un nombre total de décès par cancer de la prostate limité et des intervalles de confiance larges. • Sous-représentation de la population afro-américaine.
Van Leeuwen *et al.*, 2010	• Différence de traitement entre les deux cohortes; les hommes qui avaient reçu le diagnostic participaient à la décision sur le type de traitement.
Études de modélisation	
Carlsson *et al.*, 2016; CMQ, 2013b; Heijnsdijk *et al.*, 2012	• L'absence d'étude avec un suivi suffisamment long pour quantifier à long terme l'ampleur du surdiagnostic et du surtraitement ne permet pas d'évaluer l'équilibre entre les risques et les avantages d'un dépistage. • Les meilleurs outils pour évaluer la pertinence du dépistage au cours de la vie d'un homme sont les études de modélisation. • Études fondées sur plusieurs hypothèses et des données de sources variables; ne reflètent pas la réalité d'une population.

Sigle : NND : *number needed to detect/diagnose*.

2.2.3.7 En bref

Quatre analyses d'ECR et trois études de cohorte ont évalué le surdiagnostic par la mesure du NND. Les résultats sont variables entre les études, mais ceux-ci suggèrent que les avantages en termes de diminution de la mortalité par cancer de la prostate sont associés à un nombre important de surdiagnostics. Un niveau faible d'APS initial résulterait en un plus grand nombre de cas de surdiagnostic. Toutefois, peu de preuves permettent d'associer le niveau initial d'APS et la modalité de dépistage avec le surdiagnostic. Les études de modélisation permettraient d'évaluer l'efficacité du dépistage au cours de la vie d'un patient, mais leurs résultats sont variables et basés sur plusieurs hypothèses et sur différentes sources.

2.2.4 Effets indésirables des traitements du cancer de la prostate localisé

2.2.4.1 Littérature sélectionnée

La recherche documentaire a permis de sélectionner deux ECR pour évaluer les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate localisé [Donovan *et al.*, 2016; Hamdy *et al.*, 2016; Wilt *et al.*, 2012].

L'évaluation méthodologique des ECR est présentée à l'annexe C. La qualité générale des études a été jugée moyenne (qualité générale des études).

2.2.4.2 Surveillance active et innocuité des traitements du cancer de la prostate

L'étude PIVOT a comparé la prostatectomie radicale (PR) à la surveillance attentive. Contrairement à la surveillance active (SA), la surveillance attentive n'a pas de protocole établi pour des interventions à visée curative lorsque la maladie progresse. L'étude PIVOT a démontré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant les risques de mortalité spécifique (HR = 0,63 [IC 95 % 0,39 – 1,02] p = 0,06) et de mortalité globale (HR = 0,84 [IC 95 % 0,70 – 1,01] entre la surveillance attentive et la PR. La chirurgie a été associée à moins de mortalité de toutes causes que l'observation chez les hommes qui présentaient un risque intermédiaire de maladie (différence absolue : 14,5 %). Cette diminution n'a pas été observée chez les hommes à faible risque (différence absolue : 0,7 %) ou à risque élevé (différence absolue : 2,3 %) (p = 0,08). Par contre, la PR réduisait considérablement les risques de métastases aux os (HR = 0,40 [IC 95 % 0,22 – 0,70], p < 0,001). Des dysfonctions érectile et sexuelle ainsi que de l'incontinence ont été plus fréquentes dans le cas de la chirurgie qu'avec la surveillance active sur une période de 10 ans [Wilt *et al.*, 2017].

Au Royaume-Uni, l'étude randomisée ProtecT (*Prostate Testing for Cancer and Treatment*) a évalué la pertinence de la SA en comparaison avec la chirurgie (PR) et la radiothérapie (RT) après un suivi de 10 ans. La prévalence des principaux effets secondaires associés aux interventions a été évaluée [Donovan *et al.*, 2016; Hamdy *et al.*, 2016]. Un total de 1 643 hommes âgés de 50 à 69 ans qui avaient reçu un diagnostic de cancer de la prostate localisé à la suite d'un dosage de l'APS (niveau d'APS médian : 4,6 ng/mL [entre 3,0 à 19,9]) ont été recrutés dans cette étude. Aucune différence significative quant à la mortalité (globale et par cancer de la prostate) n'a été observée entre les interventions. Par contre, la SA serait associée à une augmentation significative du risque de progression métastatique (p = 0,004) (tableau 25) [Hamdy *et al.*, 2016].

Tableau 25. Comparaison des traitements pour le cancer de la prostate

Interventions (n)	Taux de mortalité par cancer de la prostate (par 1 000 pers.-année)	Taux de mortalité globale (par 1 000 pers.-année)	Taux d'incidence de métastases (par 1 000 pers.-année)
SA (545)	1,5 [IC 95 % 0,7 – 3,0]	10,9 [IC 95 % 8,5 – 14,1]	**6,3 [IC 95 % 4,5 – 8,8]**
PR (553)	0,9 [IC 95 % 0,4 – 2,2]	10,1 [IC 95 % 7,8 – 13,2]	2,4 [IC 95 % 1,4 – 4,2]
RT (545)	0,7 [IC 95 % 0,3 – 2,0]	10,3 [IC 95 % 7,9 – 13,4]	3,0 [IC 95 % 1,9 – 4,9]

Sigles : PR : prostatectomie radicale; RT : radiothérapie; SA : surveillance active.
Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Donovan et ses collaborateurs ont également évalué la prévalence des effets indésirables par l'entremise d'un questionnaire distribué aux patients avant le diagnostic et 6 mois, 12 mois suivant leur répartition aléatoire et annuellement par la suite. Le taux de participation a été

évalué à 85 % pour la plupart des mesures. Les résultats ont démontré que la PR augmentait significativement les risques d'incontinence et les problèmes de dysfonction érectile par rapport aux autres traitements ($p < 0,001$) (tableau 26) [Donovan *et al.*, 2016].

Tableau 26. Prévalence des principaux effets secondaires suivant un traitement pour le cancer de la prostate

Prévalence de l'incontinence (%)			
Interventions (n)	**Préintervention**	**Post-intervention (6 mois)**	**Post-intervention (6 ans)**
SA (545)	0	4	8
PR (553)	1	46	17
RT (545)	2	5	4
Fonction érectile* (%)			
Interventions (n)	**Préintervention**	**Post-intervention (6 mois)**	**Post-intervention (6 ans)**
SA (545)	67 %	52	30
PR (553)		12	17
RT (545)		22	27

Sigles : PR : prostatectomie radicale; RT : radiothérapie; SA : surveillance active.
* : définie comme le taux de patients rapportant une érection assez ferme pour le rapport sexuel.

Il a été estimé que 1 homme sur 4 traité avec la PR et 1 homme sur 8 traité avec la RT par rapport à ceux suivis par la SA auraient un problème de dysfonction érectile après 2 ans. Par ailleurs, 1 homme sur 5 traité par la PR et 1 homme sur 143 traité par RT par rapport à ceux suivis par la SA auraient un problème d'incontinence après 2 ans. Les auteurs ont conclu que la SA serait une option thérapeutique présentant un risque moins important d'atteinte des fonctions sexuelle et urinaire pour l'ensemble des périodes de suivi [Donovan *et al.*, 2016].

2.2.4.3 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque ECR ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications retenues (tableau 27).

Tableau 27. Faiblesses méthodologiques concernant les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate localisé

Références	Faiblesses méthodologiques
PIVOT [Wilt *et al.*, 2012]	• Étude conduite au début de l'ère de l'APS (1994 – 2002); les pratiques de dépistage favorisaient le surdiagnostic. • La réduction absolue des risques de métastases et de mortalité à la suite de la PR est probablement surévaluée; une proportion importante des hommes qui ont subi une PR avaient un cancer de la prostate à faible risque.
ProtecT [Donovan *et al.*, 2016; Hamdy *et al.*, 2016]	• Les techniques de diagnostic et de traitement ont évolué et ne sont plus représentatives de la pratique actuelle. • Aucune évaluation de l'efficacité de la curiethérapie, thérapie pertinente dans la pratique actuelle du traitement du cancer de la prostate localisé. • Sous-représentation de la population afro-américaine (< 1 % des participants); ce n'est pas représentatif de la population nord-américaine.

Sigle : PR : prostatectomie radicale.

2.2.4.4 En bref

Les résultats des ECR ont démontré que les différentes interventions thérapeutiques (RT, PR et SA) n'influaient pas sur la mortalité par cancer de la prostate (sauf pour les cas à risque modéré de progression) même si la SA peut être associée à un taux de progression métastatique plus

important. Toutefois, la SA serait une intervention thérapeutique à moindre risque d'atteinte des fonctions sexuelle et urinaire.

2.2.5 Effets psychologiques relativement au dépistage, au diagnostic et au traitement du cancer de la prostate

2.2.5.1 Littérature sélectionnée

La recherche documentaire a permis de sélectionner quatre études de cohorte pour évaluer les risques de suicide à la suite d'un dépistage par le dosage de l'APS [Carlsson *et al.*, 2013; Bill-Axelson *et al.*, 2010; Fang *et al.*, 2010; Fall *et al.*, 2009].

L'évaluation méthodologique des études de cohorte est présentée à l'annexe C. La qualité générale des études a été jugée faible (qualité générale des études)

2.2.5.2 Risques de suicide

Carlsson et ses collaborateurs ont évalué les risques de suicide chez des hommes après un diagnostic de cancer de la prostate à faible risque détecté par le dosage de l'APS. Le risque de suicide des membres d'une cohorte enregistrée dans la base de données du *Prostate Cancer Base Sweden* (PCBaSe) (n = 105 736) a été comparé à celui d'une population sans cancer de la prostate (n = 528 658). Six mois suivant le diagnostic, les hommes avec un cancer de la prostate avaient un risque accru de suicide par rapport à la population témoin (RR = 6,5 [IC 95 % 4,0 – 10]). Les valeurs de risque ont varié selon la détection d'un cancer métastatique ou à faible risque (tableau 28). Les auteurs ont conclu que la détresse psychologique sévère chez les hommes qui avaient reçu un diagnostic de cancer de la prostate, autant métastatique qu'à faible risque, augmente les risques de suicide et nécessite de la vigilance [Carlsson *et al.*, 2013].

Bill-Axelson et ses collaborateurs ont évalué le risque de suicide chez des hommes après un diagnostic de cancer de la prostate suivant un test de dépistage par le dosage de l'APS dans la population suédoise. Le nombre de suicides chez les membres d'une cohorte enregistrée dans la base de données de la *Prostate Cancer Base Sweden* (PCBaSe) a été comparé à celui d'une cohorte témoin de Suède. Le risque de mortalité par suicide a été évalué selon les caractéristiques du cancer (tableau 28). Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait aucune différence quant au risque de suicide chez les hommes dont le cancer de la prostate a été diagnostiqué à la suite d'un test de dépistage par le dosage de l'APS (tumeurs T1c) par rapport à la population sans dépistage. Par contre, le risque de suicide a été plus important chez les patients après un diagnostic de cancer de la prostate hors dépistage ou qui présentaient des tumeurs avancées et des métastases [Bill-Axelson *et al.*, 2010].

Fang et ses collaborateurs ont évalué le risque de suicide dans une cohorte américaine de 342 497 hommes qui avaient reçu un diagnostic de cancer de la prostate entre 1979 et 2004 (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*, SEER) en comparaison avec la population générale américaine. Les risques de suicide ont été mesurés selon la période et selon le temps écoulé après le diagnostic (tableau 28). Les auteurs ont conclu que, durant l'ère APS, le diagnostic du cancer de la prostate n'augmentait pas les risques de suicide chez les hommes, autant dans les mois suivant le diagnostic qu'un an après, comparativement à l'ère pré et péri APS où les risques de suicide étaient deux fois supérieurs chez les hommes qui avaient eu un diagnostic de cancer de la prostate [Fang *et al.*, 2010].

Dans une étude de cohorte prospective, Fall et ses collaborateurs ont évalué si le stress émotionnel suivant un diagnostic de cancer de la prostate augmentait le risque immédiat de suicide ainsi que d'accident cardiovasculaire. Les auteurs ont suivi tous les Suédois âgés de 30 ans et plus (n = 4 305 358), dont 168 584 ont eu un diagnostic de cancer de la prostate entre 1961 et 2004. Les risques de suicide ont été évalués une semaine et un an après le diagnostic (tableau 28). Le risque de suicide était plus important chez les hommes âgés de 54 ans et moins au moment du diagnostic (RR = 4,6 [IC 95 % 2,6 – 7,4]) [Fall *et al.*, 2009]. Les auteurs ont conclu que le diagnostic du cancer de la prostate augmentait le risque de suicide.

Tableau 28. Risque de suicide à la suite d'un diagnostic de cancer de la prostate détecté par le dosage de l'APS

Études	Population	n	Caractéristiques		Risque de suicide	
Carlsson *et al.*, 2013	Suède *Prostate Cancer Base Sweden* (PCBaSe)	105 736 528 658	Cancer à faible risque Cancer métastatique		6 mois post-diagnostic **RR = 5,2 [IC 95 % 2,3 – 12]** **RR = 10 [IC 95 % 5,1 – 21]**	18 mois post-diagnostic RR = 1,0 [IC 95 % 0,68 – 1,5] **RR = 1,8 [IC 95 % 1,1 – 2,9]**
Bill-Axelson *et al.*, 2010	Suède *Prostate Cancer Base Sweden* (PCBaSe)	77 439	Cancer de la prostate global		**SMR = 1,5 [IC 95 % 1,3 – 1,8]**	
		22 405	Tumeurs T1c détectées par l'APS		SMR = 1,0 [IC 95 % 0,6 - 1,5]	
		22 929	Tumeurs avancées non métastatiques		**SMR = 2,2 [IC 95 % 1,6 – 2,9]**	
		8 350	Métastases distantes		**SMR = 2,1 [IC 95 % 1,2 – 3,6]**	
Fang *et al.*, 2010	États-Unis (SEER)	342 497	Ère pré APS (1979 – 1986)	1 – 3 mois post-diagnostic	**SMR = 2,4 [IC 95 % 1,2 – 4,3]**	
				4 -12 mois post-diagnostic	**SMR = 2,0 [IC 95 % 1,4 – 2,9]**	
			Ère péri APS (1987 – 1992)	1 – 3 mois post-diagnostic	**SMR = 3,2 [IC 95 % 2,0 – 4,8]**	
				4 -12 mois post-diagnostic	SMR = 1,1 [IC 95 % 0,7 – 1,6]	
			Ère APS (1993 – 2004)	1 – 3 mois post-diagnostic	SMR = 1,0 [IC 95 % 0,6 – 1,8]	
				4 -12 mois post-diagnostic	SMR = 1,1 [IC 95 % 0,8 – 1,4]	
Fall *et al.*, 2009	Suède	4 305 358 168 584	Population totale Diagnostic de cancer de la prostate		1 semaine post-diagnostic **RR = 8,4 [IC 95 % 1,9 – 22, 7]**	1 an post-diagnostic **RR = 2,6 [IC 95 % 2,1 – 3,0]**

Sigles : RR : risque relatif; SMR = risque de mortalité par suicide (ratio de mortalité standardisé [population avec dépistage contre population de référence]).

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

2.2.5.3 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque étude de cohorte ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 29).

Tableau 29. Faiblesses méthodologiques concernant les effets psychologiques relativement au dépistage, au diagnostic et au traitement du cancer de la prostate

Références	Faiblesses méthodologiques
Carlsson *et al.*, 2013	• Les comorbidités et conditions psychiatriques non considérées.
Bill-Axelson *et al.*, 2010	• Nombre de suicides faible par rapport à l'échantillon de la population (128 cas de suicide). • Intervalles de confiance élevés et puissance statistique de l'étude limitée. • Les comorbidités et conditions psychiatriques non considérées.
Fang *et al.*, 2010	• Aucun groupe témoin dans la base de données SEER. • Aucune information médicale avant le diagnostic de cancer de la prostate.
Fall *et al.*, 2009	• Aucune information sur les stades ou les caractéristiques des tumeurs; le niveau de stress vécu par les patients pourrait varier selon le stade de la tumeur.

2.2.5.4 En bref

Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS peut représenter un stress psychologique important et augmenter les risques de dépression et de suicide chez les hommes qui ont reçu ce diagnostic. La littérature retenue concernant les effets psychologiques du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS est toutefois contradictoire. Seules deux des quatre études sélectionnées ont rapporté que le diagnostic de cancer de la prostate uniquement à la suite d'un dépistage par le dosage de l'APS augmentait les risques de suicide chez les patients.

2.2.6 Résumé

Les données scientifiques, de qualité variable quant aux risques et inconvénients du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS combiné au toucher rectal, sont abondantes. Considérant les limites des études sélectionnées, les constats suivants peuvent être énoncés :

- Le test de dosage de l'APS est relativement peu performant. Le risque de faux positifs est présent et la spécificité du test n'est pas bien caractérisée. La majorité des hommes qui auront une biopsie à la suite d'un résultat élevé d'APS n'auront pas de confirmation de cancer de la prostate (valeur prédictive positive faible).
- Le prélèvement sanguin pour le dosage de l'APS à des fins de dépistage du cancer de la prostate pourrait entraîner des effets indésirables mineurs chez les patients. Une proportion importante d'entre eux auront des complications modérées à la suite du dépistage ou de la biopsie si le test de dépistage s'avère positif.
- Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS pourrait résulter en un nombre important de surdiagnostics. Toutefois, la qualité méthodologique de la littérature scientifique sélectionnée et la divergence des données scientifiques ne nous permettent pas d'en mesurer la fréquence avec précision.

- Selon la littérature retenue, aucune relation ne peut être faite entre l'âge, le niveau d'APS sérique ou les modalités de dépistage (universel ou opportuniste) et le nombre de surdiagnostics.
- Le surtraitement causé par le nombre important de cancers diagnostiqués à la suite du dépistage par le dosage de l'APS est un enjeu majeur dans l'évaluation de la pertinence du dépistage du cancer de la prostate.
- La surveillance active pourrait limiter le nombre de biopsies et les traitements radicaux immédiats pour les hommes à faible risque et ainsi diminuer les inconvénients associés au traitement des cancers de la prostate localisés. Par contre, le risque de métastases serait plus élevé chez les hommes suivis par la surveillance active.
- Les données concernant les risques de suicide à la suite d'un diagnostic de cancer de la prostate sont contradictoires.

2.3 Paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate

Certains facteurs pourraient être pris en considération afin de maximiser les avantages du dépistage tout en minimisant les risques de surdiagnostic. L'âge, la fréquence du dépistage, la valeur seuil d'APS et les populations à risque ont été évalués.

Afin de bien couvrir tous les paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS, certaines études observationnelles comparatives ont été sélectionnées. Toutefois, les données probantes recensées sont peu abondantes et présentent souvent des résultats issus de la variation de plusieurs paramètres (âge, fréquence du dépistage et valeur seuil) en même temps. Ainsi, les paramètres traités dans les sections suivantes doivent être interprétés de façon interdépendante.

2.3.1 Efficacité du dépistage selon l'âge

2.3.1.1 Littérature sélectionnée

La recherche documentaire a permis de sélectionner :

- Trois essais cliniques randomisés [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012; Hugosson *et al.*, 2010];
- Trois revues systématiques avec méta-analyse [Ilic *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Djulbegovic *et al.*, 2010];
- Deux études de cohorte [Carlsson *et al.*, 2017; Orsted *et al.*, 2012];
- Deux études de type cas témoins [Preston *et al.*, 2016; Vickers *et al.*, 2013].

L'évaluation méthodologique des ECR, des méta-analyses et des études observationnelles est présentée à l'annexe C. L'évaluation des ECR donne un score de qualité faible pour une étude [Hugosson *et al.*, 2010] et de qualité moyenne pour les deux autres [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012]. L'évaluation des études observationnelles donne un score de qualité de faible à fort (qualité générale des études).

2.3.1.2 Impact de l'âge sur l'efficacité du dépistage

Trois des ECR sélectionnés à la section 2.1 ont évalué l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS selon l'âge des participants dans le but d'identifier une population qui pourrait davantage bénéficier du dépistage [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012; Hugosson *et al.*, 2010].

Dans l'étude de l'ERSPC, la mortalité associée au cancer de la prostate a été évaluée après un suivi de 13 ans selon des groupes d'âge déterminés. Les participants âgés de 65 à 69 ans ont montré une réduction significative du risque de mortalité par cancer de la prostate (tableau 30) [Schröder *et al.*, 2014].

L'étude PLCO a évalué le risque de mortalité globale en comparant les participants âgés de 55 à 64 ans à ceux âgés de 64 à 74 ans. Aucune tendance significative n'a été observée pour ces deux groupes d'âge (tableau 30) [Andriole *et al.*, 2012].

Dans l'étude Göteborg, les résultats ont été stratifiés selon l'âge des participants (50 à 54 ans, 55 à 59 ans et 60 à 64 ans). Une augmentation du taux d'incidence du cancer de la prostate dans le groupe avec dosage de l'APS par rapport au groupe témoin a été observée dans tous les groupes d'âge (aucune valeur statistique). La plus grande diminution du risque de mortalité par cancer de la prostate a été observée dans le groupe âgé de 55 à 59 ans (aucune valeur statistique) (tableau 30) [Hugosson *et al.*, 2010].

Les résultats de la méta-analyse d'Ilic ont démontré une augmentation significative du risque de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate chez les hommes âgés de 50 ans et plus ainsi que les hommes âgés de 55 ans et plus (catégories non mutuellement exclusives). L'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate à la suite du dépistage n'était pas accompagnée d'un effet associé au risque de mortalité par cancer de la prostate ni à la mortalité globale (tableau 30) [Ilic *et al.*, 2013]. Des résultats similaires ont été observés pour les hommes de plus de 55 ans dans la méta-analyse de Lee (tableau 30) [Lee *et al.*, 2013]. Les résultats de la méta-analyse de Djulbegovic ont démontré une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate dans tous les groupes d'âge à la suite du dépistage par le dosage de l'APS. Toutefois, une réduction de la mortalité par cancer de la prostate a été observée seulement chez les hommes âgés de 65 à 69 ans [Djulbegovic *et al.*, 2010].

Tableau 30. Effet du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS en fonction de l'âge sur l'incidence et la mortalité par cancer de la prostate et la mortalité globale

Études	Âge (années)	Incidence du cancer de la prostate (APS contre CTL)	Mortalité par cancer de la prostate (APS contre CTL)	Mortalité globale (APS contre CTL)
ECR				
ERSPC [Schröder *et al.*, 2014; 2012]	≤ 54	n.d.	RR : 0,84 [IC 95 % 0,28 – 2,49], p = 0,75	RR : 1,02 [IC 95 % 0,90 – 1,14]
	55 – 59		RR : 0,81 [IC 95 % 0,93 – 1,03], p = 0,09	RR : 1,00 [IC 95 % 0,96 – 1,04]
	60 – 64		RR : 0,90 [IC 95 % 0,71 – 1,15], p = 0,41	RR : 1,01 [IC 95 % 0,97 – 1,05]
	65 – 69		**RR : 0,69 [IC 95 % 0,55 – 0,87], p = 0,002**	RR : 0,97 [IC 95 % 0,93 – 1,01]
	≥ 70		RR : 1,17 [IC 95 % 0,82 – 1,66], p = 0,40	RR : 1,03 [IC 95 % 0,97 – 1,09]
PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	55 – 64	n.d.	n.d.	RR : 1,19 [IC 95 % 0,83 – 1,72]
	64 – 74			RR : 1,02 [IC 95 % 0,77 – 1,37], p d'interaction = 0,81
Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010]	50 – 54	12,8 % contre 9,3 %	1,0 % contre 1,3 %	30,1 % contre 30,6 %
	55 – 59	12,9 % contre 8,0 %	0,4 % contre 1,1 %	20,3 % contre 20,6 %
	60 - 64	9,4 % contre 5,2 %	0,1 % contre 0,2 %	12,6 % contre 12,0 %
Revues systématiques avec méta-analyse				
Cochrane [Ilic *et al.*, 2013]	≥ 45	n.d.	RR : 1,01 [IC 95 % 0,76 – 1,33], p = 0,97	n.d.
	≥ 50	**RR : 1,59 [IC 95 % 1,54 – 1,64], p < 0,00001**	RR : 0,93 [IC 95 % 0,69 – 1,27], p = 0,66	RR : 1,14 [IC 95 % 0,84 – 1,56], p = 0,40
	≥ 55	**RR : 1,12 [IC 95 % 1,08 – 1,17], p < 0,00001**	RR : 1,12 [IC 95 % 0,92 – 1,37], p = 0,26	RR : 0,98 [IC 95 % 0,95 – 1,01], p = 0,19
[Lee *et al.*, 2013]	> 55	**RR : 1,45 [IC 95 % 1,14 – 1,84], p < 0,001**	RR : 0,93 [IC 95 % 0,67 – 1,28], p = 0,06	n.d.
[Djulbegovic *et al.*, 2010]	50 – 54	**RR : 1,81 [IC 95 % 1,53 – 2,13]**	RR : 0,90 [IC 95 % 0,39 – 2,10]	RR : 1,05 [IC 95 % 0,94 – 1,18]
	55 – 59	**RR : 1,62 [IC 95 % 1,40 – 1,88]**	RR : 0,73 [IC 95 % 0,53 – 1,00]	RR : 0,99 [IC 95 % 0,90 – 1,09]
	60 – 64	**RR : 1,38 [IC 95 % 1,19 – 1,61]**	RR : 0,94 [IC 95 % 0,69 – 1,27]	RR : 0,99 [IC 95 % 0,91 – 1,07]
	65 – 69	**RR : 2,44 [IC 95 % 1,41 – 4,25]**	**RR : 0,74 [IC 95 % 0,56 – 0,99]**	n.d.
	70 - 74	n.d.	RR : 1,26 [IC 95 % 0,80 – 1,99]	n.d.

Sigles et abréviation : APS : groupe soumis au dépistage avec l'antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; n.d. : non disponible; RR : risque relatif.
Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

2.3.1.3 Effet du dépistage à un jeune âge

L'ECR Göteborg est l'étude où le dépistage par le dosage de l'APS a montré une plus grande réduction de la mortalité par cancer de la prostate (section 2.1.3) [Hugosson *et al.*, 2010]. Dans cette étude, le dépistage commençait dès l'âge de 50 ans avec une fréquence aux deux ans. À titre comparatif, l'étude Norrköping et l'ERSPC ont inclus des hommes âgés de 50 ans, mais la fréquence du dépistage a été de trois ans et quatre ans respectivement (section 2.1.2) [Sandblom *et al.*, 2011].

Afin d'évaluer l'efficacité du dépistage pour les hommes dans la cinquantaine, une étude de cohorte a comparé des hommes âgés de 50 à 54 ans du groupe sujet du dépistage de l'étude Göteborg (n = 3 479) à une population suédoise d'âge similaire (51 à 55 ans) (n = 4 060) (cohorte Malmö) de l'ère pré APS. Après un suivi de 17 ans, le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS chez les hommes âgés de 50 à 54 ans était associé à une diminution importante des risques de métastases et des risques de mortalité par cancer de la prostate (tableau 31). Les auteurs ont conclu que le dépistage chez des hommes âgés de 50 à 54 ans permettait de diminuer la mortalité par cancer de la prostate avec un risque de surdiagnostic (NND = 16) similaire à la valeur rapportée dans l'ECR de l'ERSPC où le dépistage était offert aux hommes âgés de 55 à 69 ans. Malgré l'absence de comparaison avec d'autres groupes d'âge, les auteurs ont recommandé de commencer le dépistage dès l'âge de 50 à 54 ans [Carlsson *et al.*, 2017].

Tableau 31. Effet du dépistage chez les hommes âgés de 50 à 54 ans [Carlsson *et al.*, 2017]

n (APS contre CTL)	Risque* de diagnostic de cancer de la prostate (APS contre CTL)	Risque* de métastases (APS contre CTL)	Risque* de mortalité par cancer de la prostate (APS contre CTL)
3 479 (Göteborg) 4 060 (Malmö)	2,56 [IC 95 % 2,18 – 3,02]	0,43 [IC 95 % 0,22 – 0,79]	0,29 [IC 95 % 0,11 – 0,67]

Sigles : APS : groupe soumis au dépistage avec l'antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin.
*taux dans la cohorte Göteborg sur le taux de la cohorte Malmö par 1 000 personnes.

2.3.1.4 Valeur initiale d'APS chez les jeunes hommes (50 ans et moins)

Une étude de cohorte et deux études de type cas témoins ont évalué l'efficacité du dépistage en fonction de la mesure du niveau initial d'APS à la première visite médicale chez les hommes de moins de 50 ans [Preston *et al.*, 2016; Vickers *et al.*, 2013; Orsted *et al.*, 2012].

L'étude de cohorte d'Orsted a analysé des échantillons de sérum congelé de 4 383 hommes âgés de 20 à 94 ans obtenus entre 1981 et 1982 lors de l'étude prospective *Copenhagen City Heart Study* et suivis pendant 28 ans. Le risque absolu de mortalité par cancer de la prostate à long terme (après 10 ans) a été évalué chez les hommes âgés de 45 ans et moins et chez les hommes âgés de 45 à 49 ans, et ce, selon la valeur initiale d'APS au dépistage. Les risques de cancer de la prostate et de mortalité par cancer de la prostate augmentent avec la valeur initiale d'APS (tableau 32). Les auteurs ont suggéré qu'une fréquence de dépistage moins élevée pourrait être envisagée, particulièrement chez les hommes dont la valeur initiale d'APS est de moins de 1,00 ng/mL. En contrepartie, les hommes plus jeunes avec un niveau initial d'APS entre 4 ng/mL et 10 ng/mL, et surtout ceux avec un niveau d'APS supérieur à 10 ng/mL, devraient subir des examens plus approfondis afin de vérifier la présence d'un cancer de la prostate [Orsted *et al.*, 2012].

Tableau 32. Risques absolus de cancer de la prostate et de mortalité par cancer de la prostate sur 10 ans selon la mesure initiale de l'APS à un jeune âge [Orsted *et al.*, 2012]

Valeur initiale d'APS (ng /mL)	Risque absolu de cancer de la prostate sur 10 ans (%)		Risque absolu de mortalité par cancer de la prostate sur 10 ans (%)	
	< 45 ans	45 – 49 ans	< 45 ans	45 – 49 ans
0,01 – 1,00	0,6	0,7	0,3	0,4
1,01 – 2,00	1,8	2,1	0,6	1,0
2,01 – 3,00	3,9	4,6	1,5	2,4
3,01 – 4,00	4,8	5,6	1,7	2,6
4,01 – 10,00	9,7	11	2,4	3,9
> 10,00	35	41	9,8	16

Dans une étude de type cas témoins comprise dans une étude de cohorte, Vickers et ses collaborateurs ont analysé des échantillons de sérum congelé d'hommes qui n'avaient pas été soumis à un dépistage afin d'évaluer les risques de métastases dans les 15 ans ainsi que les risques de mortalité par cancer de la prostate en fonction de l'âge. Un total de 21 277 hommes âgés de 27 à 52 ans ont été recrutés entre 1974 et 1984 et ils ont été suivis sur une période médiane de 27 ans. Les auteurs ont rapporté que 44 % [IC 95 % 34 % - 53 %] de tous les cancers mortels sont survenus chez des hommes dont la valeur initiale d'APS était de 1,6 ng/mL ou plus lorsqu'ils étaient âgés de 45 à 49 ans. Les risques de métastases à 15 ans selon l'âge des hommes et la valeur initiale du dosage de l'APS sont présentés dans le tableau 33. Les auteurs ont mentionné qu'il est difficile de justifier le dosage de l'APS chez les hommes de moins de 40 ans. Ceux-ci pourraient représenter une population à risque élevé [Vickers *et al.*, 2013].

Tableau 33. Risques de métastases selon l'âge et la valeur initiale d'APS [Vickers *et al.*, 2013]

Âge (années)	Concentration APS (ng/mL) (90^{e} percentile et valeur médiane)	Risque de métastases dans les 15 ans (%)
37,5 – 42,5	≥ 1,3 -	0,60 [IC 95 % 0,09 – 2,39] -
45 – 49	≥ 1,6 ≤ 0,68	1,57 [IC 95 % 0,86 – 2,66] 0,09 [IC 95 % 0,03 – 0,23]
51 – 55*	≥ 2,4 ≤ 0,85	5,18 [IC 95 % 3,37 – 7,91] 0,28 [IC 95 % 0,11 – 0,66]

* : tranche d'âge représentant 4 922 hommes soumis au dépistage une seconde fois 6 mois suivant le recrutement.

Une étude nord-américaine de type cas témoins comprise dans une étude de cohorte a évalué si une mesure initiale d'APS chez les hommes âgés de 40 à 59 ans pouvait prédire les risques de décès par cancer de la prostate dans la population américaine soumise à un dépistage opportuniste. Les valeurs d'APS lors du dépistage étaient disponibles pour 234 patients avec un cancer de la prostate et 711 hommes témoins du même âge, suivis sur une période de 30 ans. Les auteurs ont évalué que 82 % des cancers mortels surviennent chez les hommes qui ont eu un dépistage à l'âge de 40 à 49 ans et dont la valeur initiale d'APS était supérieure à la valeur médiane de 0,68 ng/mL. Inversement, les hommes avec une valeur initiale d'APS sous la valeur médiane de 0,72 ng/mL à l'âge de 40 – 44 ans, ou à l'âge de 45 – 49 ans, avaient 0,2 % et 0,5 % de risque absolu de décès en raison d'un cancer de la prostate dans les 30 ans (tableau 34). Les auteurs ont conclu que la valeur de l'APS au premier dépistage chez les hommes âgés de 40 à 50 ans serait un facteur de risque de développer un cancer de la prostate mortel dans une population chez qui le dépistage a été fait de manière opportuniste. De plus, ils ont indiqué qu'il

est peu probable que les hommes âgés de 60 ans avec une valeur initiale d'APS sous la valeur médiane (< 1,0 ng/mL) développent un cancer mortel [Preston *et al.*, 2016].

Tableau 34. Risque de cancer de la prostate mortel* selon l'âge et la valeur initiale de l'APS [Preston *et al.*, 2016]

Âge (années)	Valeur médiane d'APS (ng/mL)	Risque cumulé de cancer de la prostate mortel après un suivi de 30 ans (%)
40 – 44	< 0,72	0,2 [IC 95 % 0,02 – 0,9]
45 – 49	< 0,72	0,5 [IC 95 % 0,2 – 1,3]
50 – 54	< 0,89	1,6 [IC 95 % 0,8 – 3,1]
55 - 59	< 1,02	0,6 [IC 95 % 0,3 – 1,2]

* : inclut la présence de métastases distales.

2.3.1.5 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque étude ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 35).

Tableau 35. Faiblesses méthodologiques concernant l'efficacité du dépistage selon l'âge

Références	Faiblesses méthodologiques
ECR	
Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et al.*, 2012; Hugosson *et al.*, 2010	• Certaines études sélectionnées dans cette section sont tirés des ECR de l'ERSPC, PLCO et Göteborg présentés dans la section 2.1. Les limites de ces études ont été décrites aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.
Études de cohorte	
Carlsson *et al.*, 2017	• Deux cohortes temporellement différentes (cohorte Göteborg et cohorte historique Malmö). • L'absence d'information sur les traitements ainsi que l'amélioration des soins ont pu influer sur les résultats de mortalité par cancer de la cohorte historique Malmö. • Aucune information sur l'exposition au test de l'APS dans le groupe sujet du dépistage. • Les mesures de mortalité divergent entre les deux cohortes : par registre pour la cohorte Göteborg et par dossiers médicaux dans la cohorte Malmö. • Limite d'un groupe d'âge de 50 à 54 ans; aucune comparaison avec d'autres tranches d'âge.
Orsted *et al.*, 2012	• Utilisation des échantillons de sang congelés. • Aucune information sur les antécédents familiaux, les dépistages opportunistes antérieurs, les résultats des biopsies et les TR pratiqués.
Études de type cas témoins	
Preston *et al.*, 2016; Vickers *et al.*, 2013	• Les limites inhérentes à ce type de publication ont été exposées à la section 2.1.8.2.

Sigle : TR : toucher rectal.

2.3.1.6 En bref

Seule l'étude ERSPC a rapporté une diminution significative de la mortalité par cancer de la prostate chez les hommes âgés de 65 à 69 ans. Par contre, l'âge n'était pas un facteur de stratification pour la randomisation, ce qui limite l'interprétation de ce résultat. L'ensemble des revues systématiques avec méta-analyse ont démontré une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate dans tous les groupes d'âge étudiés soumis au dépistage, mais seule la méta-analyse de Djulbegovic a démontré une diminution significative de la mortalité par cancer de la prostate chez les hommes qui avaient été soumis au dépistage entre 65 et 69 ans. Les résultats des études de cohorte et de type cas témoins ont révélé que le dosage de l'APS chez les hommes dans la quarantaine pourrait permettre de repérer ceux qui sont le plus à risque de développer un cancer de la prostate mortel.

2.3.2 Fréquence du dépistage

2.3.2.1 Littérature sélectionnée

La recherche documentaire a permis de sélectionner :

- Un ECR [Sandblom *et al.*, 2004];
- Quatre études de cohorte [Gelfond *et al.*, 2015; Zhu *et al.*, 2011; Nelen *et al.*, 2010; Roobol *et al.*, 2007];
- Une étude de type cas témoins [Larsen *et al.*, 2013].

L'évaluation méthodologique de l'ECR et des cinq études observationnelles est présentée à l'annexe C. L'évaluation de l'ECR donne un score de qualité faible. La qualité générale des études a été jugée de faible à moyenne (qualité générale des études).

2.3.2.2 Valeur initiale de l'APS et fréquence du dépistage

Gelfond et ses collaborateurs ont évalué si la valeur d'APS au premier dépistage permettait de déterminer la fréquence optimale des dépistages subséquents. Une cohorte multiethnique de 2 923 hommes sans antécédent de cancer de la prostate a été recrutée entre 2000 et 2012 pour un suivi sur 10 ans. L'âge moyen des participants était de 57,9 [28,3 – 88,5] ans. Les risques de cancer de la prostate ont été évalués selon le niveau initial d'APS à la première visite. Les hommes dont la valeur initiale d'APS était inférieure à 1,0 ng/mL (55 % des hommes) avaient un faible risque de cancer de la prostate dans les 10 années suivant le dépistage. Parmi les cancers diagnostiqués, 90 % étaient des cancers à faible risque de progression. Les risques de diagnostic et de mortalité par cancer de la prostate ont augmenté pour les hommes dont la valeur initiale d'APS était supérieure à 1,0 ng/mL. Les auteurs ont conclu que la fréquence optimale du dépistage pour les hommes avec une valeur initiale d'APS < 1,0 ng/mL pouvait être d'au moins 10 ans (tableau 36). Selon les auteurs, cette approche permettrait de réduire de façon substantielle les coûts associés au dépistage et de diminuer le surdiagnostic [Gelfond *et al.*, 2015].

Tableau 36. Risque de cancer de la prostate sur 10 ans selon la valeur initiale d'APS [Gelfond *et al.*, 2015]

Valeur initiale de l'APS (ng/mL)	Patients (n) / cancers (n)	Risque à 10 ans de cancer de la prostate (%)	Risque à 10 ans de cancer de la prostate agressif (%)
0,0 – 1,0	1 615 / 40	3,37 [IC 95 % 2,24 – 4,47]	0,91 [IC 95 % 0,33 – 1,48]
1,1 – 1,5	489 / 51	14,94 [IC 95 % 10,83 – 18,87]	5,80 [IC 95 % 2,95 – 8,57]
1,6 – 2,0	277 / 48	23,50 [IC 95 % 16,88 – 29,59]	10,48 [IC 95 5,32 – 15,36]
2,1 – 2,5	145 / 26	25,13 [IC 95 % 15,81 – 33,41]	11,35 [IC 95 % 4,08 – 18,06]
2,6 – 3,0	100 / 29	33,66 [IC 95 % 21,58 – 43,88]	16,68 [IC 95 % 6,07 – 26,09]
3,1 – 10,0	297 / 95	38,96 [IC 95 % 31,76 – 45,40]	17,54 [IC 95 % 11,2 – 23,42]

Cancer agressif : score Gleason > 6

Dans une étude de type cas témoins comprise dans une étude de cohorte, Larsen et ses collaborateurs ont utilisé des échantillons de sérum de la cohorte *Danish Diet, Cancer and Health* qui regroupait 27 179 hommes âgés de 50 à 64 ans au recrutement (1993 – 1997). En 2007, 911 cas de cancer de la prostate étaient diagnostiqués et appariés selon l'âge à des témoins sans cancer de la prostate pour un ratio 1 : 1. Les risques de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate ont été évalués selon la valeur initiale d'APS, avec un suivi allant jusqu'à 14 ans. Le tableau 37 présente les risques de cancer non agressif ou agressif selon la valeur initiale d'APS. L'étude a montré que la valeur initiale du premier dosage d'APS permettrait de prédire le risque de cancer agressif subséquent et pourrait servir à personnaliser le suivi. Les auteurs ont suggéré que les hommes âgés de 50 à 64 ans avec un niveau initial de l'APS inférieur à 1,5 ng/mL ne bénéficieraient pas d'un dépistage subséquent [Larsen *et al.*, 2013].

Tableau 37. Risque de cancer de la prostate selon la valeur initiale d'APS [Larsen *et al.*, 2013]

Valeur initiale d'APS (ng/mL)	Risque de cancer non agressif		Risque de cancer agressif*	
	Cas	OR (IC 95 %)	Cas	OR (IC 95 %)
≤ 0,80	9	Référence	24	Référence
0,81 – 1,50	34	3,48 (1,40 – 8,68)	54	2,44 (1,30 – 4,58)
1,51 – 2,70	72	22 (7,46 – 63)	86	5,96 (3,14 – 11)
2,71 – 5,10	105	99 (30 – 332)	152	23 (11 – 46)
> 5,10	89	355 (80 – 1570)	205	100 (42 – 235)

Sigle : OR : rapport de cote.

* cancer agressif : ≥ T3 ou score Gleason ≥ 7 ou N1 ou M1.

Valeur initiale d'APS catégorisée en quintiles.

2.3.2.3 Cancers d'intervalle

Un ECR et trois études de cohorte ont évalué l'incidence des cancers d'intervalle lors du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS [Zhu *et al.*, 2011; Nelen *et al.*, 2010; Roobol *et al.*, 2007; Sandblom *et al.*, 2004].

Dans l'ECR Norrköping, la proportion de cancers d'intervalle (dépistage aux trois ans) a été évaluée à 49,4 % [Sandblom *et al.*, 2004]. La réduction de l'intervalle entre deux tests de dépistage réduisait la fréquence des cancers d'intervalle, mais elle augmentait en même temps le risque de surdiagnostic associé à un nombre plus important de tests de dépistage [Sandblom *et al.*, 2004].

Une analyse de la composante Rotterdam de l'ERSPC a comparé le risque de mortalité des participants à qui on avait diagnostiqué un cancer de la prostate dans les intervalles avec celui du

groupe témoin (aucun dépistage) après un suivi de 11 ans. Un intervalle de quatre ans entre les tests de dépistage était suffisamment court pour limiter la détection de cancers d'intervalle mortels en comparaison avec une population sans dépistage (tableau 38). En considérant que les cancers d'intervalle contribuent significativement à la mortalité par cancer de la prostate, les auteurs ont suggéré qu'un dépistage aux quatre ans permettrait d'avoir un taux de survie à un cancer d'intervalle à un niveau comparable à celui des cancers détectés dans la population sans dépistage [Zhu *et al.*, 2011].

Tableau 38. Risque de mortalité par cancer de la prostate diagnostiqué dans les intervalles de dépistage [Zhu *et al.*, 2011]

Âge (années)	n* (APS contre CTL)	Valeur seuil d'APS (ng/mL)	Intervalle de dépistage (années)	Mortalité par cancer de la prostate (APS contre CTL)	Mortalité globale (APS contre CTL)
55 - 74	139 1 149	3	4	HR : 1,12 [IC 95 % 0,53 – 2,36], p = 0,77	HR : 0,98 [IC 95 % 0,68 – 1,38], p = 0,90

Sigles : APS : groupe soumis au dépistage avec le dosage de l'APS aux 4 ans; CTL : pas de dépistage; HR : rapport de risque
* : nombre d'hommes qui ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate d'intervalle.

Nelen et ses collaborateurs ont rapporté le nombre et les caractéristiques des cancers d'intervalle chez les hommes de la composante belge de l'ERSPC qui ont été soumis au dépistage [Nelen *et al.*, 2010]. Un total de 1 660 hommes âgés de 55 à 65 ans à la première visite étaient admissibles à l'étude et ont été suivis sur une période médiane de 8,39 ans. La fréquence des tests de dépistage a été de 6 ans. Un total de 175 cancers de la prostate ont été diagnostiqués. Parmi ceux-ci, 50 cancers d'intervalle ont été recensés (3,01 % [IC 95 % 2,23 – 3,96]), dont 8 étaient des cancers agressifs (0,48 % [IC 95 % 0,23 – 0,97]) [Nelen *et al.*, 2010]. L'incidence cumulée des cancers d'intervalle est plus élevée que dans les autres composantes de l'ERSPC où les intervalles de dépistage sont plus courts (tableau 39) [Roobol *et al.*, 2007]. Les résultats ont montré qu'aucun cancer agressif d'intervalle n'a été diagnostiqué dans les quatre années suivant le premier dépistage. Par conséquent, selon les auteurs, un dépistage aux quatre ans serait efficient pour limiter le nombre de cancers d'intervalle agressifs [Nelen *et al.*, 2010].

Roobol et ses collaborateurs ont comparé les taux d'incidence des cancers d'intervalle (totaux et agressifs) entre les composantes Rotterdam et Göteborg de l'ERSPC [Roobol *et al.*, 2007]. Les deux études ont regroupé des hommes âgés de 55 à 65 ans suivis sur une période de 10 ans. Aucune différence significative du taux de cancers d'intervalle n'a été démontrée entre la composante Rotterdam et la composante Göteborg. De plus, un intervalle de 4 ans n'a pas été associé à une augmentation de l'incidence des cancers agressifs (tableau 39). Les auteurs ont conclu qu'aucun avantage n'était associé à un dépistage biennal comparativement à un dépistage aux quatre ans [Roobol *et al.*, 2007].

Tableau 39. Incidence des cancers (détectés par dépistage et d'intervalle) selon la fréquence du dépistage dans l'étude de Göteborg et la composante Rotterdam de l'ERSPC [Roobol *et al.*, 2007]

Études	n	Valeur seuil d'APS (ng/mL)	Intervalle de dépistage (années)	Incidence cumulée à 10 ans (n [%])	Incidence cumulée de cancers d'intervalle (Rotterdam contre Göteborg) (n [%])	Incidence cumulée de cancers d'intervalle agressifs*(n [%])
Göteborg Rotterdam	4 202 13 301	3 4	2 4	**1 118 (8,40 %)** **552 (13,14 %)** **p < 0,001**	57 (0,43 %) 31 (0,74 %) p = 0,51	15 (0,11 %) 5 (0,12 %) p = 0,72

**Cancers agressifs : stade M1 ou N1, APS > 20 ng/mL, Gleason > 7 (une de ces caractéristiques).

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

2.3.2.4 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque étude ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 40).

Tableau 40. Faiblesses méthodologiques concernant la fréquence du dépistage

Références	Faiblesses méthodologiques
ECR	
Sandblom *et al.*, 2011	• Cette étude sélectionnée et les résultats sont tirés de l'ECR Norrköping présenté dans la section 2.1. Les limites de cette étude ont été décrites aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.
Études de cohorte	
Gelfond *et al.*, 2015	• Les estimations du taux de détection des cancers de la prostate étaient limitées aux patients avec des caractéristiques démographiques similaires (âge, ethnie). • Le suivi médian a été court (7,5 ans), ce qui limite les prédictions à long terme sur les risques de cancer de la prostate à 10 ans.
Zhu *et al.*, 2011	• Étude de cohorte de la composante Rotterdam de l'ERSPC. Les limites de ces études ont été décrites aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.
Nelen *et al.*, 2010	• Étude de cohorte de la composante d'Anvers de l'ERSPC. Les limites de ces études ont été décrites aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.
Roobol *et al.*, 2007	• Les différences dans le recrutement et la randomisation entre les deux centres ont pu entraîner des incertitudes à cause du biais de sélection. • Les auteurs ont limité l'interprétation de leurs résultats aux populations suédoise et néerlandaise. • L'importance du dépistage opportuniste, particulièrement en Suède, pourrait être responsable de l'incidence accrue des cancers d'intervalle par rapport à l'étude de Rotterdam. • Le protocole de dépistage de la section Rotterdam incluait l'ETR, ce qui pourrait influer à la baisse sur l'incidence des cancers d'intervalle par une meilleure détection des cancers par le dépistage. • La valeur seuil inférieure dans l'étude suédoise fait en sorte que plus de cancers sont détectés (cancers précoces), ce qui rend difficile la comparaison avec la cohorte Rotterdam ou la valeur seuil d'APS est plus élevée.
Études de type cas témoin	
Larsen *et al.*, 2013	• Les limites inhérentes à ce type de publication ont été exposées à la section 2.1.8.2. • Les auteurs ont présumé que très peu de patients ont été soumis à un dépistage avant le début de l'étude parce que ceux-ci ont été recrutés entre 1993 et 1997, période où le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS n'était pas une pratique courante. • Aucune donnée n'est fournie sur l'ampleur du dépistage opportuniste à cette époque. • Échantillons de sang congelés. Une dégradation de l'APS n'est donc pas exclue, ce qui aurait pu influer sur les niveaux d'APS mesurés.

Sigle : ETR : échographie transrectale.

2.3.2.5 En bref

Une étude de cohorte et une étude de type cas témoins ont évalué que les hommes âgés de 50 à 65 ans dont la valeur initiale de l'APS est faible (< 1,0 – 1,5 ng/mL) pouvaient attendre jusqu'à 10 ans avant d'être à nouveau soumis à un dépistage ou même ne pas bénéficier d'un dépistage subséquent. Les cancers d'intervalle seraient responsables d'une proportion importante de la mortalité par cancer de la prostate. Un intervalle court permettrait de diminuer la fréquence des cancers d'intervalle, mais pourrait augmenter le surdiagnostic. Les études de cohorte ont considéré qu'un intervalle de quatre ans serait suffisant pour limiter la mortalité par cancer de la prostate dans les intervalles.

2.3.3 Valeur seuil d'APS

Les ECR décrits à la section 2.1 présentaient une variabilité dans la valeur seuil d'APS pour une indication de biopsie entre les études et entre les composantes d'une même étude (section 2.1.2). L'hétérogénéité des résultats en termes de diminution réduction de la mortalité par cancer de la prostate à la suite d'un dépistage a pu être causée en partie par les différentes valeurs seuils employées dans chaque ECR (section 2.1.3).

2.3.3.1 Littérature sélectionnée

Trois études de cohorte ont été sélectionnées pour évaluer la valeur seuil d'APS [Angulo *et al.*, 2015; Bul *et al.*, 2011; Crawford *et al.*, 2011].

L'évaluation méthodologique des trois études de cohorte est présentée à l'annexe C. La qualité générale des études a été jugée de faible à moyenne (qualité générale des études).

2.3.3.2 Valeur initiale optimale d'APS comme indicateur de risque de cancer de la prostate

Une étude rétrospective par Angulo et ses collaborateurs a analysé la valeur initiale d'APS chez les hommes d'une population de Madrid afin d'optimiser la valeur seuil d'APS qui permettrait de prédire le développement d'un cancer de la prostate [Angulo *et al.*, 2015]. Un total de 4 304 hommes âgés de 40 à 49 ans ont été soumis à un dépistage de manière opportuniste sur une période de 17 ans avec au moins un dosage de l'APS et un suivi médian de 57,1 ± 36,8 mois. Les auteurs ont déterminé que les Espagnols âgés de 40 à 49 ans dont la valeur initiale d'APS était supérieure à 1,9 ng/mL étaient plus à risque de développer un cancer de la prostate (OR : 161,28 [IC 95 % 21,03 – 1 236,67]) (tableau 41). Les auteurs ont proposé cette valeur (1,9 ng/mL) comme indicateur de risque de cancer de la prostate lors d'un dépistage opportuniste à un jeune âge dans la population de Madrid [Angulo *et al.*, 2015].

Dans une étude rétrospective, Crawford et ses collaborateurs ont examiné la valeur pronostique du niveau initial d'APS d'une population américaine multiethnique (66,0 % caucasienne, 29,6 % afro-américaine) de 21 502 hommes âgés d'au moins 40 ans. Tous les hommes inclus dans l'étude avaient une valeur initiale d'APS inférieure à 4,0 ng/mL et ils ont été suivis sur une période d'au moins quatre ans à la suite du premier dépistage. Une analyse de la courbe ROC (courbe sensibilité/spécificité) a établi à 1,5 ng/mL la valeur seuil où la sensibilité est maximale, c'est-à-dire la valeur seuil optimale d'APS permettant de prédire les risques de cancer de la prostate. Les résultats, stratifiés selon la race, sont présentés au tableau 41. Les auteurs ont

conclu que les hommes (population générale et afro-américaine) avec une valeur initiale d'APS entre 1,5 et 4,0 ng/mL étaient plus à risque de développer un cancer de la prostate que les hommes avec une valeur inférieure à 1,5 ng/mL [Crawford *et al.*, 2011].

Dans l'étude ERSPC, une valeur seuil supérieure ou égale à 3,0 ng/mL a été employée comme indication de biopsie [Schröder *et al.*, 2014]. Bul et ses collaborateurs ont analysé l'incidence du cancer de la prostate et de la mortalité chez les hommes avec une valeur initiale d'APS inférieure à 3,0 ng/mL dans cette étude. Un total de 915 cancers de la prostate ont été diagnostiqués chez 15 758 hommes (5,8 %) qui avaient une valeur d'APS inférieure à 3,0 ng/mL au premier dépistage (âge médian : 62,3 ans; suivi médian : 11 ans). Chez les hommes dont la valeur initiale d'APS était inférieure à 3 ng/mL, les risques de développer un cancer de la prostate et un cancer de la prostate agressif ainsi que de décéder de la maladie augmentaient significativement lorsque la valeur initiale d'APS augmentait progressivement vers le seuil de 3,0 ng/mL (tableau 42). Les risques de cancer de la prostate ont augmenté chez les hommes dont la valeur initiale d'APS se situait entre 1,0 et 1,9 ng/mL, une valeur seuil optimale correspondant aux résultats des autres études [Angulo *et al.*, 2015; Crawford *et al.*, 2011]. Les auteurs ont mentionné que la valeur initiale d'APS pourrait contribuer à la stratification du niveau de risque de développer un cancer de la prostate ainsi qu'à une prise en charge individuelle pour le dépistage par le dosage de l'APS [Bul *et al.*, 2011].

Tableau 41. Valeur seuil optimale d'APS comme indicateur du risque de cancer de la prostate

Études	n	Âge (années)	Suivi médian (années)	Diagnostic de cancer de la prostate	Durée entre le dépistage et le diagnostic (années)	Valeur médiane d'APS (ng/mL)	Valeur seuil optimale (ng/mL)	Valeur initiale d'APS (ng/mL)	Risque de cancer de la prostate
Angulo *et al.*, 2015	4 304	40 - 49	4,6	14 / 4 304 (0,33 %)	2,23	0,74 (CTL) 4,21 (CaP+)	1,9	> 1,0 1,0 - 1,9 > 1,9	*OR : 27,38 [IC 95 % 3,57 – 209,52] *OR : 2,77 [0,17 – 4,32] *OR : 161,28 [IC 95 % 21,03 – 1236,67]
Crawford *et al.*, 2011	21 502	55 (moyenne)	≥ 4	2,0 %	n.d.	1,0	1,5	< 1,5 contre 1,5 – 4,0 (Population globale) < 1,5 contre 1,5 – 4,0 (Afro-américaine) < 1,5 contre 1,5 – 4,0 (analyse multivariée)	0,51 % contre 7,85 % (15 fois plus élevé) 0,54 % contre 10,39 % (19 fois plus élevé) **HR : 12,4 [IC 95 % 9,7 – 15,9], p < 0,001**

Sigles et abréviation : CaP+ : groupe chez qui un cancer de la prostate a été diagnostiqué; CTL : groupe témoin, hommes qui n'ont pas développé de cancer; HR : rapport de risque; n.d. : non disponible; OR : rapport de cote.

* : comparativement à une valeur d'APS ≤ 1,0 ng/mL.

Tableau 42. Risque de cancer de la prostate et mortalité chez les hommes avec une valeur initiale d'APS < 3,0 ng/mL [Bul *et al.*, 2011]

Valeur initiale d'APS (ng/mL)	Incidence de cancer de la prostate (HR [IC 95 %])	Incidence de cancer de la prostate agressif (HR [IC 95 %])	Mortalité par cancer de la prostate (HR [IC 95 %])	Mortalité globale (HR [IC 95 %])
< 1,0	-	-	-	-
1,0 – 1,9	**4,0 [3,3 – 4,9], p < 0,001**	**2,7 [1,7 – 4,3], p < 0,001**	**4,0 [1,1 – 14,2], p = 0,035**	**0,9 [0,9 – 1,0], p = 0,026**
2,0 – 2,9	**10,3 [8,4 – 12,5], p < 0,001**	**6,2 [3,9 – 10,0], p < 0,001**	**7,6 [2,0 – 28,3], p = 0,003**	0,9 [0,8 – 1,0], p = 0,068

Sigles : CaP : cancer de la prostate; HR : rapport de risque.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Cancer agressif : stade ≥ T2c, score Gleason ≥ 8, APS > 20 ng/mL, ganglions lymphatiques positifs ou métastases au diagnostic.

2.3.3.3 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque étude de cohorte ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 43).

Tableau 43. Faiblesses méthodologiques concernant la valeur seuil d'APS

Références	Faiblesses méthodologiques
Angulo *et al.*, 2015	• Aucune information sur les taux de suivi. • Les résultats de l'étude sont restreints aux hommes espagnols dans la quarantaine, une tranche d'âge moins à risque de développer un cancer de la prostate.
Bul *et al.*, 2011	• Cette étude est une analyse indépendante de la composante Rotterdam de l'ERSPC. Les limites de cet ECR ont été présentées aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.
Crawford *et al.*, 2011	• Cohorte rétrospective représentative d'une seule région et d'un seul système de soins. • Aucune information sur les facteurs de risque.

2.3.3.4 En bref

Trois études de cohorte ont considéré la valeur initiale d'APS comme un indicateur d risque de développer un cancer de la prostate potentiellement mortel, mais les résultats des études sont variables. Toutefois, une valeur initiale d'APS élevée serait associée à un risque plus important de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate.

2.3.4 Populations à risque

2.3.4.1 Littérature sélectionnée

La recherche de la littérature a permis de sélectionner :

- Une revue systématique [HAS, 2012];
- Quatre études de cohorte concernant l'impact des antécédents familiaux sur les risques de cancer de la prostate et la mortalité par cancer de la prostate : [Bratt *et al.*, 2016; Randazzo *et al.*, 2016; Liss *et al.*, 2015; Saarimaki *et al.*, 2015];
- Deux études de cohorte (analyse indépendante de l'étude PROCESS) concernant l'origine ethnique et son association avec le risque de développer un cancer de la prostate [Ben-Shlomo *et al.*, 2008; Metcalfe *et al.*, 2008].

L'évaluation méthodologique des cinq études est présentée à l'annexe C. La qualité générale des études a été jugée de faible à moyenne (qualité générale des études).

2.3.4.2 Antécédents familiaux

Revue systématique

En 2012, la Haute Autorité de Santé a publié une revue systématique concernant l'identification des facteurs de risque et la pertinence d'un dépistage par dosage de l'APS, particulièrement chez les hommes à haut risque. Les auteurs ont reconnu les antécédents familiaux comme facteur de risque de cancer de la prostate. Le risque relatif de cancer de la prostate est estimé entre 2 et 5 si un parent du premier degré est ou a été atteint et il varie selon le nombre de parents

concernés et l'âge au moment du diagnostic du parent atteint. Toutefois, la collecte de cette information, dans les études observationnelles comme dans la pratique clinique, est soumise à un biais de mémorisation. Selon la HAS, l'identification des groupes d'hommes à risque de développer un cancer de la prostate ne suffit pas à justifier un dépistage sélectif [HAS, 2012].

Études de cohorte

Depuis la parution de la revue systématique de la HAS, quatre études de cohorte ont été publiées. Ces études ont évalué l'influence des antécédents familiaux sur l'incidence du cancer de la prostate et les risques de cancer agressif ainsi que la mortalité par cancer de la prostate [Bratt *et al.*, 2016; Randazzo *et al.*, 2016; Liss *et al.*, 2015; Saarimaki *et al.*, 2015].

Bratt et ses collaborateurs ont évalué les risques de cancer de la prostate à la suite d'un dépistage par le dosage de l'APS chez les hommes avec antécédent familial. Les auteurs ont repéré 51 897 hommes dans la base de données *Prostate Cancer data Base Sweden* (PCBase). La probabilité de diagnostiquer un cancer de la prostate ainsi qu'un cancer de la prostate agressif (score Gleason ≥ 8 ou T3-4 et APS ≥ 20 ng/mL ou N1 ou M1) a été comparée entre les hommes avec au moins un antécédent familial et les hommes sans antécédent familial (tableau 44). Les auteurs ont recommandé qu'un diagnostic de cancer de la prostate chez un apparenté du premier degré soit intégré dans l'évaluation du risque pour aider les hommes à prendre une décision éclairée avant d'entreprendre un dépistage par le dosage de l'APS [Bratt *et al.*, 2016].

L'étude de Randazzo a regroupé tous les participants de la composante suisse de l'ERSPC. Sur les 4 932 participants, 334 (6,8 %) avaient des antécédents familiaux. Les résultats d'incidence (total et cancers agressifs) et de mortalité par cancer de la prostate sont présentés au tableau 44. Malgré une augmentation de l'incidence globale chez les hommes avec des antécédents familiaux, aucune augmentation de la mortalité par cancer de la prostate n'a été observée chez cette population [Randazzo *et al.*, 2016].

L'influence des antécédents familiaux sur l'incidence et la mortalité par cancer de la prostate a également été rapportée pour la composante finlandaise de l'ERSPC. Parmi les 23 702 participants au dépistage, 1 723 hommes (7,3 %) ont rapporté au moins un antécédent familial de premier degré et 235 (13,6 %) de ceux-ci ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate. Les résultats ont montré qu'un antécédent familial était associé à une incidence accrue du cancer de la prostate, mais non pas à une incidence accrue d'un cancer agressif ni à une augmentation de la mortalité par cancer de la prostate (tableau 44) [Saarimaki *et al.*, 2015].

Liss et ses collaborateurs ont employé les données de l'ECR PLCO afin de comparer le risque de développer un cancer de la prostate chez les hommes avec et sans antécédent familial. Parmi les 65 179 hommes soumis au dépistage, 7 314 (11,2 %) ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate et 4 833 (7,4 %) avaient des antécédents familiaux en cette matière. Les résultats ont montré une association significative entre la présence d'un antécédent familial et l'incidence du cancer, mais aucune association entre les antécédents familiaux et la mortalité par cancer de la prostate (tableau 44). Aucun résultat n'a été rapporté concernant les risques de cancer agressif chez les hommes avec des antécédents familiaux [Liss *et al.*, 2015].

Tableau 44. Impact des antécédents familiaux sur les risques de cancer de la prostate et de mortalité par cancer de la prostate

Études	n (AF contre CTL)	Âge (années)	Suivi (années)	Incidence de cancer de la prostate (AF contre CTL)	Incidence de cancer de la prostate agressif (AF contre CTL)	Mortalité par cancer de la prostate (AF contre CTL)
[Bratt *et al.*, 2016]	51 897	65	n.d.	**14,9 % [IC 95 % 14,1 – 15,8]** **4,8 % [IC 95 % 4,8 – 4,9]**	**3,0 % [IC 95 % 2,6 – 3,4]*** **1,4 % [IC 95 % 1,3 – 1,4]***	n.d.
		75		**30,3 % [IC 95 % 29,3 – 31,3]** **12,9 % [IC 95 % 12,8 – 12,9]**	**8,9 % [IC 95 % 8,2 – 9,5]*** **5,2 % [IC 95 % 5,1 – 5,2]***	
[Randazzo *et al.*, 2016] ERSPC-Suisse	334 4 598	60,9	11,6	**OR : 1,6 [IC 95 % 1,20 – 2,16], p = 0,001**	OR : 1,30 [IC 95 % 0,77 – 2,15], p = 0,3**	OR : 2,97 [IC 95 % 0,85 – 10,38], p = 0,07
[Saarimaki *et al.*, 2015] ERSPC-Finlande	1 723 21 033	55 - 67	12	**RR : 1,31 [IC 95 % 1,16 – 1,49], p < 0,001**	**RR : 0,48 [IC 95 % 0,25 – 0,95], p = 0,034****	RR : 0,76 [IC 95 % 0,37 – 1,54], p = 0,44
[Liss *et al.*, 2015] PLCO	4 833 58 767	62	11,6	**16,9 %** **10,8 %** **p < 0,001**	Score de Gleason comparable (p = 0,119)	HR : 1,47 [IC 95 % 0,98 – 2,214], p = 0,062

Sigles et abréviation : AF : population avec antécédents familiaux; CTL : population témoin sans antécédent familial; HR : rapport de risque; n.d. : résultat non disponible; OR : rapport de cote; RR : risque relatif.

*cancer agressif : score Gleason ≥ 8 ou T3-4 et APS ≥ 20 ng/mL ou N1 ou M1

**cancer agressif : score Gleason 8 - 10

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

2.3.4.3 Origine afro-américaine

Revue systématique

La revue systématique de la HAS a reconnu l'origine ethnique comme facteur de risque du cancer de la prostate. Le risque relatif (RR) de cancer de la prostate est de deux à trois fois supérieur pour les hommes d'origine afro-américaine par rapport à des hommes d'origine caucasienne. Tout comme les antécédents familiaux, selon la HAS, l'origine afro-américaine ne justifie pas le dépistage par le dosage de l'APS [HAS, 2012].

Études de cohorte

L'étude PROCESS a démontré que les hommes noirs seraient trois fois plus susceptibles de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate en comparaison avec les hommes blancs (RR = 3,09 [IC 95 % 2,79 – 3,43]) [Ben-Shlomo *et al.*, 2008]. Les raisons de cette augmentation du risque chez les hommes noirs ne sont pas claires, et ce, en partie à cause de l'exclusion ou de la sous-représentation des hommes noirs dans les essais cliniques d'envergure. De plus, l'étude PROCESS a démontré que les hommes noirs atteints d'un cancer de la prostate recevaient leur diagnostic alors qu'ils étaient de 5 ans plus jeunes que les hommes blancs, malgré un accès équivalent à un service de dépistage [Metcalfe *et al.*, 2008]. Cependant, ces études ne fournissent pas d'information sur le risque des hommes d'origine afro-américaine de décéder d'un cancer de la prostate.

2.3.4.4 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque étude de cohorte ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 45).

Tableau 45. Faiblesses méthodologiques concernant les populations à risque

Références	Faiblesses méthodologiques
Bratt *et al.*, 2016	• Malgré l'inclusion de plus de 50 000 hommes à risque, le nombre d'hommes à risque avant l'âge de 55 ans était faible et pourrait influer sur la puissance statistique des résultats.
Randazzo *et al.*, 2016	• Cette étude est une analyse indépendante de la composante suisse de l'ERSPC. Les limites de ces études ont été décrites aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.
Liss *et al.*, 2015	• Cette étude est une analyse indépendante de l'ECR PLCO. Les limites de ces études ont été décrites aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.
Saarimaki *et al.*, 2015	• Cette étude est une analyse indépendante de la composante finlandaise de l'ERSPC. Les limites de ces études ont été décrites aux sections 2.1.2.1 et 2.1.9.
PROCESS [Ben-Shlomo *et al.*, 2008; Metcalfe *et al.*, 2008]	• Aucun suivi pour la population traitée en clinique privée; plus d'hommes blancs ont été suivis en clinique privée que d'homme de race noire.

2.3.4.5 En bref

Les résultats des quatre études de cohorte ont démontré que les hommes avec des antécédents familiaux sont plus à risque de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate. Par contre, il n'y a pas de preuve scientifique que ces hommes sont plus à risque d'avoir un diagnostic de cancer agressif ou de décéder de la maladie. Les résultats n'appuient pas le dépistage sélectif des hommes avec des antécédents familiaux. L'origine africaine serait considérée comme un facteur

de risque de cancer de la prostate. Les hommes d'origine africaine seraient de deux à trois fois plus susceptibles d'avoir un diagnostic de cancer de la prostate. Toutefois, selon la littérature retenue, aucune preuve scientifique n'a démontré que ces hommes seraient plus à risque de décéder de la maladie.

2.3.5 Résumé

Les données scientifiques concernant les paramètres de l'utilisation du test de dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate sont limitées. Considérant les limites des études sélectionnées, les constats suivants peuvent être énoncés :

- Selon l'étude ERSPC, le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS chez des hommes âgés de 65 à 69 ans pourrait être bénéfique en termes de réduction de la mortalité par cancer de la prostate.
- Le dosage de l'APS chez les hommes dans la quarantaine pourrait permettre de repérer ceux qui sont plus à risque de développer un cancer de la prostate mortel et pour qui des tests de dépistage subséquents seraient bénéfiques. Cependant, la qualité méthodologique des études ne permet pas de confirmer ce constat et d'établir les paramètres optimaux de son utilisation.
- La mesure initiale des niveaux de l'APS à la première visite médicale pourrait permettre d'établir la fréquence des tests de dépistage subséquents lorsque nécessaire. Par contre, les données scientifiques et la qualité méthodologique de celles-ci sont insuffisantes pour confirmer ce constat et établir l'âge du premier dépistage ainsi que les valeurs seuils.
- Les cancers d'intervalle peuvent être responsables d'une grande proportion de la mortalité par cancer de la prostate dans un programme de dépistage. Un dépistage aux quatre ans pourrait être suffisant pour limiter le nombre des cancers d'intervalle agressifs. Cependant, un plus grand nombre d'études comparatives sont nécessaires pour confirmer ce constat.
- Les données scientifiques sont insuffisantes pour établir une valeur seuil optimale d'APS qui permettrait d'évaluer le niveau de risque de développer un cancer de la prostate.
- Les hommes avec des antécédents familiaux ou d'origine africaine seraient plus à risque de développer un cancer de la prostate.
- Les données scientifiques n'ont pas démontré que les hommes avec des antécédents familiaux sont plus à risque de développer un cancer de la prostate agressif ou d'en décéder.
- Les données scientifiques révisées n'appuient pas le dépistage sélectif chez les hommes avec des antécédents familiaux ou d'origine africaine.

2.4 Contextes, conditions et stratégies pour un recours parcimonieux et judicieux au dépistage du cancer de la prostate

2.4.1 Décision éclairée et outils d'aide à la décision

La décision partagée résulte d'un dialogue entre les professionnels de la santé et les patients. Elle implique que ces professionnels partagent l'information sur les avantages avec leurs patients et que la décision soit prise de concert en tenant compte des valeurs et des préférences des patients relativement à l'information transmise [Bowen *et al.*, 2006; Mullen *et al.*, 2006]. L'information pertinente à la prise de décision sur le dépistage peut être complexe. Ce ne sont pas tous les patients qui veulent ou sont en mesure d'analyser les données scientifiques sur les avantages et les risques du dépistage, de gérer les incertitudes et de prendre une décision éclairée à propos du dépistage [Entwistle *et al.*, 2008]. Les outils d'aide à la décision peuvent assister les patients dans l'interprétation de l'information et les soutenir dans la gestion de leurs incertitudes relativement aux risques et avantages associés au dépistage [Stacey *et al.*, 2011].

Notons que les outils d'aide à la décision peuvent être employés indépendamment, sans recours à une visite chez un professionnel de la santé, afin qu'un individu puisse prendre une décision informée de qualité lorsqu'il doit choisir une intervention médicale le concernant. Une décision est dite de qualité lorsqu'un individu bien informé choisit une intervention (dont l'option de ne rien faire) qui correspond aux valeurs et aux préférences qu'il accorde aux avantages et aux risques/inconvénients associés à cette intervention comparativement à celles qu'il prête aux autres interventions possibles.

2.4.1.1 Littérature sélectionnée

La recherche documentaire a permis de sélectionner :

- Un rapport de l'INESSS [2013];
- Une revue systématique [Ilic *et al.*, 2015];
- Quatre ECR [Salkeld *et al.*, 2016; Lewis *et al.*, 2015; Tran *et al.*, 2015; Davis *et al.*, 2014];
- Deux études épidémiologique [Li *et al.*, 2015; Han *et al.*, 2013].

L'évaluation méthodologique de la revue systématique, des quatre ECR et des deux études épidémiologiques est présentée à l'annexe C. La qualité générale des études a été jugée de faible à moyenne (qualité générale des études).

2.4.1.2 Décision partagée

Li et ses collaborateurs ont utilisé les données rapportées à partir de 2012 par le *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (enquête téléphonique) afin d'évaluer l'association entre la discussion sur les risques et les du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS et la décision de faire le test de dépistage chez les hommes âgés de 40 ans et plus [Li *et al.*, 2015]. L'analyse multivariée a montré que les hommes qui ont rapporté avoir eu une discussion sur les avantages du test de l'APS seulement ou sur les avantages et les inconvénients ($p < 0,001$) ainsi que ceux qui ont discuté seulement des inconvénients (AOR = 2,75 [IC 95 % 2,00 – 3,79]) (AOR : rapport de cote ajusté pour l'accès à une assurance et la préoccupation relative aux frais médicaux) étaient plus susceptibles de passer un test de dépistage par le dosage de l'APS que les hommes qui

n'avaient eu aucune discussion avec le médecin (p < 0,001) à ce sujet. Les auteurs ont conclu que la discussion sur les avantages et les risques du dépistage par le dosage de l'APS était associée positivement à la décision de passer le test de dépistage [Li *et al.*, 2015].

Le partage de l'information scientifique (avantages, inconvénients et incertitudes) est une étape clé du processus de prise de décision partagée. Han et ses collaborateurs ont évalué la fréquence des discussions sur les avantages et inconvénients du dépistage du cancer de la prostate ainsi que la fréquence d'utilisation du test de l'APS dans une population américaine. Une population représentative de 3 427 hommes âgés de 50 à 74 ans a répondu à un questionnaire sur la décision partagée concernant le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. Ce questionnaire portait sur la discussion relative aux avantages et aux inconvénients, les incertitudes, l'intensité du dépistage par l'APS ainsi que les caractéristiques sociodémographiques. Le tableau 46 présente la prévalence de la discussion et des tests de dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. Les auteurs ont déterminé que, dans une population non soumise à un dépistage universel, l'absence de discussion était plus fréquente que chez une population soumise à un dépistage (88 % [IC 95 % 86,2 % – 90,1 %]) [Han *et al.*, 2013].

Tableau 46. Prévalence de la décision partagée et du dépistage par l'APS

Paramètres évalués dans le questionnaire	Population (%)
Discussion concernant le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS	
Aucune discussion	64,3
Discussion partielle	27,8
Discussion complète	8,0
Fréquence du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS	
Aucun	44,2
Dépistage de faible intensité (< 1 par année)	27,8
Dépistage de haute intensité (1 par année)	25,1

Han et ses collaborateurs ont également évalué les facteurs qui influaient sur le processus de partage de l'information entre les patients et le médecin ainsi que ceux associés au dépistage. Les principaux résultats sont présentés au tableau 47. Les auteurs ont mentionné que le processus de décision partagée doit être amélioré par l'entremise d'une meilleure documentation scientifique sur les risques et les avantages du dépistage [Han *et al.*, 2013].

Tableau 47. Facteurs qui influent la décision partagée

Facteurs		Risque de décision partagée (Rapport de cote)
Race	Blanc	1,0
	Noir	2,47 [IC 95 % 1,73 – 3,53], p < 0,001
Ethnie	Non hispanique	1,0
	Hispanique	2,03 [IC 95 % 1,31 – 3,13], p = 0,005
Éducation	Primaire	1,0
	Université	2,61 [IC 95 % 1,49 – 4,58], p < 0,001
Assurance maladie	Privée	1,0
	Publique	0,66 [IC 95 % 0,44 – 0,99], p = 0,002
	Aucune	0,24 [IC 95 % 0,10 – 0,58], p = 0,002
Recommandation du médecin	Non	1,0
	Oui	10,56 [IC 95 % 7,47 – 14,92], p < 0,001

2.4.1.3 Outils d'aide à la décision

En 2013, une note informative a été publiée par l'INESSS en collaboration avec le CMQ, et en partenariat avec la Chaire de recherche du Canada en implantation de la prise de décision partagée dans les soins primaires, concernant la mise à jour du guide de pratique du CMQ sur le dépistage du cancer de la prostate [INESSS, 2013]. Dans une note informative, deux revues systématiques avec méta-analyse sur l'évaluation des outils d'aide à la décision pour le dépistage du cancer de la prostate ont été retenues [Volk *et al.*, 2007; Evans *et al.*, 2005]. Les résultats principaux de ces études sont rapportés au tableau 48. La note informative de l'INESSS a conclu que les outils d'aide à la décision amélioraient les connaissances sur les avantages et les inconvénients du dépistage du cancer de la prostate par l'APS et réduisaient le choix en faveur du test. Les outils d'aide à la décision augmentaient également le choix en faveur de l'abstention-surveillance [INESSS, 2013].

Tableau 48. Résumé des méta-analyses sur les outils d'aide à la décision [INESSS, 2013]

Études	Résultats
Volk *et al.*, 2007	• Réduit la décision de passer un test d'APS chez les personnes qui ont recours aux soins courants (RR = 0,88 [IC 95 % 0,81 – 0,97], p = 0,008); • Augmente le choix en faveur de l'abstention-surveillance (*Watchful Waiting*) comme option thérapeutique si un cancer de la prostate est dépisté (RR = 1,53 [IC 95 % 1,31 – 1,77], p = 0,001).
Evans *et al.*, 2005	• Améliore les connaissances sur le test d'APS de 19,5 % [IC 95 % 14,2 – 24,8], p < 0,001; • Réduit de 3,5 % ([IC 95 % 0,0 – 7,2], p = 0,050) la probabilité d'opter pour le test de dépistage par l'APS un an après l'exposition à un outil d'aide à la décision.

Sigle : RR : risque relatif.

Revue systématique

Une revue systématique sur les outils d'aide à la décision pour le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS postérieure à la publication de l'INESSS en 2013 a été repérée. L'objectif de cette revue systématique était de déterminer si les outils d'aide à la décision sur le dépistage du cancer de la prostate améliorent les connaissances des patients et leur capacité à opter ou non pour le dosage de l'APS. Cette revue systématique a inclus 13 ECR dont les principaux résultats sont présentés au tableau 49 [Ilic *et al.*, 2015].

Les résultats de la revue systématique ont démontré une amélioration des connaissances à la suite de l'utilisation d'outils d'aide à la décision dans 11 des 13 études incluses. Une réduction de la détresse décisionnelle a été démontrée dans 8 des 12 études qui ont évalué cet aspect. Par ailleurs, 2 études sur 3 n'ont démontré aucune différence entre l'utilisation d'outils d'aide à la décision et l'information seule quant à la capacité de réduire l'incertitude décisionnelle. Enfin, 4 études sur 6 ont démontré une augmentation de la satisfaction décisionnelle avec l'utilisation d'outils d'aide à la décision. Les auteurs ont conclu que les outils d'aide à la décision augmentaient les connaissances ainsi que la confiance dans la prise de décision concernant le dépistage du cancer de la prostate. Par contre, ils ont mentionné qu'un plus grand nombre de recherches étaient nécessaires afin d'élaborer une méthode d'implantation de ces outils [Ilic *et al.*, 2015].

Tableau 49. Principaux résultats des ECR de la revue systématique d'Ilic *et al.*, 2015 sur l'évaluation des outils d'aide à la décision

Études	Population et (n)	Intervention	Comparatif	Résultats*
Watts *et al.*, 2014	Hommes âgés de 40 à 79 ans avec antécédent familial n = 138	Aide à la décision en ligne sur mesure avec information sur le cancer de la prostate (familial), la prévention, le diagnostic et le traitement.	Matériel éducatif en ligne non personnalisé.	• ≠ connaissance (p = 0,88) • ≠ détresse décisionnelle (p = 0,95) • ↑ satisfaction décisionnelle (p < 0,01)
Williams *et al.*, 2013	Hommes âgés de 40 à 70 ans n = 543	Brochure sur les risques et les avantages du dépistage.	Soins courants avec brochure simple sur le dépistage.	• ↑ connaissance (p < 0,05) • ↓ détresse décisionnelle (p < 0,05)
Taylor *et al.*, 2013	Hommes âgés de 45 à 70 ans n = 1 893	Outils Web.	Soins courants.	• ↑ satisfaction décisionnelle (p = 0,04) • ↑ connaissance (p < 0,001) • ↓détresse décisionnelle (p < 0,001)
		Brochure (même information que sur le Web)	Soins courants.	• ↑ satisfaction décisionnelle (p < 0,001) • ↑ connaissance (p < 0,001) • ↓ détresse décisionnelle (p < 0,001)
Sheridan *et al.*, 2012	Hommes âgés de 40 à 80 ans n = 130	Vidéos, séance d'accompagnement professionnel (*coaching*) et brochure.	Vidéo sur la sécurité routière.	• ↑ connaissance RR = 4,28 [IC 95 % 2,30 – 6,45]
Lepore *et al.*, 2012	Hommes noirs âgés de 45 à 70 ans n = 490	Matériel éducatif et discussion avec un éducateur en santé.	Brochure pédagogique et appel téléphonique sur un autre sujet.	• ↑ connaissance (p < 0,001) • ↓ détresse décisionnelle (p < 0,05)
Myers *et al.*, 2011	Hommes âgés de 50 à 69 ans n = 313	Intervention renforcée consistant en une brochure sur le cancer de la prostate et des séances de consultation avec le médecin concernant le dépistage.	Intervention standard avec brochure et discussion avec le médecin.	• ↑ connaissance (p = 0,001) • ≠ détresse décisionnelle (p = 0,62)
Chan *et al.*, 2011	Hommes hispaniques âgés de ≥ 40 ans n = 321	Discussions de groupe. Diapositives et vidéos.	Vidéo sur le diabète de type 2.	• ↑ connaissance (p < 0,001) • ↑ incertitude décisionnelle (p = 0,04)
Evans *et al.*, 2010	Hommes âgés de 50 à 75 ans n = 382	Outils Web.	Aucune intervention.	• ↑ connaissance (p < 0,001) • ↓ détresse décisionnelle (p < 0,001)
Allen *et al.*, 2010	Hommes âgés de ≥ 45ans n = 812	Accès à une aide à la décision informatisée. Composantes vidéo et audio interactives.	Aucune intervention.	• ↑ connaissance (p = 0,03) • ≠ détresse décisionnelle (p = 0,09)
Volk *et al.*, 2008	Hommes non afro-américains âgés de 50 à 70 ans et hommes afro-américains âgés de 40 à 70 ans. n = 149 (faible alphabétisation) n = 301 (forte alphabétisation)	Outils multimédias.	Livre audio avec la même information.	(faible alphabétisation) • ≠ connaissance • ↓ détresse décisionnelle (p < 0,04) • ≠ satisfaction décisionnelle (p = 0,09)
				(forte alphabétisation) • ≠ connaissance • ≠ détresse décisionnelle (p = 0,15) • ≠ satisfaction décisionnelle (p = 0,96)

Gattellari et Ward, 2005	Hommes âgés de 50 à 70 ans. n = 421	Brochures sur les risques et avantages du dosage de l'APS.	Fiche technique sur le type de dépistage et les risques de faux positifs.	• ≠ satisfaction décisionnelle (p = 0,1)
			Vidéos d'information sur le cancer de la prostate et les risques et avantages du dépistage.	• ↑ connaissance (p < 0,001) • ↓ détresse décisionnelle par rapport à la fiche technique (p < 0,03) • ≠ détresse décisionnelle par rapport aux vidéos (p = 0,35) • ≠ incertitude décisionnelle (p = 0,56)
Partin *et al.*, 2004	Hommes âgés de ≥ 50 ans. n = 768	Vidéo explicative sur les risques et avantages du dépistage.	Soins courants.	• ↑ connaissance (p < 0,001)
Gattellari et Ward, 2003	Hommes âgés de 40 à 70 ans. n = 248	Brochures sur les risques et avantages du dosage de l'APS.	Brochures gouvernementales sur la politique du dépistage par l'APS.	• ↑ satisfaction décisionnelle (p = 0,008) • ↑ connaissance (p = 0,049) • ↓ détresse décisionnelle (p < 0,001) • ≠ incertitude décisionnelle (p = 0,93)

Codes : ↑ : augmentation significative; ↓diminution significative; ≠ aucune différence significative.

Essais cliniques randomisés

Quatre ECR portant sur l'évaluation d'outils d'aide à la décision pour le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS ont été repérés à la suite de la publication de la revue systématique d'Ilic et ses collaborateurs [2015].

L'étude de Salkeld a évalué la volonté de se soumettre ou non à un dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS et la qualité décisionnelle à la suite de l'utilisation d'outils personnalisés d'aide à la décision par rapport à des outils standards. L'étude a regroupé 1 970 Australiens âgés de 40 à 69 ans dont 1 447 ont été assignés soit au groupe avec une aide à la décision standard (n = 727) ou au groupe avec une aide à la décision personnalisée (n = 720). Les résultats ont démontré que les outils personnalisés d'aide à la décision augmentaient l'opinion des participants en faveur du dépistage par rapport aux outils standards (61,5 % contre 4,7 %, p < 0,0001), et ce, avec une meilleure qualité décisionnelle (p = 0,031) (tableau 50) [Salkeld *et al.*, 2016].

Tran et ses collaborateurs ont évalué l'impact des outils d'aide à la décision sur l'intention des patients de se soumettre à un dépistage du cancer de la prostate. Un total de 1 170 hommes ont été répartis dans le groupe intervention qui recevait un outil d'aide à la décision (n = 588) ou dans un groupe témoin de soins courants sans outils d'aide à la décision (n = 582). Les résultats ont démontré que les outils d'aide à la décision amélioraient la qualité décisionnelle et réduisaient l'intention des patients relativement au dépistage dans une proportion de 11,1 % (IC 95 % 7,0 – 15,2, p < 0,001) (tableau 50) [Tran *et al.*, 2015].

L'étude de Lewis et ses collaborateurs a évalué l'efficacité de trois stratégies de distribution d'outils pour aider à la prise de décision concernant le dépistage par le dosage de l'APS (ou non) par rapport à un groupe témoin sans intervention. Un total de 4 028 hommes ont été répartis dans quatre groupes. Le premier groupe a reçu un outil d'aide à la décision par la poste sous la forme de DVD (n = 1 008), le deuxième a été convié à une consultation médicale (CM) de groupe avec un professionnel de la santé pour discuter de l'outil d'aide à la décision (n = 1 007), le troisième groupe a reçu le DVD en plus de la consultation médicale (n = 1 007) et un groupe témoin n'a pas reçu d'intervention supplémentaire (n = 1 006). Les auteurs ont évalué la prévalence du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS dans les différents groupes durant une année, et aucune différence significative n'a été observée entre les groupes (tableau 50). Les auteurs ont également rapporté que l'utilisation d'outils d'aide à la décision à 4 mois était faible dans les 3 groupes (DVD = 16 %, CM = 6 %, DVD + CM = 15 %). Par contre, les outils d'aide à la décision ont été associés à une meilleure connaissance par rapport au groupe témoin (76 % ± 24 % contre 60 % ± 28 %, p < 0,001), et une plus faible proportion des hommes dans le groupe intervention ont eu un opinion favorable au dépistage routinier par l'APS en comparaison avec le groupe témoin (54 % contre 65 %, p = 0,008) [Lewis *et al.*, 2015].

Davis et ses collaborateurs ont évalué l'efficacité d'un outil d'aide à la décision personnalisé par rapport à un outil d'aide à la décision général concernant la connaissance, la détresse décisionnelle et la satisfaction par rapport à une décision de dépistage chez une population d'hommes noirs et blancs avec antécédents familiaux. Un total de 78 hommes blancs et noirs ont été répartis soit dans un groupe avec un outil d'aide à la décision personnalisé (n = 39) ou un groupe avec un outil d'aide à la décision général (n = 39). L'outil personnalisé incluait une brochure générale sur le dépistage du cancer de la prostate en plus d'un DVD développé pour les hommes avec antécédents familiaux. Quatre semaines suivant l'intervention, les résultats n'ont démontré aucune différence significative entre les groupes (tableau 50). Les auteurs ont montré

que les outils d'aide à la décision (personnalisés ou généraux) augmentaient le niveau de connaissance ($p < 0,001$) et diminuaient la détresse décisionnelle ($p < 0,001$) relativement à l'intervention. Aucune différence n'a été observée selon l'ethnicité [Davis *et al.*, 2014].

Tableau 50. ECR sur l'évaluation des outils d'aide à la décision (études postérieures à Ilic *et al.*, 2015)

Études	Participants	Intervention	Comparateur	Résultats
Salkeld *et al.*, 2016	n = 1 447 Hommes âgés de 40 à 69 ans	Outils d'aide à la décision personnalisés	Outils d'aide à la décision standard	1 : Intention d'avoir le test de l'APS 4,7 % (comparateur) contre 61,5 % (intervention), $p < 0,0001$.
				2 : Qualité décisionnelle (autoévaluée; score sur 1,00) 0,67 (comparateur) contre 0,69 (intervention), $p = 0,031$
Tran *et al.*, 2015	n = 1 170 Hommes âgés de 50 à 75 ans	Aide à la décision	Soins courants	Intention de recourir au dépistage (intervention contre comparateur) différence - 11,1 % [IC 95 % 7,0 – 15,2], $p < 0,001$
Lewis *et al.*, 2015	n = 4 028	(1) DVD (2) CM (3) CM + DVD	Aucune intervention (CTL)	Prévalence du test d'APS dans l'année : (1) : 21 % (2) : 24 % (3) : 22 % CTL : 21 %, $p = 0,51$
Davis *et al.*, 2014	n = 78 Hommes noirs et blancs avec antécédents familiaux	Outils d'aide à la décision personnalisés (brochure et DVD personnalisé pour hommes avec antécédents familiaux)	Outils d'aide à la décision généraux	≠ connaissance ($p > 0,05$) ≠ détresse décisionnelle ($p > 0,05$) ≠ satisfaction décisionnelle ($p > 0,05$)

Sigles et code : CM : consultation médicale de groupe avec un professionnel de la santé à propos d'un outil d'aide à la décision; DVD : outil d'aide à la décision sous forme de DVD envoyé par la poste; ≠ : aucune différence significative.

2.4.1.4 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque ECR et aux études épidémiologiques ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 51).

Tableau 51. Faiblesses méthodologiques concernant la décision partagée et les outils d'aide à la décision

Références	Faiblesses méthodologiques
ECR	
Salkeld *et al.*, 2016	• Aucun suivi à la suite du questionnaire sur les habitudes de dépistage; impossible de s'assurer que les réponses fournies par les participants reflètent leur intention ou non de se soumettre au dépistage.
Tran *et al.*, 2015	• L'influence de l'outil sur les intentions de dépistage peut ne pas être de longue durée; les patients qui ont eu recours au dépistage plusieurs mois suivant le dépistage peuvent ne pas avoir été influencés par l'outil d'aide à la décision. • Les auteurs n'ont rapporté aucune information concernant les discussions qui ont pu être tenues entre le médecin et son patient.
Lewis *et al.*, 2015	• Prise de rendez-vous médical par les patients; les résultats auraient été fort différents si un rendez-vous avait été planifié avec l'envoi de l'outil d'aide à la décision.
Davis *et al.*, 2014	• Faible échantillon. • Biais de sélection; la majorité des participants sont scolarisés et ont une histoire personnelle ou familiale de cancer de la prostate. • Réponses autorapportées; biais de mémoire.
Étude épidémiologiques	
Li *et al.*, 2015	• Données autorapportées; biais de mémoire des participants. • Faible taux de participation (47,9 %). • Aucune information sur le contenu des discussions (avantages ou inconvénients).
Han *et al.*, 2013	• Données autorapportées; biais de mémoire des participants. • La banque de données ne permet pas la distinction entre les tests de l'APS pour le dépistage ou le suivi.

2.4.1.5 En bref

La littérature sélectionnée a démontré que les outils d'aide à la décision, dans le cadre d'un processus de décision partagée, augmentaient les connaissances sur les avantages et les risques du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS et le niveau de confiance dans la décision prise concernant le dépistage. Les résultats relatifs à l'influence des outils d'aide à la décision sur la volonté des patients de se soumettre au dépistage par le dosage de l'APS sont contradictoires. De plus, les outils d'aide à la décision favoriseraient l'abstention-surveillance.

2.4.2 Surveillance prébiopsie

Dans la perspective où les risques engendrés par les biopsies et les traitements à la suite d'un résultat élevé du test de l'APS peuvent être considérables, la réduction du nombre de biopsies, et par conséquent une diminution du nombre de cancers indolents (diminution du surdiagnostic), en plus de la réduction des risques associés au surtraitement sont souhaitables.

2.4.2.1 Littérature sélectionnée

Deux études de cohorte ont été sélectionnées concernant la surveillance prébiopsie [Lavallée *et al.*, 2016; Nordstrom *et al.*, 2016].

L'évaluation méthodologique des études est présentée à l'annexe C. La qualité générale des études a été jugée de faible à moyenne (qualité générale des études).

2.4.2.2 Impact d'un second test de dépistage par l'APS avant la biopsie

Dans une étude de cohorte rétrospective canadienne, Lavallée et ses collaborateurs ont évalué l'impact d'un second test de dépistage dans les trois mois suivant le premier sur l'intention de procéder à la biopsie, le risque de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate et le risque d'avoir un cancer de la prostate de score Gleason ≥ 7 chez 1 268 patients avec un niveau d'APS entre 4 et 10 ng/mL (tableau 52). Les auteurs ont également évalué l'association entre les résultats du second test d'APS et le diagnostic de cancer parmi les hommes qui ont subi une biopsie. Dans ce sous-groupe, les patients dont le résultat du second test de l'APS était normal (APS < 4 ng/mL) (29,2 %) avaient moins de risque d'avoir un diagnostic de cancer de la prostate que les patients dont le second test de l'APS était anormal (APS > 4 ng/mL) (56,6 %) (RR = 0,52 [IC 95 % 0,37 – 0,72]). Les auteurs ont conclu que les hommes dont le niveau d'APS est élevé devraient faire un second test de dépistage avant de subir la biopsie parce qu'une certaine proportion d'entre eux verront leur niveau d'APS redevenir normal et éviteront ainsi une intervention inutile [Lavallée *et al.*, 2016].

Nordstrom et ses collaborateurs ont analysé les résultats des biopsies pratiquées sur 1 686 hommes âgés de 50 à 69 ans recrutés lors de l'étude suédoise STHLM3. Leurs niveaux d'APS se situaient entre 3 et 10 ng/mL lors du premier dépistage et ils ont été soumis à un deuxième dépistage dans les 8 semaines avant la biopsie [Nordstrom *et al.*, 2016]. Le risque de cancer de la prostate (score Gleason ≥ 7) a été évalué à 15,4 % [IC 95 % 13,6 – 17,1]. Les risques de cancer de la prostate associés aux résultats d'un second test de l'APS sont présentés au tableau 52. Les auteurs ont estimé que la réalisation d'un second test d'APS plutôt que la biopsie chez 319 hommes sur 1 686 (18,9 %) – pour qui le niveau d'APS avait diminué d'au moins 20 % lors du second test – ferait en sorte de ne pas établir un diagnostic pour 21 hommes sur 259 (8,1 %) avec un cancer de la prostate de score Gleason ≥ 7. Parallèlement, ne pas procéder à la biopsie chez les hommes dont le dosage de l'APS au second test était inférieur ou égal à 3 ng/mL permettrait de réduire de 16,8 % le nombre des biopsies et de 13,9 % les diagnostics de cancer avec un score Gleason < 7. Par contre, 5,4 % des cas de cancer de la prostate de score Gleason ≥ 7 ne seraient pas dépistés. Les auteurs ont conclu qu'un second test de l'APS pourrait permettre de prendre une meilleure décision concernant la biopsie et de prévenir la morbidité associée à la procédure. Ils ont suggéré que la biopsie pourrait être évitée chez les hommes dont le niveau d'APS lors du deuxième test serait inférieur à 3,0 ng/mL [Nordstrom *et al.*, 2016].

Tableau 52. Association entre les résultats de second test de l'APS, la biopsie et le risque de cancer de la prostate

Études	Résultat du 2e test de l'APS	Probabilité de procéder à une biopsie	Risque cancer de la prostate	Risque de cancer agressif (GS ≥ 7)
Lavallée *et al.*, 2016	APS > 4 ng/mL	RR = 1,00 (référence)	RR = 1,00 (référence)	RR = 1,00 (référence)
	APS < 4 ng/mL	RR = 0,42 [IC 95 % 0,34 – 0,50]	RR = 0,22 [IC 95 % 0,14 – 0,34]	RR = 0,16 [IC 95 % 0,08 – 0,34]
Nordstrom *et al.*, 2016	APS stable (± 20 %) (n = 1 120)	n.d.	n.d.	18,6 % [IC 95 % 16,3 – 20,9]
	↑ APS (> 20 %) (n = 247)	n.d.	n.d.	12,1 % [IC 95 % 8,0 – 16,2]
	↓ APS (> 20 %) (n = 319)	n.d.	n.d.	6,6 % [IC 95 % 3,8 – 9,3]

Sigles, abréviation et codes : GS : score Gleason; n.d. : non disponible; RR : risque relatif; ↑ : augmentation; ↓ : diminution

2.4.2.3 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque étude de cohorte ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 53).

Tableau 53. Faiblesses méthodologiques concernant la surveillance prébiopsie

Références	Faiblesses méthodologiques
Lavallée *et al.*, 2016; Nordstrom *et al.*, 2016	• Sélection des patients limitée à ceux qui ont un niveau d'APS entre 3 et 10 ng/mL (Nordstrom *et al.*) et 4 et 10 ng/mL (Lavallée *et al.*). • Aucune information sur les facteurs de risque; il est impossible d'évaluer l'impact de la répétition d'un test de l'APS sur les sous-populations à haut risque. • Périodes de suivi courtes et insuffisantes pour déterminer la proportion de patients qui, grâce à une répétition du dosage de l'APS, ne vont pas subir une biopsie de la prostate au cours de leur vie.

2.4.2.4 En bref

Deux études de cohorte ont considéré qu'un deuxième test de dosage de l'APS pourrait permettre de prendre une meilleure décision quant à la pertinence de faire une biopsie pour confirmer un diagnostic de cancer de la prostate et ainsi diminuer les risques associés à cette intervention. La baisse du niveau de l'APS lors du second test de dépistage est associée à une réduction des risques de cancer de la prostate de score Gleason ≥ 7.

2.4.3 Déremboursement du test de dépistage de l'APS

2.4.3.1 Littérature sélectionnée

Une analyse économique canadienne sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques a été repérée [Tawfik, 2015]. Aucune étude québécoise n'a été trouvée.

Une étude de modélisation a été sélectionnée concernant l'impact de l'arrêt du dépistage par le dosage de l'APS [Gulati *et al.*, 2014].

2.4.3.2 Impact économique

L'objectif d'une analyse du Health Quality Ontario (HQO) publiée en 2015 était d'évaluer les dépenses associées au dépistage opportuniste du cancer de la prostate et d'estimer les coûts de l'introduction d'un programme de dépistage universel par le dosage de l'APS dans la province ontarienne. Les auteurs ont évalué quatre scénarios de dépistage : aucun dépistage, le dépistage opportuniste chez des hommes âgés de 40 ans et plus, le dépistage opportuniste chez des hommes âgés de 50 à 74 ans (pratique en Ontario) et le dépistage universel chez des hommes âgés de 50 à 74 ans. L'auteur a rapporté qu'approximativement 119,2 M$ sont dépensés annuellement en Ontario pour le dépistage opportuniste chez des hommes de 40 ans et plus, y inclus environ 22 M$ pour le dépistage chez les hommes âgés de moins de 50 ans et ceux âgés de plus de 74 ans (tableau 54). Les estimations de coût ont inclus les ressources nécessaires au dépistage, au diagnostic et aux traitements. Selon l'auteur, le dépistage universel coûterait 149,4 M$ la première année, des coûts considérables pour le système de santé lorsque le test, le diagnostic et les traitements sont considérés [Tawfik, 2015].

Tableau 54. Analyse économique du dépistage universel du cancer de la prostate en Ontario

Stratégie de dépistage	Coût total ($)*	Coûts supplémentaires
Opportuniste (> 40 ans)	119 235 088	Référence
Opportuniste (50 – 74 ans)	97 263 991	- 21 971 097
Universel (50 – 74 ans)	149 374 169	30 139 081
Aucun dépistage	0	- 119 235 088

* : en dollars canadiens, évalué en 2012.

2.4.3.3 Impact populationnel de l'arrêt du dépistage

Gulati et ses collaborateurs ont modélisé les effets d'une politique de dépistage par le dosage de l'APS chez les hommes âgés de 70 ans et moins et ceux d'un arrêt complet du dépistage pour tous les hommes en comparaison avec un dépistage universel pendant la période de 2013 à 2025 [Gulati *et al.*, 2014]. Les auteurs ont montré que l'arrêt du dépistage pourrait engendrer de nombreux décès par cancer, qui auraient pu être évités. Toutefois, la poursuite du dépistage chez les hommes âgés de 70 ans et moins pourrait prévenir plus de la moitié de ces décès tout en réduisant considérablement le nombre des cas de surdiagnostic par rapport au dépistage universel (tableau 55) [Gulati *et al.*, 2014].

Tableau 55. Modélisation de l'impact de l'arrêt du dépistage du cancer de la prostate pendant la période de 2013 à 2025

	Dépistage universel (tous les hommes âgés de 50 à 84 ans) [référence]*	Dépistage restreint (hommes âgés de < 70 ans)	Arrêt du dépistage
Surdiagnostic (n) (effet relatif [%] par rapport à la référence)	705 200 – 1 122 900	237 100 – 399 700 (- [64,4 - 66,4] %)	0 (- 100 %)
Cancers métastatiques (n) (effet relatif [%] par rapport à la référence)	127 300 – 129 300	186 200 – 202 600 (+ [45,6 – 56,7] %)	271 100 – 291 300 (+ [112,0 – 125,3] %)
Décès par cancer de la prostate (n) (effet relatif [%] par rapport à la référence)	283 500 – 284 600	296 400 – 306 900 (+ [4,6 – 7,8] %)	319 400 - 342 000 (+ [12,7 – 20,2] %)

*Intervalle du nombre estimé selon deux modélisations (FHCRC et UMICH) [Gulati *et al.*, 2014].

2.4.3.4 Limites des études

Certaines faiblesses méthodologiques propres à chaque étude ont été notées par les auteurs de ce guide ou décrites par les auteurs des publications (tableau 56).

Tableau 56. Faiblesses méthodologiques concernant le déremboursement du test de dépistage par le dosage de l'APS

Références	Faiblesses méthodologiques
Étude économique	
Tawfik, 2015	• Analyse fondée sur plusieurs hypothèses, utilisation de sources de données variables (dont des données de l'étude PLCO qui ne sont pas représentatives de la population étudiée). • L'analyse n'a pas inclus les coûts associés à la perte de revenu des patients et l'impact des traitements sur la famille. Les effets secondaires des traitements peuvent également diminuer les capacités fonctionnelles des patients et leur qualité de vie, ce qui engendre un coût social non négligeable. • L'analyse se limite à une projection économique d'un an seulement.
Étude de modélisation	
Gulati *et al.*, 2014	• Étude fondée sur plusieurs hypothèses, des données de sources variables et qui peuvent ne pas refléter la réalité d'une population.

2.4.3.5 En bref

Une seule analyse canadienne a évalué l'impact économique d'un programme de dépistage universel ou opportuniste du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. Les données de cette étude ne proviennent pas du Québec, mais de l'Ontario. Le dépistage par le dosage de l'APS est associé à des coûts significatifs pour le système de santé lorsque les coûts du test s'ajoutent aux coûts associés au diagnostic et aux traitements. Les données d'une étude de modélisation ont suggéré que limiter le dépistage aux hommes de 70 ans et moins, plutôt qu'un arrêt complet du dépistage, permettrait de prévenir la moitié des décès par cancer de la prostate tout en limitant le surdiagnostic.

2.4.4 Perception citoyenne

Le dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate est largement utilisé aux États-Unis et au Canada, avec des proportions qui dépassent 60 % au Canada et 80 % aux États-Unis dans les groupes d'âge de 50 ans et plus [CPAC, 2015; Garg *et al.*, 2013]. Environ 70 % des hommes au Québec et en Ontario considèrent ce test comme très important pour le dépistage du cancer de la prostate [ISQ, 2014; Smith et Birtwhistle, 2012]. Le CMQ recommande aux hommes âgés de 55 à 70 ans de discuter avec leur médecin des avantages et des inconvénients du dépistage en vue d'établir un niveau de risque personnel [CMQ, 2013a]. Selon le Partenariat canadien contre le cancer (CPAC), les explications fournies sont complexes et le niveau d'inquiétude à l'idée d'avoir un cancer de la prostate est déterminant pour décider de se soumettre à un test de dépistage ou non. En fait, l'ambivalence des recommandations actuelles a pu contribuer à la très forte adhésion des hommes québécois (équivalente à celle des femmes pour le dépistage du cancer du sein) au dépistage du cancer de la prostate. Les explications concernant le surdiagnostic et le surtraitement ont pu être une source de confusion pour les citoyens et pour les médecins concernant le rôle du dosage de l'APS pour établir un risque de référence chez les hommes du groupe d'âge ciblé [CPAC, 2015]. De toute évidence, ce problème d'interprétation n'a pas freiné l'intérêt pour cette approche préventive au Québec.

2.4.5 Aspects sociétaux

2.4.5.1 Inégalités liées au statut socioéconomique

Comme pour les tests de dépistage en général, le dépistage du cancer de la prostate par le test de l'APS est soumis au biais du volontaire sain. Les personnes qui sont les plus susceptibles de participer à un programme de dépistage sont en effet en meilleure santé que celles qui n'y participent pas [Preiss *et al.*, 2007].

Le revenu et le niveau de scolarité plus élevés des hommes sont parmi les facteurs les plus souvent associés positivement au choix de se soumettre à un test de l'APS [Flahavan *et al.*, 2014; Garg *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2013; Richardson *et al.*, 2007]. Les personnes qui ont déjà participé à une forme de prévention (vaccination contre l'influenza ou test de cholestérol) ont une probabilité plus grande de faire un test de dépistage par l'APS [Flahavan *et al.*, 2014]. L'étude canadienne de Richardson a rapporté une plus grande propension à se soumettre au test de dépistage de l'APS chez les non-fumeurs et chez ceux qui perçoivent leur santé comme bonne ou très bonne [Richardson *et al.*, 2007].

Le Partenariat canadien contre le cancer a évalué la relation entre les inégalités sociales et le stade du cancer de la prostate [CPAC, 2014]. Les auteurs ont rapporté que le niveau de revenu du quartier où est situé le domicile est associé à l'incidence du cancer de la prostate : 140,5 cas de cancer de la prostate pour 100 000 hommes dans le quintile le plus élevé comparativement à 110,3 cas de cancer de la prostate pour 100 000 hommes dans le quintile le plus faible. La plus grande incidence dans le groupe à revenu plus élevé est surtout constituée d'une plus forte proportion de cancers au stade intermédiaire (stade II), mais à une proportion plus faible au stade précoce (stade I). En contrepartie, l'incidence du cancer aux stades avancés (III et IV) est comparable dans tous les groupes de revenu. Les auteurs associent ce résultat au taux de dépistage par l'APS rapporté par l'ESCC entre 2010 et 2012, qui est plus élevé dans le groupe de revenu élevé avec un taux de 54,5 % des hommes de 35 ans et plus qui déclaraient avoir déjà eu un test de dépistage par l'APS dans leur vie, contre 43,8 % dans le groupe de revenu inférieur. Même si cette parenté de résultats n'a pas de valeur scientifique (relation de type écologique), les auteurs mettent en évidence la cohérence entre un niveau socioéconomique supérieur, une plus grande probabilité de se soumettre à un test de l'APS à des fins de dépistage et une incidence plus élevée. Les auteurs poursuivent en rapportant qu'il n'y a pas de différence dans les taux de mortalité par cancer de la prostate entre les quartiles de revenu (variant de 19,7 à 20,7 pour 100 000 habitants) et ils interprètent l'excès d'incidence lié à un revenu plus élevé au phénomène de surdiagnostic qui serait ici de l'ordre de 30 cas par 100 000 hommes, soit 27 % de plus que dans le groupe à revenu plus faible [CPAC, 2014].

2.4.5.2 Inégalité selon les régions

Certaines études décrivent la présence de disparités régionales dont le thème commun associe les régions à faible densité de médecins à un faible taux de dépistage [Garg *et al.*, 2013; Richardson *et al.*, 2007].

Le CPAC met en évidence une nette tendance, à l'échelle du Canada, à un taux de mortalité supérieur dans les régions éloignées avec 24,3 pour 100 000 habitants contre 19,0 pour 100 000 en régions urbaines, et ce, sans qu'il y ait de différence observable dans les taux d'incidence respectifs [CPAC, 2014]. Cette différence dans les taux de mortalité ne s'expliquerait pas par l'éloignement lui-même, les auteurs n'ayant observé aucune relation entre le délai pour obtenir un traitement après l'établissement du diagnostic et l'éloignement par rapport à un

centre urbain. La mortalité plus élevée pourrait s'expliquer par un diagnostic plus tardif dans les régions éloignées, cette hypothèse restant à être démontrée.

2.4.6 Recommandations cliniques et lignes directrices

Certains organismes et sociétés d'experts ont formulé des recommandations sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. Le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP) a indiqué que les données scientifiques actuelles concernant l'efficacité du dépistage en termes de diminution de la mortalité par cancer de la prostate sont insuffisantes et non concluantes et il n'a donc pas recommandé le dépistage universel [Bell *et al.*, 2014]. L'ensemble des organismes n'envisagent pas d'office le dépistage universel, mais ils privilégient d'offrir un dépistage opportuniste après avoir informé les patients des avantages et des inconvénients du dosage de l'APS. Par contre, l'âge recommandé au moment du dépistage ne fait pas consensus, et certaines recommandations récentes privilégient des stratégies individualisées basées sur les niveaux de risque [NCCN, 2016; Mottet *et al.*, 2015]. Une mise à jour des recommandations de l'U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) a récemment été publiée [Bibbins-Domingo *et al.*, 2017; USPSTF, 2017]. Une mise à jour de l'American Cancer Society concernant le dépistage précoce du cancer de la prostate est attendue en 2017.

Le tableau 57 résume les lignes directrices et les recommandations de certains organismes (voir annexe F) pour la description des niveaux de recommandation.

Tableau 57. Position ou orientation de certains organismes concernant le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS

Organismes [références]	Résumé des recommandations	Niveau de recommandation
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [Bibbins-Domingo *et al.*, 2017; USPSTF, 2017]	• Les cliniciens doivent informer les hommes âgés de 55 à 69 ans des avantages et des inconvénients du dépistage par le dosage de l'APS.	• Grade C
	• La décision de se soumettre au dépistage du cancer de la prostate doit être un choix individuel à la suite d'une discussion avec les cliniciens sur les avantages et les inconvénients.	• Grade C
	• Aucun dépistage pour les hommes âgés de 70 ans et plus.	• Grade D
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [NCCN, 2016]	• Faire un historique de base (y inclus les antécédents familiaux, la médication, l'historique de la maladie et du dépistage, la race) et un examen médical.	• Catégorie 2A
	• Le clinicien devra discuter avec le patient des risques et avantages du dépistage par la mesure initiale d'APS et considérer le TR pour repérer les cancers à haut risque associés à un niveau d'APS normal.	• Catégorie 2A
	Chez les patients avec un TR normal :	
	• Dépistage (mesure initiale) pour les hommes âgés de 45 à 75 ans : - APS < 1 ng/mL; répéter le dosage aux 2 à 4 ans; - APS 1 – 3 ng/mL; répéter le dosage aux 1 à 2 ans; - APS > 3ng/mL (ou TR très suspicieux); indication de biopsie.	• catégorie 2A
	• Dépistage pour les hommes âgés de 75 ans et plus : - APS < 3 ng/mL (TR normal, pas d'autres indications de biopsie); répéter le dosage aux 1 à 4 ans; - APS > 3 ng/mL (ou TR très suspicieux); indication de biopsie.	• Catégorie 2B
European Association of Urology (EAU) [Mottet *et al.*, 2015]	• Une stratégie individualisée adaptée aux risques pour la détection précoce du cancer de la prostate peut être proposée aux hommes bien informés avec une espérance de vie supérieure à 10 - 15 ans.	• Grade B
	• Le dosage précoce de l'APS doit être offert aux hommes à haut risque de cancer de la prostate : - hommes âgés de 50 ans et plus; - hommes âgés de 45 ans et plus avec antécédents familiaux; - Afro-Américains; - hommes avec un niveau d'APS > 1 ng/mL à l'âge de 40 ans; - hommes avec un niveau d'APS > 2 ng/mL à l'âge de 60 ans.	• Grade A
	• Une stratégie adaptée aux risques peut être considérée (basée sur le niveau initial d'APS), laquelle peut être aux 2 ans pour les hommes initialement à risque et jusqu'aux 8 ans pour les hommes non à risque.	• Grade C
	• L'âge de l'arrêt du dépistage est tributaire de l'espérance de vie et du statut de performance; les hommes avec moins de 15 ans d'espérance de vie ne bénéficieront pas du dépistage (études PIVOT et ERSPC).	• Grade A
Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP)	• Aucun dépistage pour les hommes âgés de moins de 55 ans.	• Recommandation élevée, preuves de faible qualité.
	• Aucun dépistage pour les hommes âgés de 55 et 69 ans.	• Recommandation faible, preuves de moyenne qualité.

[Bell *et al.*, 2014]	• Aucun dépistage pour les hommes âgés de 70 ans et plus.	• Recommandation élevée, preuve de faible qualité.
Collège des médecins du Québec (CMQ) [CMQ, 2013b]	• Envisager le dépistage chez les patients âgés de 55 à 70 ans qui ont une espérance de vie de plus de 10 ans et l'envisager avant l'âge de 55 ans chez les patients à plus haut risque (antécédents familiaux ou origine africaine). • Informer les patients des avantages et des inconvénients du dépistage. • Ne pas proposer le dépistage du cancer de la prostate aux patients âgés de plus de 70 ans ni à ceux dont l'espérance de vie est estimée à moins de 10 ans. • Faire un TR aux patients qui optent pour le dépistage, en plus du dosage de l'APS.	• Recommandation faible • Recommandation forte • Recommandation forte • Recommandation faible
Institute for Clinical Systems Improvement [Wilkinson *et al.*, 2013]	• Le dépistage peut être proposé aux hommes qui le souhaitent par les cliniciens qui désirent offrir le dépistage en considérant les points suivants : - L'APS et le TR ne doivent pas être automatiquement prescrits; les patients se doivent de recevoir de l'information compréhensible sur les risques et les avantages du dépistage. - Tous les avantages du dépistage du cancer de la prostate seraient limités aux hommes âgés de 55 à 69 ans. - Le dépistage n'est pas recommandé pour les hommes de plus de 74 ans. - La fréquence du dépistage et le niveau d'élévation de l'APS n'ont pas été déterminés.	• Recommandation faible
American Urological Association [Carter *et al.*, 2013]	• Le dépistage n'est pas recommandé pour les hommes âgés de moins de 40 ans. • Le dépistage de routine n'est pas recommandé pour les hommes âgés de 40 à 54 ans et qui sont à risque moyen de cancer de la prostate. • Le dépistage est fortement recommandé, à la suite d'une décision partagée, pour les hommes âgés de 55 à 69 ans. • Un dépistage biennal ou plus peut être préféré à un dépistage annuel. La valeur initiale d'APS peut être employée pour déterminer la fréquence du dépistage. • Le dépistage de routine n'est pas recommandé pour les hommes âgés de plus de 70 ans ou les hommes avec une espérance de vie inférieure à 10 – 15 ans.	• Recommandation • Recommandation • Standard • Facultatif • Recommandation
American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Basch *et al.*, 2012]	• Dépistage si l'espérance de vie est de plus de 10 ans (discussion entre le patient et le médecin sur les risques et les avantages). • Aucun dépistage chez les hommes dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans.	• Basée sur des preuves de niveau élevé • Basée sur des preuves de niveau élevé

2.4.7 Résumé

Les données scientifiques relatives aux contextes, conditions et stratégies pour un recours parcimonieux et judicieux au dépistage du cancer de la prostate sont limitées. Considérant les limites des études sélectionnées, les constats suivants peuvent être énoncés :

- Les outils d'aide à la décision dans un cadre de décision partagée augmentent le niveau de connaissance des patients à l'égard du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS ainsi que leur confiance dans la prise de décision. Ils réduiraient la probabilité d'opter pour le test de l'APS (bien qu'un certain nombre d'études montrent le contraire) tout en favorisant une approche d'abstention-surveillance.
- Un second test de l'APS pourrait être envisagé afin de limiter le nombre de biopsies inutiles pour certains patients. Des données supplémentaires sont nécessaires afin de valider ce constat.
- Les données scientifiques sont insuffisantes pour évaluer l'impact économique du dépistage par le dosage de l'APS sur le système de santé du Québec.
- Les niveaux de scolarité et de revenu plus élevés sont associés à une fréquence accrue du recours au dépistage du cancer de la prostate par le test de l'APS ainsi qu'à une incidence plus élevée du cancer de la prostate, tandis que ces niveaux ne sont pas associés à la mortalité par cancer de la prostate.
- La mortalité par cancer de la prostate est plus élevée dans les régions éloignées des centres urbains, bien que l'incidence ne le soit pas. La raison de cette différence ne viendrait pas du délai entre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique, mais peut-être d'un diagnostic à un stade plus avancé en région éloignée.
- L'ensemble des organismes n'envisagent pas d'office le dépistage universel, mais ils privilégient d'informer les patients des risques et avantages du dosage de l'APS avant de proposer un dépistage. L'âge recommandé au moment du dépistage ne fait pas consensus, et certaines recommandations récentes privilégient des stratégies individualisées basées sur les niveaux de risque lors du premier test de dépistage.

DISCUSSION

L'analyse des données scientifiques disponibles est partagée quant à l'existence d'un réel avantage du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. Dans le présent avis, les résultats (primaires, mises à jour et provenant de multiples analyses) de cinq études retenues ont été analysés. De nombreux biais doivent être pris en considération dans l'interprétation des résultats. La contamination du groupe témoin par des hommes qui ont eu un dépistage est un élément majeur qui se trouve dans la plupart des études. Cette contamination diminue l'effet réel des résultats observés. De plus, une très grande variabilité de la stratégie appliquée (méthode de dépistage utilisée, fréquence du dépistage, valeur seuil de l'APS considérée, prise en charge et suivi des patients) rend difficile la comparaison des études entre elles. Les études Norrköping, Göteborg et Québec ont un biais potentiel de comparabilité des groupes en plus de ne pas rapporter d'information sur le groupe témoin et de ne pas donner d'information sur les groupes au moment de leur inclusion [Sandblom *et al.*, 2011; Hugosson *et al.*, 2010; Labrie *et al.*, 2004]. Compte tenu des limites méthodologiques, ces études ne sont en général pas considérées dans les guides de pratique répertoriés. Bien que l'étude PLCO ait un taux de participation élevé, un fort taux de contamination du groupe témoin empêche d'évaluer l'effet du dépistage [Andriole *et al*., 2012]. L'étude ERSPC a une taille d'échantillon élevée avec un fort taux de participation, mais elle regroupe les données issues de sept pays qui ont appliqué des protocoles de recrutement, de dépistage et de suivi différents [Schröder *et al.,* 2014].

Efficacité

Les résultats des principales études et analyses sont contradictoires concernant l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS en ce qui a trait à la mortalité par cancer de la prostate. Cette absence d'effet clairement établi peut sans doute s'expliquer par la présence de nombreux biais dans les études. Le dépistage à l'aide de l'APS pourrait contribuer à réduire la mortalité spécifique, mais la réduction représente un gain faible en valeur absolue [Schröder *et al.*, 2014; Hugosson *et al.*, 2010]. Selon l'analyse des résultats de l'étude ERSPC, de 1 à 2 décès seraient prévenus par 1 000 hommes ayant eu un dépistage biennal du cancer de la prostate sur une période de 13 ans [Bibbins-Domingo *et al.*, 2017]. Un homme âgé de 55 ans qui choisirait de ne pas se soumettre au dépistage aurait 0,6 % de risques de mourir d'un cancer de la prostate dans les 10 à 15 années suivantes. Au contraire, un homme qui se soumettrait au dépistage aurait 0,5 % de risques de mourir d'un cancer de la prostate. Aucun avantage n'a été observé en termes de réduction de la mortalité globale.

Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS, en combinaison ou non avec le TR, augmente significativement l'incidence globale des cancers de la prostate en comparaison avec l'absence de dépistage [Schröder *et al.*, 2014; Ilic *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Andriole *et al.*, 2012; Lumen *et al.*, 2012; Djulbegovic *et al.*, 2010; Hugosson *et al.*, 2010]. Ce dépistage diminue le nombre des diagnostics portant sur des cancers de la prostate de stades avancés ou métastatiques.

Risques et inconvénients

Le dosage de l'APS, qui consiste en une simple ponction sanguine, est évidemment en soi un test sécuritaire. C'est la cascade des évaluations diagnostiques et des traitements qui en découle qui peut entraîner un risque pour le patient et qui est parfois hors de proportion avec le caractère souvent indolent de cette pathologie (équilibre risque – avantages précaire). Beaucoup d'États ou de sociétés savantes qui se sont prononcés contre la recommandation de procéder au dépistage populationnel ou même opportuniste du cancer de la prostate par le dosage de l'APS l'ont fait parce qu'ils estimaient que les risques dans ces situations excédaient les avantages.

Le risque de résultat faux positif à la suite du dosage de l'APS est évalué à environ 18 %. La probabilité d'avoir un cancer lorsque le test est positif (VPP) est évaluée à environ 24 % [Schröder *et al.*, 2014]. La majorité des hommes qui auront une biopsie à la suite d'un résultat élevé de l'APS n'auront pas de confirmation de cancer de la prostate [Bibbins-Domingo *et al.*, 2017]. En se basant sur les résultats de l'étude ERSPC, pour 1 000 hommes qui ont eu un dépistage biennal du cancer de la prostate sur une période de 13 ans, 220 subiront une biopsie pour confirmation du diagnostic, dont 120 se révéleront négatives et 120 positives [Bibbins-Domingo *et al.*, 2017].

Le dépistage du cancer de la prostate par l'APS entraîne la détection d'un nombre important de cancers indolents, caractérisés par le fait que les patients décéderont d'une cause autre que le cancer. Il est estimé qu'entre 20 et 50 % des hommes qui ont un résultat positif à la suite du dosage de l'APS feront l'objet d'un surdiagnostic en raison de la présence de ce type de cancer [Fenton *et al.*, 2017].

Le traitement peut entraîner des effets indésirables chez une proportion importante d'hommes, dont certains seront sérieux. Environ 75 % des hommes traités par chirurgie (prostatectomie radicale) ou par radiation seront atteints de dysfonction sexuelle, urinaire ou gastro-intestinale (dysfonction érectile, incontinence urinaire, toxicité gastro-intestinale induite par la radiation) [Bibbins-Domingo *et al.*, 2017]. La surveillance active, modalité de plus en plus employée selon la valeur de l'APS obtenue, vise à retarder, voire à éviter ces traitements. Aucune étude de dépistage utilisant le dosage de l'APS pour détecter le cancer de la prostate n'a été menée à l'ère où la surveillance active est devenue plus répandue. Cette nouvelle pratique, plus conservatrice, aura sans doute un effet positif sur l'équilibre entre les risques et les avantages du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS.

Le tableau 58 met en perspective l'efficacité et les risques et inconvénients associés au dépistage du cancer de la prostate et la cascade d'interventions lors de la prise en charge des patients. Cette démonstration a été faite sur la base des données de l'étude européenne ERSPC (hommes âgés de 55 à 69 ans et suivi moyen de 13 ans), seule étude avec une analyse valide qui a montré un avantage au dosage de l'APS en termes de réduction de la mortalité par cancer de la prostate.

Portrait québécois de l'usage du dosage de l'APS aux fins de dépistage

Une proportion élevée de Québécois ont déclaré avoir eu un dosage de l'APS pour dépister le cancer de la prostate. En 2013-2014, 15 % des hommes âgés de 40 à 54 ans et 57 % des 55 à 69 ans ont déclaré avoir eu un dosage au cours des deux années précédentes. La proportion atteignait 61 % parmi les hommes de 70 à 79 ans et 44 % parmi ceux de 80 ans et plus, deux groupes pour lesquels le CMQ, tout comme plusieurs organismes, ne recommande pas le dépistage par l'APS. Bien que la pratique soit répandue au Québec, le dosage de l'APS chez les hommes de 70 ans et plus n'a pas montré d'avantage clinique [Schröder *et al.*, 2014; Andriole *et*

al., 2012; Djulbegovic *et al.*, 2010; Hugosson *et al.*, 2010]. La plupart des lignes directrices repérées ne recommandent pas d'effectuer un dépistage chez les hommes âgés de plus de 70 ans ou qui ont une espérance de vie inférieure à 10 ans [Bibbins-Domingo *et al.*, 2017; Bell *et al.*, 2014; CMQ, 2013b; Carter *et al.*, 2013].

Tableau 58. Performance du test du dosage de l'APS

	Nombre d'hommes touchés
Hommes invités au dépistage	**1 000**
Hommes qui ont reçu au moins un résultat APS positif	240
Hommes qui ont eu ≥ 1 biopsie de la prostate	220
Hommes avec un résultat faux positif	**120**
Hommes hospitalisés à la suite de complication à cause de la biopsie	2
Hommes qui ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate	**100**
Hommes qui ont subi une prostatectomie radicale ou une radiothérapie	65
Hommes en surveillance active	30
Hommes avec surveillance active qui ont eu une prostatectomie radicale ou une radiothérapie	15
Hommes avec dysfonction sexuelle à la suite d'un traitement	60
Hommes avec incontinence urinaire à la suite d'un traitement	15
Au total, sur 1 000 hommes qui ont été soumis au dépistage	
Hommes décédés d'une cause autre que le cancer de la prostate	200
Homme décédés du cancer de la prostate malgré le dépistage, le diagnostic et le traitement	5
Hommes qui ont évité un cancer de la prostate métastatique	3
Hommes qui ont évité le décès par cancer de la prostate	**1 à 2**

Cette démonstration a été faite sur la base des données de l'étude européenne ERSPC (hommes âgés de 55 à 69 ans, et suivi de 13 ans après le dépistage).

Une réduction de 40 % de la mortalité par cancer de la prostate a été observée au Québec au cours des vingt dernières années. La part attribuable au dépistage est difficile à quantifier, car plusieurs éléments peuvent être responsables de cette baisse. L'ensemble des autres développements survenus en matière de lutte contre le cancer de la prostate quant à l'investigation, aux traitements curatifs et à la surveillance peuvent aussi contribuer à cette réduction.

Effet différencié de l'âge, des antécédents familiaux ou de la race

Une évaluation a été faite pour tenter de préciser si des sous-groupes de patients pouvaient bénéficier davantage d'une stratégie de dépistage.

Les résultats obtenus ne permettent pas d'observer une différence significative en termes de réduction du risque de mortalité par cancer de la prostate selon l'âge au moment du dépistage, à l'exception de l'étude ERSPC qui a montré une diminution significative de la mortalité par cancer de la prostate chez des patients âgés de 65 à 69 ans [Schröder *et al.*, 2014; Schröder *et al.*, 2012].

La population de cette étude, la seule avec une analyse valide, était âgée de 55 à 69 ans. Aucune étude n'a montré d'avantage chez une population âgée de plus de 70 ans.

L'ensemble des revues systématiques avec méta-analyse ont démontré une augmentation significative de l'incidence du cancer de la prostate dans tous les groupes d'âge étudiés lors du dépistage en comparaison avec l'absence de dépistage, particulièrement chez les groupes de âgés 50 à 69 ans [Ilic *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Djulbegovic *et al.*, 2010].

Des études de cohorte ont rapporté que les hommes avec des antécédents familiaux sont plus à risque d'avoir un diagnostic de cancer de la prostate [Randazzo *et al.*, 2016; Liss *et al.*, 2015; Saarimaki *et al.*, 2015]. Par contre, ces hommes ne seraient pas plus à risque d'avoir un cancer agressif ou de décéder de la maladie. Les hommes de race noire serait aussi considérés comme plus à risque de cancer de la prostate (2 à 3 fois plus que les hommes de race caucasienne) [Ben-Shlomo *et al.*, 2008; Metcalfe *et al.*, 2008]. Toutefois, aucune étude de sous-groupes n'a démontré l'avantage de faire du dépistage chez cette population. Bien que l'incidence de la maladie soit plus grande chez ces populations, aucune donnée ne permet de justifier une plus grande promotion du dépistage chez ces groupes d'hommes.

Prise en charge des résultats anormaux : effet du seuil et de l'intervalle entre les examens

Les stratégies de prise en charge des résultats anormaux suivant le dosage de l'APS qui pourraient diminuer les conséquences du surdiagnostic (biopsies et interventions sur des cancers souvent indolents se traduisant par un impact faible sur la mortalité et élevé en termes de complications) ont été évaluées.

L'intégration d'une valeur seuil et de la fréquence du dépistage a été proposée par le NCCN en 2016 dans un modèle de prise en charge des résultats du dosage de l'APS pour la détection du cancer de la prostate. Cette organisation suggère que le dosage de l'APS soit répété aux 2 à 4 ans chez les hommes âgés de 45 à 75 ans avec une concentration inférieure à 1 ng/mL. En présence d'une concentration de 1 à 3 ng/mL, le dosage serait répété aux 1 à 2 ans et une concentration supérieure à 3 ng/mL serait une indication pour une biopsie.

Quelques études ont tenté d'évaluer la valeur seuil d'APS à partir de laquelle une biopsie de confirmation serait justifiée [Angulo *et al.*, 2015; Bul *et al.*, 2011; Crawford *et al.*, 2011]. Selon les études, une valeur seuil initiale entre 1,0 ng/mL et 1,9 ng/mL serait associée à un faible risque de cancer de la prostate dans les 10 années suivant le dépistage chez les hommes âgés de 50 à 64 ans; il est possible que cette population ne bénéficie pas d'un dépistage subséquent. Une étude a montré que les hommes avec une valeur initiale d'APS contenue entre 1,5 et 4,0 ng/mL étaient plus à risque de développer un cancer de la prostate que ceux dont le résultat est inférieur à 1,5 ng/mL [Crawford *et al.*, 2011].

Un trop long intervalle entre deux examens pourrait faire perdre les avantages associés au dépistage. Au contraire, le dépistage trop fréquent pourrait avoir comme conséquence d'augmenter les inconvénients de ce test. Certains auteurs ont rapporté qu'un dépistage aux quatre ans pourrait suffire pour limiter le nombre des cancers d'intervalle agressifs [Zhu *et al.*, 2011; Nelen *et al.*, 2010; Roobol *et al.*, 2007]. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ce constat.

À la suite d'un résultat élevé d'APS, il a été suggéré qu'un dosage de confirmation pourrait être fait dans les huit semaines suivant le test de dépistage. Certains auteurs ont observé que les hommes dont le résultat du second dosage de l'APS était de moins de 4 ng/mL avaient moins de

risque d'avoir un diagnostic de cancer de la prostate que ceux qui avaient obtenu un second dosage de plus de 4 ng/mL [Lavallée *et al.*, 2016]. Un deuxième groupe a montré que s'abstenir de faire une biopsie chez les hommes dont le résultat du dosage de l'APS était inférieur ou égal à 3 ng/mL après un second dosage permettrait de réduire de 16,8 % le nombre des biopsies et de 13,9 % celui des diagnostics de cancer avec un score Gleason inférieur à 7 [Nordstrom *et al.*, 2016].

Dosage de l'APS : une décision éclairée

La plupart des lignes directrices encouragent une approche de décision partagée concernant le dépistage du cancer de la prostate [Bibbins-Domingo *et al.*, 2017; NCCN, 2016; CMQ, 2013a; Wilkinson *et al.*, 2013; Basch *et al.*, 2012]. Il a été montré que l'utilisation d'outils d'aide à la décision dans un cadre de décision partagée augmente le niveau de connaissance des patients à l'égard du dépistage du cancer de la prostate ainsi que leur confiance dans la prise de décision [INESSS, 2013]. Ces outils réduiraient la probabilité d'opter pour le test de l'APS tout en favorisant une approche d'abstention-surveillance si un cancer de la prostate était détecté.

Perspectives

Des modalités de prise en charge des résultats de dosage de l'APS pour une référence à la biopsie prostatique sont développées et expérimentées, y inclus les dosages répétés de l'APS, le ratio APS libre-total, l'évaluation de la densité de l'APS (*APS density),* le dosage de PCA3 et les seuils d'APS spécifiques à l'âge [Cui *et al.*, 2016]. Il n'existe pas encore de consensus clinique concernant ces modalités, mais des données suggèrent que ces approches pourraient mener à une réduction du surdiagnostic et du surtraitement.

Par exemple, l'étude PROMIS, publiée en 2017 (n = 740), a montré que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pourrait réduire le nombre de biopsies inutiles chez 27 % des patients et permettrait la détection de cancers pouvant menacer la vie des patients dans 93 % des cas (niveau d'APS moyen : 7,1 ng/mL, écart : 0,5 à 15 ng/mL). Les auteurs proposent que l'utilisation de l'IRM pour le triage des patients à la suite d'un résultat élevé d'APS pourrait réduire le nombre de biopsies et le surdiagnostic ainsi qu'augmenter la détection de cancers significatifs [Ahmed *et al.*, 2017]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider cette option.

CONCLUSION

Les divergences entre les recommandations des organismes, en faveur ou en défaveur du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS, reposent sur des interprétations différentes de l'équilibre entre les avantages à long terme et les inconvénients à court et long terme. En fait, les faibles gains observés en termes de réduction du nombre de diagnostics de cancer de la prostate avancé et du risque de mortalité par cancer de la prostate sont contrebalancés par les méfaits liés aux faux positifs, au surdiagnostic ainsi qu'aux effets indésirables des biopsies et des traitements à la suite de la prise en charge de la maladie. Ces nombreux inconvénients peuvent paraître hors de proportion avec le caractère souvent indolent de cette pathologie. Ces éléments génèrent ainsi de l'ambivalence et de l'incertitude relativement à la pratique du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS. En fait, peu de nouveaux éléments de preuve scientifique ont été publiés au cours des vingt dernières années concernant l'efficacité et les risques associés au dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS, et les études publiées à ce jour ne permettent pas de résoudre cette incertitude.

Dans les vingt dernières années, la mortalité par cancer de la prostate a diminué de moitié au Québec et au Canada, une évolution sans doute liée à des transformations profondes des pratiques médicales concernant le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate au cours de la même période. Par contre, il n'existe pas de données permettant de confirmer ou non le rôle du dépistage par dosage de l'APS dans cette réduction. Or, il y a des preuves indiquant que, utilisé sans discernement, cet examen de dépistage peut entraîner des conséquences potentiellement graves pour la santé, particulièrement lorsqu'il y a détection et traitement de cancers qui seraient demeurés inconnus sans dépistage.

Le cancer de la prostate demeure aujourd'hui le cancer le plus fréquent chez les hommes et la troisième cause de décès par cancer. Bien que la pratique semble répandue au Québec, le dosage de l'APS chez les hommes de 70 ans et plus n'a pas montré d'avantages sur le plan clinique. Il apparaît fondamental, au terme de cette évaluation, de s'assurer que les hommes seront bien informés à propos des avantages et des risques associés au dépistage et à la prise en charge de la maladie, le cas échéant. Pour les hommes qui voudront toujours se prévaloir de ce test, il est important de prioriser un usage judicieux du dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS en réitérant que les hommes âgés de 70 ans et plus ainsi que ceux dont l'espérance de vie ne dépasse pas 10 ans ne devraient pas avoir de dosage de l'APS à des fins de dépistage du cancer de la prostate. Cela illustre d'ailleurs l'importance de mieux baliser le recours à l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate au Québec.

C'est dans ce contexte particulier que l'INESSS formule des recommandations qui veulent clarifier, pour les hommes et pour les cliniciens, les conditions dans lesquelles le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS pourrait être mieux encadré. Ainsi, le dépistage de routine du cancer de la prostate par le dosage de l'APS n'est pas recommandé par l'INESSS. En raison d'un certain nombre d'incertitudes, le dosage de l'APS doit demeurer accessible seulement aux hommes asymptomatiques âgés de 55 à 69 ans et sans antécédents de cancer, s'ils ont une espérance de vie de plus de 10 ans. Dans l'application de ces recommandations, l'INESSS souligne l'importance du recours à des outils d'aide à la décision éclairée pour faciliter la discussion entre les hommes et leurs cliniciens sur le caractère, opportun ou non, de se

soumettre à un dépistage par dosage de l'APS. Un modèle de prise en charge du dépistage du cancer par dosage de l'APS selon le résultat du premier dosage est également proposé afin de contribuer à l'usage judicieux de cette procédure et de faire en sorte que les risques et les inconvénients ne dépassent pas les avantages attendus.

RECOMMANDATIONS

Recommandations de l'INESSS sur le dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate

Considérant que :

- les données scientifiques actuelles ne soutiennent pas de façon robuste et non équivoque l'utilisation de l'APS avec ou sans TR pour des fins de dépistage du cancer de la prostate;
- selon les études publiées à ce jour, le bénéfice sur la mortalité par cancer de la prostate est faible et obtenu au prix d'interventions diagnostiques et thérapeutiques associées à des effets indésirables graves chez bon nombre d'hommes qui n'en tireront aucun bénéfice;
- aucune étude n'a démontré d'effet sur la mortalité globale.

1. ***L'INESSS recommande que les professionnels de la santé n'offrent pas le dosage de l'APS pour le dépistage du cancer de la prostate de façon systématique.***

Niveau de preuve : modéré

Considérant que :

- des limites méthodologiques des études ont pu atténuer l'effet des modalités de dépistage par l'APS sur la mortalité par cancer de la prostate;
- les statistiques montrent une baisse constante du taux de mortalité par cancer de la prostate au Québec au cours des vingt dernières années, et ce, alors que l'utilisation du test de l'APS aux fins de dépistage est largement répandue;
- il n'est pas possible d'estimer la part attribuable au dosage de l'APS aux fins de dépistage dans cette diminution de la mortalité.

2. ***Le dosage de l'APS doit demeurer accessible, dans un contexte de dépistage aux hommes asymptomatiques qui en font la demande, s'ils satisfont à toutes les conditions suivantes*** **:**

- *être âgés de 55 à 69 ans;*
- *avoir une espérance de vie de plus de 10 ans; et*
- *maintenir le désir d'avoir le test après avoir reçu l'information sur les avantages et les risques.*

Niveau de preuve : modéré

3. ***Un outil d'aide à la décision éclairée qui respecte les principes de littératie doit être disponible pour faciliter la discussion avec le médecin sur le dépistage du cancer de la prostate et assurer un choix éclairé concernant le recours ou non au dosage de l'APS.***

Niveau de preuve : modéré

<u>Proposition de l'INESSS quant à la prise en charge du dépistage par dosage de l'APS selon le résultat au premier dosage</u>

Considérant que :

- le dosage de l'APS à des fins de dépistage opportuniste du cancer de la prostate est largement répandu dans la pratique clinique au Québec;
- des hommes choisiront de se soumettre à un tel dépistage après avoir reçu l'information sur les avantages et les risques;
- il importe de faire un usage judicieux du dosage de l'APS afin de minimiser les risques liés, notamment, au surdiagnostic.

4. ***Selon le résultat à un premier dosage de l'APS chez les hommes âgés de 55 à 69 ans, il est suggéré de suivre le modèle de prise en charge suivant*** **:**

En présence d'un toucher rectal sans suspicion de cancer :

APS < 1,5 ng/mL : répéter le dosage aux 2 à 4 ans;

APS 1,5 – 4,0 ng/mL : répéter le dosage aux 1 ou 2 ans;

APS ≥ 4,0 ng/mL : répéter le dosage d'ici 8 semaines;

- *Résultat < 4 ng/mL : répéter le dosage d'ici 1 à 2 ans;*
- *Résultat ≥ 4 ng/mL : référer en urologie.*

Adapté du NCCN, 2016

Niveau de preuve : faible

RÉFÉRENCES

Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. Lancet 2017;389(10071):815-22.

Allen JD, Othus MK, Hart A Jr, Tom L, Li Y, Berry D, Bowen D. A randomized trial of a computer-tailored decision aid to improve prostate cancer screening decisions: Results from the Take the Wheel trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(9):2172-86.

American Academy of Family Physicians (AAFP). Prostate cancer [site Web]. Clinical Preventive Service Recommendation. Leawood, KS : AAFP; 2012. Disponible à : http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/prostate-cancer.html.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012;104(2):125-32.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009;360(13):1310-9.

Angulo JC, Vinas MA, Gimbernat H, Fata FR, Granados R, Lujan M. Baseline PSA in a Spanish male population aged 40-49 years anticipates detection of prostate cancer. Actas Urol Esp 2015;39(10):605-11.

Ankerst DP et Thompson IM. Sensitivity and specificity of prostate-specific antigen for prostate cancer detection with high rates of biopsy verification. Arch Ital Urol Androl 2006;78(4):125-9.

Arnsrud Godtman R, Carlsson S, Grenabo Bergdahl A, Holmberg E, Stranne J, Lilja H, Hugosson J. 18-year follow up of the Gothenburg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol Suppl 2016;15(3):e87-e87a [abstract]. Disponible à : http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(16)60089-1/pdf.

Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: Outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol 2015;68(3):354-60.

Association des facultés de médecine du Canada (AFMC). Notions de santé des populations. Ottawa, ON : AFMC; 2013. Disponible à : https://afmc.ca/pdf/AFMC-Primer-on-Population-Health-2013-07-24_Fr.pdf.

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490.

Auvinen A, Moss SM, Tammela TL, Taari K, Roobol MJ, Schröder FH, et al. Absolute effect of prostate cancer screening: Balance of benefits and harms by center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. Clin Cancer Res 2016;22(1):243-9.

Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. J Clin Oncol 2003;21(2):383-91.

Bangma CH et Roobol MJ. Defining and predicting indolent and low risk prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2012;83(2):235-41.

Basch E, Oliver TK, Vickers A, Thompson I, Kantoff P, Parnes H, et al. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol 2012;30(24):3020-5.

Bell N, Connor Gorber S, Shane A, Joffres M, Singh H, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. CMAJ 2014;186(16):1225-34.

Ben-Shlomo Y, Evans S, Ibrahim F, Patel B, Anson K, Chinegwundoh F, et al. The risk of prostate cancer amongst black men in the United Kingdom: The PROCESS cohort study. Eur Urol 2008;53(1):99-105.

Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 draft recommendation statement on screening for prostate cancer: An invitation to review and comment. JAMA 2017;317(19):1949-50.

Bill-Axelson A, Garmo H, Lambe M, Bratt O, Adolfsson J, Nyberg U, et al. Suicide risk in men with prostate-specific antigen-detected early prostate cancer: A nationwide population-based cohort study from PCBaSe Sweden. Eur Urol 2010;57(3):390-5.

Bowen DJ, Allen JD, Vu T, Johnson RE, Fryer-Edwards K, Hart A Jr. Theoretical foundations for interventions designed to promote informed decision making for cancer screening. Ann Behav Med 2006;32(3):202-10.

Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: A nationwide population-based study. J Natl Cancer Inst 2016;108(10):djw110.

Bul M, van Leeuwen PJ, Zhu X, Schröder FH, Roobol MJ. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. Eur Urol 2011;59(4):498-505.

Carlsson S et Vickers A. Spotlight on prostate cancer: The latest evidence and current controversies. BMC Med 2015;13:60.

Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsson A, Hugosson J, Vickers A, Lilja H. Screening for prostate cancer starting at age 50–54 years. A population-based cohort study. Eur Urol 2017;71(1):46-52.

Carlsson S, de Carvalho TM, Roobol MJ, Hugosson J, Auvinen A, Kwiatkowski M, et al. Estimating the harms and benefits of prostate cancer screening as used in common practice versus recommended good practice: A microsimulation screening analysis. Cancer 2016;122(21):3386-93.

Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, Vickers A. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: Population based cohort study. BMJ 2014;348:g2296.

Carlsson S, Sandin F, Fall K, Lambe M, Adolfsson J, Stattin P, Bill-Axelson A. Risk of suicide in men with low-risk prostate cancer. Eur J Cancer 2013;49(7):1588-99.

Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol 2013;190(2):419-26.

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of

prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994;151(5):1283-90.

Chan EC, McFall SL, Byrd TL, Mullen PD, Volk RJ, Ureda J, et al. A community-based intervention to promote informed decision making for prostate cancer screening among Hispanic American men changed knowledge and role preferences: A cluster RCT. Patient Educ Couns 2011;84(2):e44-51.

Collège des médecins du Québec (CMQ). Le dépistage du cancer de la prostate : une décision qui VOUS appartient! Montréal, Qc : CMQ; 2013a. Disponible à : http://www.cmq.org/publications-pdf/p-3-2013-09-01-fr-depistage-cancer-de-la-prostate.pdf.

Collège des médecins du Québec (CMQ). Le dépistage du cancer de la prostate – mise à jour 2013. Montréal, Qc : CMQ; 2013b. Disponible à : http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2013-06-01-fr-depistage-cancer-de-la-prostate.pdf.

Crawford ED, Moul JW, Rove KO, Pettaway CA, Lamerato LE, Hughes A. Prostate-specific antigen 1.5-4.0 ng/mL: A diagnostic challenge and danger zone. BJU Int 2011;108(11):1743-9.

Cui Y, Cao W, Li Q, Shen H, Liu C, Deng J, et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016;6:25776.

Davis SN, Sutton SK, Vadaparampil ST, Meade CD, Rivers BM, Patel MV, et al. Informed decision making among first-degree relatives of prostate cancer survivors: A pilot randomized trial. Contemp Clin Trials 2014;39(2):327-34.

Dickinson J, Shane A, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Singh H, Bell N. Trends in prostate cancer incidence and mortality in Canada during the era of prostate-specific antigen screening. CMAJ Open 2016;4(1):E73-9.

Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010;341:c4543.

Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 2016;375(15):1425-37.

Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: Estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95(12):868-78.

Entwistle VA, Carter SM, Trevena L, Flitcroft K, Irwig L, McCaffery K, Salkeld G. Communicating about screening. BMJ 2008;337:a1591.

Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. Ann Intern Med 2013;158(11):831-8.

Etzioni R, Gulati R, Falcon S, Penson DF. Impact of PSA screening on the incidence of advanced stage prostate cancer in the United States: A surveillance modeling approach. Med Decis Making 2008;28(3):323-31.

Evans R, Joseph-Williams N, Edwards A, Newcombe RG, Wright P, Kinnersley P, et al. Supporting informed decision making for prostate specific antigen (PSA) testing on the web: An online randomized controlled trial. J Med Internet Res 2010;12(3):e27.

Evans R, Edwards A, Brett J, Bradburn M, Watson E, Austoker J, Elwyn G. Reduction in uptake of PSA tests following decision aids: Systematic review of current aids and their evaluations. Patient Educ Couns 2005;58(1):13-26.

Faculté de Médecine Paris-Ile-de-France-Ouest (PIFO). Biais de mémorisation (enquêtes cas-témoins) [site Web]. Épidémiologie en bref. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines; 2005. Disponible à : http://www.pifo.uvsq.fr/epideao/esp/chap_4/biais_de_mmorisation_enqutes_castmoins.html.

Fall K, Fang F, Mucci LA, Ye W, Andren O, Johansson JE, et al. Immediate risk for cardiovascular events and suicide following a prostate cancer diagnosis: Prospective cohort study. PLoS Med 2009;6(12):e1000197.

Fang F, Keating NL, Mucci LA, Adami HO, Stampfer MJ, Valdimarsdottir U, Fall K. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: Cohort study in the United States. J Natl Cancer Inst 2010;102(5):307-14.

Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen–Based screening for prostate cancer: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 154. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2017. Disponible à : https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFileByID/3031.

Flahavan EM, Drummond FJ, Bennett K, Barron TI, Sharp L. Prostate specific antigen testing is associated with men's psychological and physical health and their healthcare utilisation in a nationally representative sample: A cross-sectional study. BMC Fam Pract 2014;15:121.

Garg V, Raisch DW, Selig JP, Thompson TA. Health disparities in clinical practice patterns for prostate cancer screening by geographic regions in the United States: A multilevel modeling analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2013;16(2):193-203.

Gattellari M et Ward JE. A community-based randomised controlled trial of three different educational resources for men about prostate cancer screening. Patient Educ Couns 2005;57(2):168-82.

Gattellari M et Ward JE. Does evidence-based information about screening for prostate cancer enhance consumer decision-making? A randomised controlled trial. J Med Screen 2003;10(1):27-39.

Gelfond J, Choate K, Ankerst DP, Hernandez J, Leach RJ, Thompson IM Jr. Intermediate-term risk of prostate cancer is directly related to baseline prostate specific antigen: Implications for reducing the burden of prostate specific antigen screening. J Urol 2015;194(1):46-51.

Gulati R, Tsodikov A, Etzioni R, Hunter-Merrill RA, Gore JL, Mariotto AB, Cooperberg MR. Expected population impacts of discontinued prostate-specific antigen screening. Cancer 2014;120(22):3519-26.

Gulati R, Gore JL, Etzioni R. Comparative effectiveness of alternative prostate-specific antigen—Based prostate cancer screening strategies: Model estimates of potential benefits and harms. Ann Intern Med 2013;158(3):145-53.

Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, Mariotto AB, Heijnsdijk EA, Katcher J, et al. The impact of PLCO control arm contamination on perceived PSA screening efficacy. Cancer Causes Control 2012;23(6):827-35.

Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-94.

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016;375(15):1415-24.

Han PK, Kobrin S, Breen N, Joseph DA, Li J, Frosch DL, Klabunde CN. National evidence on the use of shared decision making in prostate-specific antigen screening. Ann Fam Med 2013;11(4):306-14.

Hanley JA. Mortality reductions produced by sustained prostate cancer screening have been underestimated. J Med Screen 2010;17(3):147-51.

Hartzband P et Groopman J. There is more to life than death. N Engl J Med 2012;367(11):987-9.

Haute Autorité de Santé (HAS). Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2012. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/rapport_dorientation_-_cancer_de_la_prostate_2012-04-03_16-39-9_898.pdf.

Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. N Engl J Med 2012;367(7):595-605.

Howard K, Barratt A, Mann GJ, Patel MI. A model of prostate-specific antigen screening outcomes for low- to high-risk men: Information to support informed choices. Arch Intern Med 2009;169(17):1603-10.

Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol 2010;11(8):725-32.

Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. Cancer 2004;100(7):1397-405.

Ilic D, Jammal W, Chiarelli P, Gardiner RA, Hughes S, Stefanovic D, Chambers SK. Assessing the effectiveness of decision aids for decision making in prostate cancer testing: A systematic review. Psycho-Oncology 2015;24(10):1303-15.

Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013;(1):CD004720.

Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: An updated Cochrane systematic review. BJU Int 2011;107(6):882-91.

Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD004720.

Institut de la statistique du Québec (ISQ). Enquête québécoise sur la qualité des services de lutte contre le cancer 2013. Québec, Qc : ISQ; 2014. Disponible à : http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/services/cancer/qualite-cancer_regional.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Résumé de l'exploration de la littérature scientifique sur les effets des outils d'aide à la décision pour les patients portant sur le dépistage du cancer de la prostate pour le comité d'experts du Collège des médecins du Québec. Note informative rédigée par Monia Ghorbel et Marie-Dominique Beaulieu. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_resume_litterature_outils_daide_decisions_depistage_cancer_prostate.pdf.

ISRCTN Registry. Cluster randomised triAl of PSA testing for Prostate cancer - ISRCTN92187251 [site Web]. Londres, Angleterre : BioMed Central; 2016. Disponible à : http://www.isrctn.com/ISRCTN92187251.

Jegu J, Tretarre B, Grosclaude P, Rebillard X, Bataille V, Malavaud B, et al. État des lieux et facteurs de participation à l'étude européenne ERSPC de dépistage randomisé du cancer de la prostate par dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique : départements français du Tarn et de l'Hérault. Prog Urol 2009;19(7):487-98.

Kilpelainen TP, Tammela TL, Malila N, Hakama M, Santti H, Maattanen L, et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. J Natl Cancer Inst 2013;105(10):719-25.

Kilpelainen TP, Tammela TL, Roobol M, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. Eur J Cancer 2011;47(18):2698-705.

Kjellman A, Akre O, Norming U, Tornblom M, Gustafsson O. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. J Urol 2009;181(4):1615-21.

Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 2004;59(3):311-8.

Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, et al. Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate 1999;38(2):83-91.

Lalkhen AG et McCluskey A. Clinical tests: Sensitivity and specificity. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2008;8(6):221-3.

Larsen SB, Brasso K, Iversen P, Christensen J, Christiansen M, Carlsson S, et al. Baseline prostate-specific antigen measurements and subsequent prostate cancer risk in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. Eur J Cancer 2013;49(14):3041-8.

Lavallée LT, Binette A, Witiuk K, Cnossen S, Mallick R, Fergusson DA, et al. Reducing the harm of prostate cancer screening: Repeated prostate-specific antigen testing. Mayo Clin Proc 2016;91(1):17-22.

Lee YJ, Park JE, Jeon BR, Lee SM, Kim SY, Lee YK. Is prostate-specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. Ann Lab Med 2013;33(4):233-41.

Lepore SJ, Wolf RL, Basch CE, Godfrey M, McGinty E, Shmukler C, et al. Informed decision making about prostate cancer testing in predominantly immigrant black men: A randomized controlled trial. Ann Behav Med 2012;44(3):320-30.

Lewis CL, Adams J, Tai-Seale M, Huang Q, Knowles SB, Nielsen ME, et al. A randomized controlled effectiveness trial for PSA screening decision support interventions in two primary care settings. J Gen Intern Med 2015;30(6):810-6.

Li J, Zhao G, Hall IJ. Pre-screening discussions and prostate-specific antigen testing for prostate cancer screening. Am J Prev Med 2015;49(2):259-63.

Li J, Berkowitz Z, Richards TB, Richardson LC. Shared decision making in prostate-specific antigen testing with men older than 70 years. J Am Board Fam Med 2013;26(4):401-8.

Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. Nat Rev Cancer 2008;8(4):268-78.

Liss MA, Chen H, Hemal S, Krane S, Kane CJ, Xu J, Kader AK. Impact of family history on prostate cancer mortality in white men undergoing prostate specific antigen based screening. J Urol 2015;193(1):75-9.

Livingston CJ, Freeman RJ, Mohammad A, Costales VC, Titus TM, Harvey BJ, Sherin KM. Choosing Wisely® in preventive medicine: The American College of Preventive Medicine's top 5 list of recommendations. Am J Prev Med 2016;51(1):141-9.

Loberg RD, Logothetis CJ, Keller ET, Pienta KJ. Pathogenesis and treatment of prostate cancer bone metastases: Targeting the lethal phenotype. J Clin Oncol 2005;23(32):8232-41.

Loeb S. Evidence-based versus personalized prostate cancer screening: Using baseline prostate-specific antigen measurements to individualize screening. J Clin Oncol 2016;34(23):2684-6.

Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. Eur Urol 2014;65(6):1046-55.

Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: Data from SEER-Medicare. J Urol 2011;186(5):1830-4.

Lofters A, Juffs HG, Pond GR, Tannock IF. "PSA-itis": Knowledge of serum prostate specific antigen and other causes of anxiety in men with metaststic prostate cancer. J Urol 2002;168(6):2516-20.

Lumen N, Fonteyne V, De Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Mottrie A, et al. Population screening for prostate cancer: An overview of available studies and meta-analysis. Int J Urol 2012;19(2):100-8.

Metcalfe C, Patel B, Evans S, Ibrahim F, Anson K, Chinegwundoh F, et al. The risk of prostate cancer amongst South Asian men in southern England: The PROCESS cohort study. BJU Int 2008;102(10):1407-12.

Mkinen T, Auvinen A, Hakama M, Stenman UH, Tammela TL. Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice: A prospective, controlled study. Urology 2002;60(5):846-50.

Moller MH, Kristiansen IS, Beisland C, Rorvik J, Stovring H. Trends in stage-specific incidence of prostate cancer in Norway, 1980-2010: A population-based study. BJU Int 2016;118(4):547-55.

Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RC, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on prostate cancer. Arnhem, Pays-Bas : European Association of Urology (EAU); 2015. Disponible à : https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf.

Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157(2):120-34.

Mullen PD, Allen JD, Glanz K, Fernandez ME, Bowen DJ, Pruitt SL, et al. Measures used in studies of informed decision making about cancer screening: A systematic review. Ann Behav Med 2006;32(3):188-201.

Myers RE, Daskalakis C, Kunkel EJ, Cocroft JR, Riggio JM, Capkin M, Braddock CH 3rd. Mediated decision support in prostate cancer screening: A randomized controlled trial of decision counseling. Patient Educ Couns 2011;83(2):240-6.

Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2010;183(3):963-8.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate cancer. Version 3.2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

Nelen V, Thys G, Hermans A, D'Hooge K, Dourcy-Belle-Rose B, Coebergh JW, et al. Interval cancers in the Antwerp European randomised study of screening for prostate cancer study, using a 6 year screening interval. Eur J Cancer 2010;46(17):3090-4.

Nordstrom T, Adolfsson J, Gronberg H, Eklund M. Repeat prostate-specific antigen tests before prostate biopsy decisions. J Natl Cancer Inst 2016;108(12)

O'Rourke ME. The prostate-specific antigen screening conundrum: Examining the evidence. Semin Oncol Nurs 2011;27(4):251-9.

Orsted DD, Nordestgaard BG, Jensen GB, Schnohr P, Bojesen SE. Prostate-specific antigen and long-term prediction of prostate cancer incidence and mortality in the general population. Eur Urol 2012;61(5):865-74.

Palma A, Lounsbury DW, Schlecht NF, Agalliu I. A system dynamics model of serum prostate-specific antigen screening for prostate cancer. Am J Epidemiol 2016;183(3):227-36.

Partenariat canadien contre le cancer (CPAC). Lutte contre le cancer de la prostate au Canada : rapport cible sur le rendement du système. Toronto, ON : CPAC; 2015. Disponible à : http://www.systemperformance.ca/fr/report/lutte-contre-le-cancer-de-la-prostate-au-canada/.

Partenariat canadien contre le cancer (CPAC). Examen des disparités en matière de lutte contre le cancer : rapport thématique spécial sur le rendement du système. Toronto, ON : CPAC; 2014. Disponible à : https://content.cancerview.ca/download/cv/quality_and_planning/system_performance/documents/spexamdispreportfrpdf?attachment=0.

Partin MR, Nelson D, Radosevich D, Nugent S, Flood AB, Dillon N, et al. Randomized trial examining the effect of two prostate cancer screening educational interventions on patient knowledge, preferences, and behaviors. J Gen Intern Med 2004;19(8):835-42.

Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. BJU Int 2014;113(2):254-9.

Preiss JC, Timmer A, Zeitz M, Hoffmann JC. Neue Konzepte der Leitlinienmethodik. Z Gastroenterol 2007;45(10):1075-81.

Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson SV, Gerke T, Sjoberg DD, et al. Baseline prostate-specific antigen levels in midlife predict lethal prostate cancer. J Clin Oncol 2016;34(23):2705-11.

Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology 2002;60(5):826-30.

Rahal AK, Badgett RG, Hoffman RM. Screening coverage needed to reduce mortality from prostate cancer: A living systematic review. PLoS One 2016;11(4):e0153417.

Randazzo M, Muller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: Results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). BJU Int 2016;117(4):576-83.

Richardson H, Aronson KJ, James A, McGregor ES, Bryant H. Factors related to use of prostate cancer screening: The Alberta Tomorrow Project. Open Med 2007;1(1):e3-e12.

Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol 2009;56(4):584-91.

Roobol MJ, Grenabo A, Schröder FH, Hugosson J. Interval cancers in prostate cancer screening: Comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. J Natl Cancer Inst 2007;99(17):1296-303.

Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: Prospective evaluation within ProtecT study. BMJ 2012;344:d7894.

Saarimaki L, Tammela TL, Maattanen L, Taari K, Kujala PM, Raitanen J, Auvinen A. Family history in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. Int J Cancer 2015;136(9):2172-7.

Salkeld G, Cunich M, Dowie J, Howard K, Patel MI, Mann G, Lipworth W. The role of personalised choice in decision support: A randomized controlled trial of an online decision aid for prostate cancer screening. PLoS One 2016;11(4):e0152999.

Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Lofman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. BMJ 2011;342:d1539.

Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. Eur Urol 2004;46(6):717-24.

Schröder FH. Screening for prostate cancer: Current status of ERSPC and screening-related issues. Recent Results Cancer Res 2014;202:47-51.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014;384(9959):2027-35.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 2012;366(11):981-90.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 2009;360(13):1320-8.

Sheridan SL, Golin C, Bunton A, Lykes JB, Schwartz B, McCormack L, et al. Shared decision making for prostate cancer screening: The results of a combined analysis of two practice-based randomized controlled trials. BMC Med Inform Decis Mak 2012;12:130.

Shoag J, Mittal S, Halpern JA, Scherr D, Hu JC, Barbieri CE. Lethal prostate cancer in the PLCO cancer screening trial. Eur Urol 2016;70(1):2-5.

Shoag J, Halpern J, Eisner B, Lee R, Mittal S, Barbieri CE, Shoag D. Efficacy of prostate-specific antigen screening: Use of regression discontinuity in the PLCO cancer screening trial. JAMA Oncol 2015;1(7):984-6.

Skaik YA. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. Indian J Ophthalmol 2008;56(4):341.

Smith SD et Birtwhistle R. Exploring patient perceptions of PSA screening for prostate cancer: Risks, effectiveness, and importance. Can Fam Physician 2012;58(9):e502-7.

Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2016. Toronto, ON : SCC; 2016. Disponible à : http://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2016-FR.pdf?la=fr-CA.

Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, Col NF, Eden KB, Holmes-Rovner M, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD001431.

Stenman U, Finne P, Zhang W, Leinonen J. Prostate-specific antigen and other prostate cancer markers. Urology 2000;56(6):893-8.

Tawfik A. Prostate-specific antigen (PSA)-based population screening for prostate cancer : An economic analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2015;15(11):1-37.

Taylor KL, Williams RM, Davis K, Luta G, Penek S, Barry S, et al. Decision making in prostate cancer screening using decision aids vs usual care: A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2013;173(18):1704-12.

Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. JAMA 2005;294(1):66-70.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004;350(22):2239-46.

Tran VT, Kisseleva-Romanova E, Rigal L, Falcoff H. Impact of a printed decision aid on patients' intention to undergo prostate cancer screening: A multicentre, pragmatic randomised controlled trial in primary care. Br J Gen Pract 2015;65(634):e295-304.

Turner AR, Lane BR, Rogers D, Lipkus I, Weaver K, Danhauer SC, et al. Randomized trial finds that prostate cancer genetic risk score feedback targets prostate-specific antigen screening among at-risk men. Cancer 2016;122(22):3564-75.

Turner EL, Metcalfe C, Donovan JL, Noble S, Sterne JA, Lane JA, et al. Design and preliminary recruitment results of the Cluster randomised triAl of PSA testing for Prostate cancer (CAP). Br J Cancer 2014;110(12):2829-36.

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Prostate cancer: Screening [site Web]. Draft Recommendation Statement. Rockville, MD : USPSTF; 2017. Disponible à : https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/prostate-cancer-screening1.

Van Leeuwen PJ, Connolly D, Tammela TL, Auvinen A, Kranse R, Roobol MJ, et al. Balancing the harms and benefits of early detection of prostate cancer. Cancer 2010;116(20):4857-65.

Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: Case-control study. BMJ 2013;346:f2023.

Volk RJ, Jibaja-Weiss ML, Hawley ST, Kneuper S, Spann SJ, Miles BJ, Hyman DJ. Entertainment education for prostate cancer screening: A randomized trial among primary care patients with low health literacy. Patient Educ Couns 2008;73(3):482-9.

Volk RJ, Hawley ST, Kneuper S, Holden EW, Stroud LA, Cooper CP, et al. Trials of decision aids for prostate cancer screening: A systematic review. Am J Prev Med 2007;33(5):428-34.

Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Cek M, Grabe M, et al. Infective complications after prostate biopsy: Outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. Eur Urol 2013;63(3):521-7.

Wallner LP et Jacobsen SJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer mortality: A systematic review. Am J Prev Med 2013;45(3):318-26.

Watts KJ, Meiser B, Wakefield CE, Barratt AL, Howard K, Cheah BC, et al. Online prostate cancer screening decision aid for at-risk men: A randomized trial. Health Psychol 2014;33(9):986-97.

Welch HG et Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102(9):605-13.

Wever EM, Hugosson J, Heijnsdijk EA, Bangma CH, Draisma G, de Koning HJ. To be screened or not to be screened? Modeling the consequences of PSA screening for the individual. Br J Cancer 2012;107(5):778-84.

Wilkinson J, Bass C, Diem S, Gravley A, Harvey L, Maciosek M, et al. Preventive services for adults. Bloomington, MN : Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013. Disponible à : http://www.coexternal.com/Res/Documents/Providers/ICSI_PrevServAdults_9-13.pdf.

Williams RM, Davis KM, Luta G, Edmond SN, Dorfman CS, Schwartz MD, et al. Fostering informed decisions: A randomized controlled trial assessing the impact of a decision aid among men

registered to undergo mass screening for prostate cancer. Patient Educ Couns 2013;91(3):329-36.

Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. N Engl J Med 2017;377(2):132-42.

Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012;367(3):203-13.

Zhu X, van Leeuwen PJ, Bul M, Otto SJ, de Koning HJ, Bangma CH, et al. Disease-specific survival of men with prostate cancer detected during the screening interval: Results of the European randomized study of screening for prostate cancer-Rotterdam after 11 years of follow-up. Eur Urol 2011;60(2):330-6.

ANNEXE A
Stratégie de recherche

Bases de données bibliographiques

Date du repérage : 11 août 2016
Limites : 1975 - ; anglais et français

PubMed (NLM)

#1 prostatic neoplasms/diagnosis[majr:noexp]

#2 prostat*[tiab] AND (cancer[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplas*[tiab])

#3 ((prostate*[tiab] AND antigen[tiab]) OR PSA[tiab]) AND (testing[tiab] OR screening[tiab] OR screen[tiab])

#4 ((prostate*[tiab] AND antigen[tiab]) OR PSA[tiab]) AND (test[tiab] OR tests[tiab])

#5 (#1 OR #2) AND #3

#6 (#1 OR #2) AND #4

Date du repérage : 11 août 2016
Limites : 1975 - ; anglais et français

PubMed (NLM)

#1 prostatic neoplasms/diagnosis[majr:noexp]

#2 prostat*[tiab] AND (cancer[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplas*[tiab])

#3 ((prostate*[tiab] AND antigen[tiab]) OR PSA[tiab]) AND (testing[tiab] OR screening[tiab] OR screen[tiab])

#4 (#1 OR #2) AND #3

#5 efficiency[ti] OR effectiveness[ti] OR efficacy[ti] OR efficient[ti] OR efficacious[ti] OR effect*[ti] OR benef*[ti] OR cost-benef*[ti] OR success*[ti] OR adequat*[ti] OR valid*[ti] OR best[ti] OR innovative[ti] OR impact*[ti] OR useful*[ti] OR evaluat*[ti] OR compar*[ti] OR evidence[ti] OR apprais*[ti] OR assess*[ti] OR benefi*[ti] OR gain*[ti] OR better[ti] OR quality[ti] OR mortality[tiab] OR deaths[tiab] OR incidence[tiab]

#6 #4 AND #5

#7 ineffect*[tiab] OR morbidity[tiab] OR harm*[tiab] OR unneces*[tiab] OR overdiagn*[tiab] OR (false[tiab] AND positive[tiab]) OR suicide[tiab] OR depression[tiab] OR psycholog*[tiab] OR stress[tiab] OR (loss[tiab] AND productivity[tiab]) OR (adverse[tiab] AND effect[tiab]) OR (adverse[tiab] AND effects[tiab])

#8 #4 AND #7

Date du repérage : 12 août 2016
Limites : 1975 - ; anglais et français

PubMed (NLM)

#1 prostatic neoplasms/diagnosis[majr:noexp]

#2 prostat*[tiab] AND (cancer[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplas*[tiab])

#3 ((prostate*[tiab] AND antigen[tiab]) OR PSA[tiab]) AND (testing[tiab] OR screening[tiab] OR screen[tiab])

#4 (#1 OR #2) AND #3

#5 performance[tiab] OR accuracy[tiab] OR predictive[ti] OR risk model[ti] OR risk score[ti] OR risk factor[ti] OR risk factors[ti] OR ((family[ti] OR families[ti]) AND histor*[tiab]) OR black*[ti] OR white*[ti] OR race[tiab] OR racial[tiab] OR ethnicity[tiab] OR multiethnic*[tiab] OR multirac*[tiab] OR cohort[tiab] OR (year*[tiab] AND (age[ti] OR ages[ti] OR aged[ti])) OR midlife[tiab] OR frequency[ti] OR retesting[ti] OR repeat[ti] OR repeated[ti] OR continu*[tiab] OR interval[ti] OR positivity[tiab] OR threshold[tiab]

#6 #4 AND #5

Date du repérage : 17 août 2016
Limites : 1975 - ; anglais et français

PubMed (NLM)

#1 prostatic neoplasms/diagnosis[majr:noexp]

#2 prostat*[tiab] AND (cancer[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplas*[tiab])

#3 ((prostate*[tiab] AND antigen[tiab]) OR PSA[tiab]) AND (testing[tiab] OR screening[tiab] OR screen[tiab])

#4 (#1 OR #2) AND #3

#5 patient perspective*[tiab] OR patients perspective*[tiab] OR patient preference*[tiab] OR patients preference*[tiab] OR patient preferred[tiab] OR patient prefers[tiab] OR patient value*[tiab] OR patients value*[tiab] OR patient involvement[tiab] OR patient perception*[tiab] OR patient engagement[tiab] OR patient participation[tiab] OR patient experience*[tiab] OR patients experience*[tiab] OR patient input*[tiab] OR patient expectation*[tiab] OR patients expectation*[tiab] OR patient choice*[tiab] OR patients choice*[tiab] OR patient needs[tiab] OR patients needs[tiab] OR patient decision*[tiab] OR patients decision*[tiab] OR patient opinion*[tiab] OR patients opinion*[tiab] OR patient focus*[tiab] OR patient consent*[tiab] OR patients consent*[tiab] OR patient awareness[tiab] OR patients awareness[tiab] OR patient view*[tiab] OR patients view*[tiab] OR patient partner*[tiab] OR patient acceptance[tiab] OR patient adoption[tiab] OR patient compliance[tiab] OR patients compliance[tiab] OR patient adherence[tiab] OR user preference*[tiab] OR user experience*[tiab] OR users experience*[tiab] OR user involvement[tiab] OR user participation[tiab] OR user perspective*[tiab] OR users perspective*[tiab] OR user

value*[tiab] OR users value*[tiab] OR user consultation[tiab] OR focus group*[tiab] OR patient centered care[tiab] OR preferred treatment*[tiab] OR treatment preference*[tiab] OR treatment decision*[tiab] OR treatment satisfaction[tiab] OR treatment of choice[tiab] OR shared decision*[tiab] OR shared discussion*[tiab]

#6 #4 AND #5

#7 strategy[ti] OR strategies[ti] OR approaches[ti] OR pattern[ti] OR patterns[ti] OR insurance[tiab] OR social[ti] OR geograp*[tiab] OR cost[ti] OR costs[ti] OR afford*[tiab] OR budget*[tiab] OR economic*[ti] OR cost analyses[ti] OR reimbursement[tiab] OR cost-effective[ti] OR cost-effectiveness[ti] OR effectiveness[ti] OR (recommendation*[ti] AND screening[ti]) OR (recommendation*[ti] AND against[ti]) OR discrepancies[ti] OR referral[tiab] OR (decision[ti] AND aid[ti]) OR (decision[ti] AND making[ti]) OR (decision*[tiab] AND common[tiab]) OR (risk[tiab] AND perception*[tiab]) OR attendance[ti] OR attitudes[ti] OR (biopsy[ti] AND prostate[ti])

#8 #4 AND #7

#9 #6 OR #8

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

Date du repérage : 19 août 2016
Limites : 2006 - ; anglais et français

#1 prostat*.ti

#2 PET.mp

#3 #1 AND #2

#4 diagnos*.mp

#5 #1 AND #4

#6 #3 OR #5

Embase (OvidSP)

Date du repérage : 22 août 2016
Limites : 1975 - ; anglais et français

#1 (prostat* AND (cancer OR tumor OR tumour* OR neoplas*)).ti,ab

#2 (((prostate* AND antigen) OR PSA) AND (testing OR screening OR screen)).ti,ab

#3 #1 AND #2

ANNEXE B

Liste des études incluses dans les méta-analyses

Tableau B-1. Études incluses dans les méta-analyses concernant le dépistage universel par le dosage de l'APS

	Études comparatives							
Méta-analyse	ERSPC [Schröder *et al.*, 2014]	PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011]	Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010]	Rotterdam-Irlande du Nord [Van Leeuwen *et al.*, 2010]	Stockholm [Kjellman *et al.*, 2009]	ERSPC (axe français) [Jegu *et al.*, 2009]	Québec [Labrie *et al.*, 2004]
Rahal *et al.*, 2016	X	X	X	X				X
Cochrane [Ilic *et al.*, 2013]	X	X	X			X		X
Lee *et al.*, 2013	X	X	X	X		X (pas pour l'efficacité du dosage de l'APS)	X	X
Lumen *et al.*, 2012	X	X	X	X	X	X	X	X
Djulbegovic *et al.*, 2010	X	X	X	X			X	X
Études retenues dans le présent avis	X	X	X	X				X

Tableau B-2. Comparaison entre la revue Cochrane [Ilic *et al.*, 2013] et celle de Rahal [Rahal *et al.*, 2016]

Cochrane [Ilic *et al.*, 2013]	Rahal *et al.*, 2016
Résultats sur la mortalité spécifique au cancer de la prostate	
Résultats sur la mortalité globale et l'incidence du cancer de la prostate	-
L'étude Stockholm [Kjellman *et al.*, 2009] est incluse	L'étude Stockholm [Kjellman *et al.*, 2009] est exclue de la méta-analyse parce que l'intervention de dépistage comprenait l'échographie transrectale en plus du toucher rectal et l'APS.
L'analyse de l'ERSPC est présentée en intégralité (analyse globale des pays participants)	L'analyse de l'ERSPC est présenté séparément (chaque pays participants est présenté de façon indépendante)
	Les résultats de l'étude Göteborg sont présentés en deux périodes, avant et après son inclusion dans l'étude de l'ERSPC [Hugosson *et al.*, 2010]

ANNEXE C

Évaluation méthodologique des études sélectionnées

Tableau C-1. Évaluation des ECR sur l'efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques sans antécédent personnel de cancer de la prostate

	Études				
Questions	**Labrie *et al.*, 2004**	**Hugosson *et al.*, 2010**	**Sandblom *et al.*, 2011**	**Andriole *et al.*, 2012**	**Schröder *et al.*, 2014**
1-L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	0,5	1	1	1
2-L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisaton)?	1	0,5	0,5	1	1
3-Les patients admis à l'essai ont-ils été pris en compte à la fin de l'essai?	0	1	1	1	1
4-L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0	0
5-Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0,5	0,5	0	1	0,5
6-Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0	0,5	0,5	0	0,5
7-Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement?	1	1	1	1	1
8-Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	0	1	0,5	0,5	1
9-Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu?	0	0	0	0	0,5
10-Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0,5	1	0,5	1	1
11-Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	NA	NA	NA	NA	NA
TOTAL Qualité générale des études (%)	**4,5/10 (45 %)**	**6,0/10 (60 %)**	**5,0/10 (50 %)**	**6,5/10 65%**	**7,5/10 (75 %)**

Sigle : NA : non applicable.

Tableau C-2. Évaluation des méta-analyses sur l'efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques sans antécédent personnel de cancer de la prostate

	Méta-Analyses				
Questions	Rahal *et al.*, 2016	Cochrane [Ilic *et al.*, 2013]	Lee *et al.*, 2013	Lumen *et al.*, 2012	Djulbegovic *et al.*, 2010
1-Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	3	3	3	3
2-La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	0	3	4	4	4
3-La recherche documentaire est-elle exhaustive?	3	4	1	4	4
4-La nature de la publication était-elle un critère de sélection?	0	3	3	2	2
5-Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	2	4	3	2	1
6-Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	3	4	2	4	3
7-La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	4	4	2	2	3
8-La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1	3	2	1	1
9-Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4	4	4	4
10-La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	0	0	2	2	2
11-Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	3	2	2	3
Score total (score de qualité maximal : 44) **Qualité générale des études (%)**	**23** **(52 %)**	**39** **(88 %)**	**28** **(64 %)**	**30** **(68 %)**	**30** **(68 %)**

Tableau C-3. Évaluation des ECR sur le surtraitement

	Études	
Questions	**Donovan *et al.*, 2016; Hamdy *et al.*, 2016**	**Wilt *et al.*, 2012**
1-L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1
2-L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisaton)?	1	1
3-Les patients admis à l'essai ont-ils été pris en compte à la fin de l'essai?	0,5	0,5
4-L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0
5-Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1
6-Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1
7-Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement?	0,5	0,5
8-Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	0,5
9-Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu?	1	1
10-Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0,5	0,5
11-Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	NA	NA
TOTAL Qualité générale des études (%)	**7,5/10 (75 %)**	**7,0/10 (70 %)**

Sigle : NA : non applicable.

Tableau C-4. Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement au surdiagnostic et au surtraitement

Questions																
	1-Question bien définie	2-méthode appropriée	3-Recrutement acceptable	4-Exposition mesure précise sans biais	5-Résultats mesure précise sans biais	6a-Facteurs de confusions	6b-Contrôle confusion	7a-Suivi exhaustif	7b-Suivi assez long	8-Résultats présentés clairement	9-Précision des résultats (puissance)	10-Résultats crédibles (val. interne)	11-Résulats applicables ici (valeur externe)	12-Cohérence avec les résultats précédents	Conflits d'intérêts déclarés? Probables?	Total Qualité générale des études (%)
Références	**Études sur le surdiagnostic**															
Auvinen *et al.*, 2016	1	0,5	0,5	0,5	1	0	0,5	1	1	0,5	0	O	PE	-	O/N	**6,5 (59 %)**
Arnsrud Godtman *et al.*, 2015	1	1	0,5	0,5	0,5	0	0	1	1	0,5	0,5	O	PE	-	O/O	**6,5 (59 %)**
Carlsson *et al.*, 2014	1	0,5	0,5	0,5	1	0	0	1	1	0,5	0	O	PE	-	O/N	**6,0 (55 %)**
Pinsky *et al.*, 2014	**Évaluation ECR (PLCO)**															
Schröder *et al.*, 2014	**Évaluation ECR (ERSPC)**															
Kilpelainen *et al.*, 2013	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0,5	1	1	1	0,5	O	PE	-	O/N	**7,0 (64 %)**
Rosario *et al.*, 2012	**Évaluation ECR (ProtecT)**															
Kilpelainen *et al.*, 2011	**Évaluation ECR (ERSPC)**															
Van Leeuwen *et al.*, 2010	1	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0	0,5	1	1	0,5	PE	O	-	O/N	**7,0 (64 %)**

Hugosson *et al.*, 2010	**Évaluation ECR (Göteborg)**															
Andriole *et al.*, 2009	**Évaluation ECR (PLCO)**															
Mkinen *et al.*, 2002	**Évaluation ECR (ERSPC)**															
Raaijmakers *et al.*, 2002	**Évaluation ECR (ERSPC)**															
Études psychologiques																
Carlsson *et al.*, 2013	1	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	0,5	O	PE	-	O/N	**6,0 (55 %)**
Bill-Axelson *et al.*, 2010	1	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	0,5	O	PE	-	O/N	**6,0 (55 %)**
Fang *et al.*, 2010	1	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	0,5	O	PE	-	N/N	**6,5 (59 %)**
Fall *et al.*, 2009	1	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	0,5	O	PE	-	O/N	**6,0 (55 %)**

Sigles et abréviations : PE : peut-être; O : oui; N : non.

Tableau C-5. Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement aux paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate (âge)

	Questions															
	1-Question bien définie	2-méthode appropriée	3-Recrutement acceptable	4-Exposition mesure précise sans biais	5-Résultats mesure précise sans biais	6a-Facteurs de confusions	6b-Contrôle confusion	7a-Suivi exhaustif	7b-Suivi assez long	8-Résultats présentés clairement	9-Précision des résultats (puissance)	10-Résultats crédibles (val. interne)	11-Résulats applicables ici (valeur externe)	12-Cohérence avec les résultats précédents	Conflits d'intérêts déclarés? Probables?	Total Qualité générale des études (%)
Références	**Études sur l'âge**															
Preston *et al.*, 2016	1	1	0,5	0,5	0,5	0	0	0,5	NA	0,5	0,5	PE	PE	-	N/N	**5,0 (45 %)**
Carlsson *et al.*, 2017	1	0	0,5	0	0,5	0,5	0	0,5	1	1	1	PE	PE	-	O/O	**6,0 (55 %)**
Schröder, 2014	**Évaluation ECR (ERSPC)**															
Vickers *et al.*, 2013	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0,5	0	Oui	Oui	-	O/PE	**7,5 (68 %)**
Ilic *et al.*, 2013	**Évaluation méta-analyse**															
Lee *et al.*, 2013	**Évaluation méta-analyse**															
Orsted *et al.*, 2012	1	1	1	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	0,5	Oui	PE	-	O/N	**9,0 (81 %)**
Andriole *et al.*, 2012	**Évaluation ECR (PLCO)**															
Hugosson *et al.*, 2010	**Évaluation ECR (Göteborg)**															
Djulbegovic *et al.*, 2010	**Évaluation méta-analyse**															

Sigles et abréviations : PE : peut-être; O : oui; N : non.

Tableau C-6. Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement aux paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate (fréquence du dépistage)

Questions																
	1-Question bien définie	2-méthode appropriée	3-Recrutement acceptable	4-Exposition mesure précise sans biais	5-Résultats mesure précise sans biais	6a-Facteurs de confusions	6b-Contrôle confusion	7a-Suivi exhaustif	7b-Suivi assez long	8-Résultats présentés clairement	9-Précision des résultats (puissance)	10-Résultats crédibles (val. interne)	11-Résulats applicables ici (valeur externe)	12-Cohérence avec les résultats précédents	Conflits d'intérêts déclarés? Probables?	Total Qualité générale des études (%)
Références	**Études sur la fréquence de dépistage**															
Gelfond *et al.*, 2015	1	0,5	0,5	1	0	1	0,5	0	1	0,5	0,5	Non	PE	-	O/O	**6,5 (59 %)**
Larsen *et al.*, 2013	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0,5	0	Oui	Oui	-	O/PE	**7,5 (68 %)**
Zhu *et al.*, 2011	1	1	1	1	1	0	0	0,5	1	1	1	Oui	Oui	-	O/N	**8,5 (77 %)**
Nelen *et al.*, 2010	1	1	1	1	1	0	0	0,5	1	1	1	Oui	Oui	-	O/N	**8,5 (77 %)**
Roobol *et al.*, 2007	1	1	1	1	1	0	0	0,5	1	1	1	Oui	Oui	-	O/N	**8,5 (77 %)**
Sandblom *et al.*, 2004	**Évaluation ECR (Göteborg)**															

Tableau C-7 Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement aux paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate (valeur seuil)

Questions																
	1-Question bien définie	2-méthode appropriée	3-Recrutement acceptable	4-Exposition mesure précise sans biais	5-Résultats mesure précise sans biais	6a-Facteurs de confusions	6b-Contrôle confusion	7a-Suivi exhaustif	7b-Suivi assez long	8-Résultats présentés clairement	9-Précision des résultats (puissance)	10-Résultats crédibles (val. interne)	11-Résulats applicables ici (valeur externe)	12-Cohérence avec les résultats précédents	Conflits d'intérêts déclarés? Probables?	Total Qualité générale des études (%)
Références	**Études sur la valeur seuil**															
Angulo *et al.*, 2015	1	0,5	0,5	1	0,5	0	0	0	0,5	0,5	0,5	Non	PE	-	O/N	**5,0 (45 %)**
Bul *et al.*, 2011	1	1	1	1	1	0	0	0,5	1	1	1	Oui	Oui	-	O/N	**8,5 (77 %)**
Crawford *et al.*, 2011	1	0,5	0	1	0,5	0	0,5	0	1	1	0	?	PE	-	O/N	**5,5 (50 %)**

Sigles et abréviations : PE : peut-être; O : oui; N : non.

Tableau C-8 Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement aux paramètres de l'utilisation de l'APS dans le dépistage du cancer de la prostate (facteurs de risque)

	Questions															
	1-Question bien définie	2-méthode appropriée	3-Recrutement acceptable	4-Exposition mesure précise sans biais	5-Résultats mesure précise sans biais	6a-Facteurs de confusions	6b-Contrôle confusion	7a-Suivi exhaustif	7b-Suivi assez long	8-Résultats présentés clairement	9-Précision des résultats (puissance)	10-Résultats crédibles (val. interne)	11-Résulats applicables ici (valeur externe)	12-Cohérence avec les résultats précédents	Conflits d'intérêts déclarés? Probables?	Total Qualité générale des études (%)
Références	**Études sur les facteurs de risque**															
Randazzo *et al.*, 2016	1	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	O	PE	-	O/N	**7,5 (68 %)**
Bratt *et al.*, 2016	1	0,5	1	1	1	0,5	0,5	1	0	1	1	O	PE	-	O/N	**8,5 (77 %)**
Liss *et al.*, 2015	1	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	O	PE	-	O/PE	**8,0 (73 %)**
Saarimaki *et al.*, 2015	1	0,5	0,5	0,5	1	0	0	0,5	1	1	1	O	PE	-	N/N	**7,0 (64 %)**
Ben-Shlomo *et al.*, 2008	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	1	O	PE	-	O/N	**7,5 (68 %)**
Metcalfe *et al.*, 2008	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	1	O	PE	-	O/N	**7,5 (68 %)**

Sigles et abréviations : PE : peut-être; O : oui; N : non.

Tableau C-9 Évaluation méthodologique qualitative de la revue systématique de la HAS sur les facteurs de risque de cancer de la prostate [HAS, 2012]

	Étude
Questions	**HAS, 2012**
1-La revue repose-t-elle sur une question bien définie?	Oui
2-Les auteurs ont-ils cherché le bon type d'article?	Oui
3-Croyez-vous que les études importantes et pertinentes ont été incluses?	Oui
4-Les auteurs en ont-ils fait assez pour évaluer la qualité des études retenues?	Ne sais pas
5-Si les résultats de la revue ont été combinés, cette combinaison était-elle raisonnable?	Ne sais pas
6-Dans quelle mesure les résultats sont-ils précis?	Peu
7- Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu?	Peut-être
8- Les résultats importants ont-ils pris en considération?	Oui
10-Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	Non

Tableau C-10 Évaluation des ECR sur les outils d'aide à la décision dans le processus de décision partagée

	Études			
Questions	**Salkeld *et al.*, 2016**	**Lewis *et al.*, 2015**	**Tran *et al.*, 2015**	**Davis *et al.*, 2014**
1-L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1
2-L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire (randomisation)?	1	0,5	0,5	0,5
3-Les patients admis à l'essai ont-ils été pris en compte à la fin de l'essai?	0,5	0,5	1	0,5
4-L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	0	0	0
5-Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0,5	0,5	0,5	1
6-Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0,5	1	0,5	0,5
7-Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement?	0,5	1	0,5	0,5
8-Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	0,5	0,5
9-Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu?	1	1	1	1
10-Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	0,5	0,5
11-Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	NA	NA	NA	NA
TOTAL Qualité générale des études (%)	**7,0/10 (45 %)**	**7,5/10 (60 %)**	**6,0/10 (50 %)**	**6,0/10 65%**

Sigle : NA : non applicable.

Tableau C-11 Évaluation méthodologique qualitative de la revue systématique d'Ilic *et al.*, 2015 sur les outils d'aide à la décision

	Étude
Questions	**Ilic *et al.*, 2015**
1-La revue repose-t-elle sur une question bien définie?	Oui
2-Les auteurs ont-ils cherché le bon type d'article?	Oui
3-Croyez-vous que les études importantes et pertinentes ont été incluses?	Oui
4-Les auteurs en ont-ils fait assez pour évaluer la qualité des études retenues?	Ne sais pas
5-Si les résultats de la revue ont été combinés, cette combinaison était-elle raisonnable?	Ne sais pas
6-Dans quelle mesure les résultats sont-ils précis?	Assez
7- Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu?	Oui
8- Les résultats importants ont-ils pris en considération?	Oui
10-Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	Non

Tableau C-12 Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement à la décision partagée

Questions																
	1-Question bien définie	2-méthode appropriée	3-Recrutement acceptable	4-Exposition mesure précise sans biais	5-Résultats mesure précise sans biais	6a-Facteurs de confusions	6b-Contrôle confusion	7a-Suivi exhaustif	7b-Suivi assez long	8-Résultats présentés clairement	9-Précision des résultats (puissance)	10-Résultats crédibles (val. interne)	11-Résulats applicables ici (valeur externe)	12-Cohérence avec les résultats précédents	Conflits d'intérêts déclarés? Probables?	Total Qualité générale des études (%)
Références	**Étude épidémiologique sur la décision partagée**															
Li *et al.*, 2015	1	0,5	0	0	0,5	0,5	0,5	0	0	1	1	Oui	PE	-	N/N	**5,0 (45 %)**
Han *et al.*, 2013	1	0,5	0,5	0	0	0,5	0,5	0	0	0,5	1	Oui	PE	-	O/N	**4,5 (41 %)**

Sigles et abréviations : PE : peut-être; O : oui; N : non.

Tableau C-13 Évaluation de la qualité des études sélectionnées relativement à la surveillance prébiopsie

Questions																
	1-Question bien définie	2-méthode appropriée	3-Recrutement acceptable	4-Exposition mesure précise sans biais	5-Résultats mesure précise sans biais	6a-Facteurs de confusions	6b-Contrôle confusion	7a-Suivi exhaustif	7b-Suivi assez long	8-Résultats présentés clairement	9-Précision des résultats (puissance)	10-Résultats crédibles (val. interne)	11-Résulats applicables ici (valeur externe)	12-Cohérence avec les résultats précédents	Conflits d'intérêts déclarés? Probables?	Total Qualité générale des études (%)
Références	**Études la surveillance prébiopsie**															
Lavallée *et al.*, 2016	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	Oui	PE	-	N/N	**7,0 (63 %)**
Nordstrom *et al.*, 2016	1	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	1	1	Oui	PE	-	N/N	**5,0 (45 %)**

Sigles et abréviations : PE : peut-être; O : oui; N : non.

ANNEXE D

Forces et faiblesses de nature méthodologique des ECR sur l'efficacité du dosage de l'APS chez les hommes asymptomatiques sans antécédent personnel de cancer de la prostate.

Tableau D-1 Forces et faiblesses des ECR

Études (recrutement)	Faiblesses	Forces	Interprétabilité pour évaluation du bénéfice
ERSPC [Schröder *et al.*, 2014] (1993-2003)	• Méthodes de dépistage différentes entre les pays. • Pas de description des groupes à l'inclusion. • Taux de contamination estimé à 20 % par année	• Taux participation entre 60 % et 100 %. • Effort de représentativité multinationale. • Mesure incidence de CaP avancé. • Résultats sur la mortalité stratifiés selon la durée du suivi. • Estimation de l'effet du surdiagnostic.	• Limitée étant donné les différences de pratiques importantes entre les pays et avec le Québec.
PLCO [Andriole *et al.*, 2012] (1993-2001)	• Recrutement dans dix cliniques. • Fort taux de contamination du groupe témoin.	• Taux de participation 100 % • Information détaillée sur tous les participants à l'inclusion. • Intervention 'placebo'. • Mesure l'incidence de cancer de la prostate avancé.	• Limitée par un fort taux de contamination (estimé entre 65 % et 90 % pendant le suivi).
Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011] (1987)	• Étude pilote découlant d'une autre étude. • Premier dépistage réalisé avec un urologue. • Biais potentiel de comparabilité des groupes. • Pas d'information sur le groupe témoin et pas de description des groupes à l'inclusion. • Taux de contamination inconnu.	• Taux de participation > 70 % • Mesure de l'incidence du cancer de la prostate avancé.	• Limitée par la nature post-hoc de l'étude et les faibles effectifs. • L'effet sur la survie corrigée pour l'âge est le résultat à considérer.
Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010] (1995)	• Biais potentiel de comparabilité des groupes. • Pas d'information sur le groupe témoin et pas de description des groupes à l'inclusion.	• Taux de participation de 76 %. • Taux de contamination estimé à 3 % à l'inclusion.	• Limitée par la non-comparabilité des groupes. • Taux de contamination inconnu – estimé à 3 % à l'inclusion.
Québec [Labrie *et al.*, 2004] (1988-1996)	• Faible taux de participation (24 %). • Biais potentiel de comparabilité des groupes. • Pas d'information sur le groupe témoin et pas de description des groupes à l'inclusion. • Analyse limitée aux sujets consentants inadéquate.	• Étude québécoise. • Analyse de suivis contrôlée pour l'âge et le secteur de résidence.	• Limitée par le faible taux de participation et la non-comparabilité de groupes. • Taux de contamination inconnu.

ANNEXE E

Revue systématique avec méta-analyse de Rahal *et al.*, 2016

Tableau E-1 Synthèse des résultats de la méta-analyse de Rahal *et al.*, 2016

Études	n (APS contre CTL)	n décès (APS contre CTL)	Pondération (%)	Risque relatif de mortalité par cancer de la prostate (APS contre CTL)
Moins de 3 années de couverture de dépistage ajoutée par l'intervention				
Québec	31 133 15 353	153 75	15,1	RR : 1,01 [IC 95 % 0,76 – 1,33]
PLCO	38 340 38 345	158 145	18,8	RR : 1,09 [IC 95 % 0,87 – 1,36]
Norrköping	1 494 7 532	30 130	9,4	RR : 1,16 [IC 95 % 0,79 – 1,72]
ERSPC-Belgique	4 307 4 255	22 25	5,2	RR : 0,87 [IC 95 % 0,49 – 1,54]
Total	75 274 65 485	363 375	48,5	RR : 1,06 [IC 95 % 0,92 – 1,21]
Plus de 3 années de couvertures de dépistage ajoutées par l'intervention				
Göteborg (pas ERSPC)	4 055 4 002	5 8	1,5	RR : 0,62 [IC 95 % 0,20 – 1,88]
ERSPC-Göteborg	5 901 5 951	39 70	9,5	**RR : 0,56 [IC 95 % 0,38 – 0,83]**
ERSPC-Rotterdam	17 443 17 390	69 97	13,2	**RR : 0,71 [IC 95 % 0,52 – 0,96]**
ERSPC-Italie	7 266 7 251	19 22	4,6	RR : 0,86 [IC 95 % 0,47 – 1,59]
ERSPC-Finlande	31 970 48 409	139 237	20,1	RR : 0,89 [IC 95 % 0,72 – 1,09]
ERSPC-Espagne	1 056 1 141	2 1	0,3	RR : 2,15 [IC 95 0,20 – 23,80]
ERSPC-Suisse	4 948 4 955	9 10	2,3	RR : 0,90 [IC 95 % 0,37 – 2,22]
Total	72 639 89 099	282 445	51,5	**RR = 0,78 [IC 95 % 0,65 – 0,94]**
Ensemble des études incluses (< 3 et > 3 années de couverture de dépistage ajoutée par l'intervention)				
Total	147 913 154 584	645 820	-	RR = 0,89 [IC 95 % 0,76 – 1,04]

Sigles : APS : groupe dépisté avec l'antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin; RR : risque relatif.
Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Les auteurs justifient leur approche par l'hétérogénéité élevée entre les résultats des études primaires, présente dans les autres méta-analyses, et prétendent que cette stratégie permet de corriger les résultats pour le taux de participation et de contamination dans les études. Ils reconnaissent toutefois que leur méthode est en partie construite sur des hypothèses concernant la durée de l'effet d'un dépistage qui est inconnue et sur l'imputation de données manquantes sur la participation et la contamination. Le tableau suivant présente les résultats de mortalité par cancer de la prostate selon les études incluses dans la méta-analyse et à la suite de la stratification des résultats selon les années de couverture de dépistage ajoutée par

l'intervention. A noter que l'étude ERSPC a été décomposée ici dans ses sept composantes. Les résultats montrent que le total des sept études avec un dépistage ajouté effectif supérieur à 3 ans montrent une réduction significative de la mortalité par cancer de la prostate (RR : 0,78 [IC 95 % 0,65 – 0,94]) et les quatre autres avec une faible valeur de dépistage ajoutée (≤ 3 années de dépistage effectif) ne montrent pas d'effet (RR : 1,06 [IC 95 % 0,92 – 1,21]).

ANNEXE F

Description des niveaux de recommandation des organismes d'experts

Tableau F-1 Description de la gradation des recommandations

Études	Description des niveaux de recommandations
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [NCCN, 2016]	Catégorie 2A : Basé sur des évidences de faible qualité, il y a un consensus uniforme du NCCN que l'intervention est appropriée. Catégorie 2B : Basé sur des évidences de faible qualité, il y a un consensus du NCCN que l'intervention est appropriée.
European Association of Urology (EAU) [Mottet *et al.*, 2015]	Grade A : Basé sur des études cliniques de bonne qualité et cohérente et comprend au moins un ECR. Grade B : Basé sur des études cliniques bien menées, mais sans essais cliniques randomisés. Grade C : Fait en dépit de l'absence d'étude clinique de bonne qualité.
Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP) [Bell *et al.*, 2014]	Les recommandations sont basées sur la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [Atkins *et al.*, 2004]
Collège des médecins du Québec [CMQ, 2013b]	Les recommandations sont basées sur la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [Atkins *et al.*, 2004]
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [Wilkinson *et al.*, 2013]	Recommandation faible : incertitude significative sur l'estimation des risques et des bénéfices.
American Urological Association (AUA) [Carter *et al.*, 2013]	Standard : indique une directive qu'une action devrait ou ne devrait pas être faite basée sur des évidences de haut niveau. Recommandation : indique une directive qu'une action devrait ou ne devrait pas être faite basée sur des évidences faibles. Optionnel : indique un énoncé à lequel la décision est laissée au clinicien ou le patient parce que la balance entre les bénéfices et les risques semble incertaine.
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [Moyer, 2012]	Grade D : Recommandation contre le service. Il y a un niveau de certitude modéré ou élevé que le service ne présente aucun avantage net ou que les méfaits contrebalancent sur les avantages.
American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Basch *et al.*, 2012]	Basé sur des évidences élevées : Grande confiance que les preuves disponibles reflètent l'amplitude et la direction de l'effet souhaité (équilibre entre les avantages et les inconvénients). Des nouvelles recherches ont très peu de chances de changer l'ampleur ou la direction de cet effet.

ANNEXE G

Description des courbes de mortalité cumulative dans les études

L'examen des courbes de survie révèle que dans trois études, un avantage du groupe dépisté s'est manifesté entre 4 et 7 ans après la randomisation et que cet avantage s'est accentué au cours du temps par rapport au groupe témoin. Aucune étude n'a eu recours à des méthodes statistiques pouvant tenir compte à la fois du temps de latence et de cette évolution au cours du temps. Le tableau suivant décrit, pour chaque étude, la forme de la courbe, les taux de mortalité des groupes dépistage et témoin à la fin du suivi et la différence dans les taux de mortalité.

Tableau G-1 Caractéristiques des courbes de mortalité cumulative par cancer de la prostate publiées dans les études

Études	Suivi (années)	Description des courbes de survie	Latence (années)	Taux de mortalité cumulée à la fin du suivi (APS contre CTL)	Différence absolue à la fin du suivi (%)
ERSPC [Schröder *et al.*, 2014]	14	Séparation soutenue en faveur du dépistage avec accentuation après 10 ans	7	0,0067 0,0093	- 0,0026 (- 28 %)
PLCO [Andriole *et al.*, 2012]	13	Séparation faible et intermittente	8	0,00037 0,00034	+ 0,0003 (+ 9 %)
Norrköping [Sandblom *et al.*, 2011]	20	Séparation soutenue en faveur du dépistage avec léger élargissement de l'écart entre les groupes	4	0,005 0,0078	- 0,0028 (- 36 %)
Göteborg [Hugosson *et al.*, 2010]	14	Séparation soutenue en faveur du dépistage avec accentuation après 10 ans	7	0,0051 0,0091	- 0,004 (- 44 %)

Sigles : APS : groupe dépistage avec l'antigène prostatique spécifique; CTL : groupe témoin.

ANNEXE H

Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Tableau H-1 Qualité des données scientifiques (extrait de l'annexe C du rapport)

Type d'études (outil d'évaluation)	Q1 Efficacité	Q2 Risques et inconvénients				Q3 Modèle de prise en charge				Q4 Outil d'aide à la décision	
		Dosage	SurDX	Traitements	Psycho.	Âge	Seuil	Fréquence	Population	Outils	Surveillance
ECR (CASP)	Moyenne : • ERSPC • PLCO Faible : • Göteborg • Norrköping • Québec	Moyenne : • PLCO • 2 ERSPC (secondaires)	Moyenne : • ERSPC • 2 ERSPC (secondaires) Faible : • Göteborg	Moyenne : • 2 ProtecT		Moyenne : • ERSPC • PLCO Faible : • Göteborg		Moyenne : • Norrköping		Moyenne : • 4 études	
Revues systématique avec méta-analyses (R-AMSTAR)	Bonne : • Ilic *et al.* Moyenne : • Djulbegovic *et al.* • Lee *et al.* • Lumen *et al.* Faible : • Rahal *et al.*					Bonne : • Ilic *et al.* Moyenne : • Djulbegovic *et al.* • Lee *et al.*			Revue systématique (HAS)	1 revue systématique et un rapport de l'INESSS	
Observationnel (CASP)			Moyenne : • 3 études		Moyenne : • 4 études	Bonne : • 1 étude Moyenne : • 2 études Faible : • 1étude	Bonne : • 1 étude Faible : • 2 études	Bonne : • 3 études Moyenne : • 1 étude	Bonne : • 2 études Moyenne : • 4 études		Faible : • 2 études
Qualité métho.	**Moyenne**	**Moyenne**	**Moyenne**	**Moyenne**	**Faible**	**Moyenne**	**Faible**	**Moyenne**	**Faible**	**Moyenne**	**Faible**

Sigles et abréviations : psycho. : effets psychologiques; surDX : surdiagnostic.
Appréciation de la qualité des études : bonne (score ≥ 80 %), moyenne (score 60 – 79 %), faible (score < 60 %).

Tableau H-2 Évaluation du niveau de preuve

Critères **(Définition du critère)**	**Q1** **Efficacité**	**Q2** **Risques et inconvénients**	**Q3** **Modèle de prise en charge**	**Q4** **Outil d'aide à la décision**
Limites méthodologiques[1] (Juger du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au devis et à la conduite de ces études)	**±**	**±**	**-**	**-**
Cohérence des résultats[2] (Évaluer : • la cohérence de l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des instruments de mesure • la complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures)	**±**	**+**	**-**	**+**
Impact clinique, organisationnel ou social[3] (Mesurer le bénéfice potentiel de l'application d'une intervention à une population donnée)	**±**	**+**	**±**	**-**
Transférabilité[4] (Évaluer dans quelle mesure les participants aux études et le contexte de réalisation de ces études correspondent à ceux ciblés dans le contexte d'implantation des recommandations à formuler)	**±**	**±**	**±**	**±**
Niveau de preuve*	**Modéré**	**Modérée**	**Faible**	**Modéré**

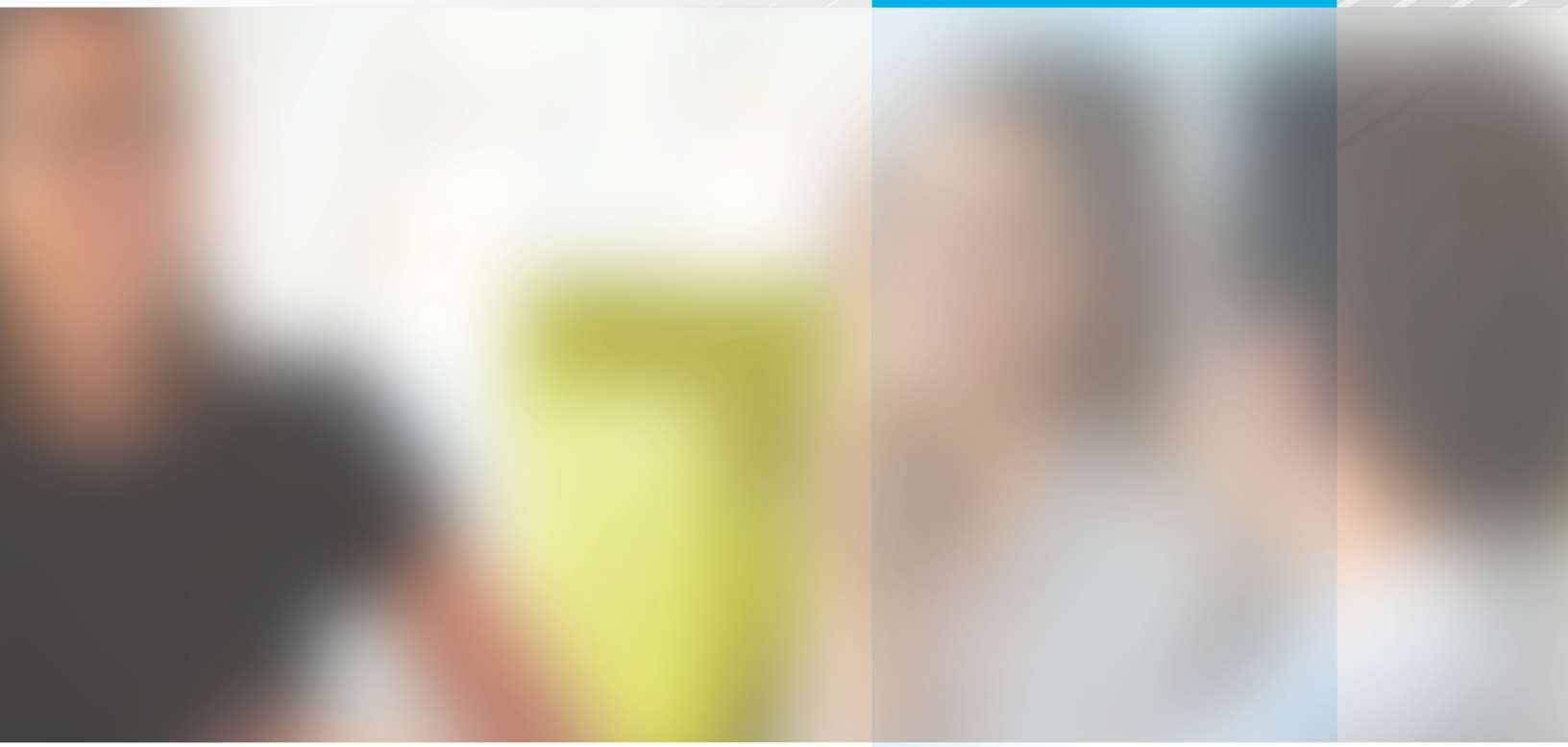
1 limites faibles : +; modérées : ±; élevées : -.

2 Cohérence élevée : +; modérée : ±; faible : -.

3 Impact élevé : +; modéré : ±; faible : -.

4 Transférabilité élevée : +; modérée : ±; faible : -.

* Appréciation du niveau de la preuve : élevé, modéré, faible et insuffisant.



Québec