

SYNOPSIS

Titre de l'étude	Evaluation comparée de différents outils d'information des hommes de plus de 50 ans sur le dépistage du cancer de la prostate
Protocole	<i>Acronyme</i>
Promoteur	CHU CAEN NORMANDIE
N° ID-RCB	2022-A02341-42
Type de recherche	Recherche Interventionnelle à Risques et Contraintes Minimales
Investigateur coordinateur	<i>Pr Guy LAUNOY</i>
Population concernée	<i>Hommes de plus de 50 ans susceptibles d'effectuer un dépistage du cancer de la prostate</i>
Objectif(s) de l'étude	<p>Objectif principal :</p> <p>Evaluer et de comparer l'intérêt de deux supports francophones d'information et d'outils d'aide à la décision concernant la pratique du dosage de la PSA pour le dépistage du cancer de la prostate chez un homme asymptomatique de plus de 50 ans.</p> <p>Objectif(s) secondaire(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de l'intégration des hommes aux choix • Amélioration du confort décisionnel • Amélioration de l'adéquation du choix des hommes à leurs souhaits individuels • Améliorations des pratiques éthiques dans le dépistage.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Patient d'un cabinet de médecin généraliste,</i> - <i>De sexe masculin,</i> - <i>Âgé de plus de 50 ans,</i> - <i>Francophone,</i> - <i>Qui demande de l'information sur le dépistage du cancer de la prostate.</i> - <i>Et /ou</i> - <i>Qui demande un dosage PSA</i> - <i>la nécessité du recueil de la signature du consentement éclairé,</i> - <i>la nécessité d'être affilié au régime de la sécurité sociale.</i>
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Patient ayant un antécédent de cancer de la prostate,</i> - <i>Patient ayant un tableau clinique évocateur de cancer de la prostate</i> - <i>Patient ayant un ou plusieurs antécédant(s) familial/aux de cancer de la prostate (au premier degré)</i> <p style="text-align: center;">-</p>
Critères d'évaluation	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mesure de la proportion d'hommes effectuant un choix éclairé concernant le dépistage du cancer de la prostate, c'est-à-dire des hommes ayant un niveau de connaissances satisfaisant et un comportement cohérent (une attitude positive vis-à-vis du dépistage et l'intention de se faire dépister ou au contraire une attitude</i>

Titre de l'étude	Evaluation comparée de différents outils d'information des hommes de plus de 50 ans sur le dépistage du cancer de la prostate
	<p><i>négative et l'intention de ne pas se faire dépister)</i></p> <p>Secondaire(s) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mesure de la participation au choix, du conflit décisionnel, de la satisfaction puis du regret décisionnel</i> • <i>Influence du niveau de défavorisation socioéconomique appréciée par le Score agrégé de déprivation (EDI) de son lieu de résidence.</i>
Stratégie étudiée	<p><i>Groupe contrôle : le patient aura ou non selon les pratiques habituelles du médecin une visite programmée où il pourra aborder s'il en ressent le besoin ses questions concernant le dépistage du cancer de la prostate</i></p> <p><i>Groupe d'intervention 1 : distribution de l'outil d'information n°1, et programmation d'une consultation pour décider avec le médecin de la pratique ou non du dosage de PSA pour le dépistage du cancer de la prostate</i></p> <p><i>Groupe d'intervention 2 : distribution de l'outil d'information n°2, et programmation d'une consultation pour décider avec le médecin de la pratique ou non du dosage de PSA pour le dépistage du cancer de la prostate</i></p>
Acte(s) ou visite(s) ajouté(s) par la recherche	<p><i>Dans les bras intervention, programmation d'une consultation pour décider avec le médecin de la pratique ou non du dosage de PSA pour le dépistage du cancer de la prostate</i></p>
Nombre de patients	<p>1800 patients (600 par bras et 20 par médecin):</p> <p><i>Essai randomisé en cluster (médecin) Hypothèse de coefficient intra classe de 0.05 associée à une puissance de 80% pour mettre en évidence une augmentation du taux de choix éclairé au moins égale à 15%</i></p>
Nombre de centres	<ul style="list-style-type: none"> • <i>90 médecins généralistes recrutés au sein des Groupes Qualités de Normandie</i>
Agenda prévisionnel	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Date prévue de début des inclusions : 01/06/2023</i> - <i>Durée des inclusions : 1 an</i> - <i>Durée de la période de suivi : 1 an</i> - <i>Date prévue de la fin d'étude : 31/06/2025</i>

1. RESUME

Contexte :

Les pratiques actuelles du dépistage du cancer de la prostate sont basées sur la réalisation du dosage sanguin de l'antigène spécifique de la prostate (PSA), habituellement associé à un toucher rectal. La balance bénéfique risque de ce dépistage a été évaluée dans différentes études, dont trois essais randomisés ERSPC [i] (Pays-Bas, Suède, Finlande, Belgique, France, Espagne, Italie and Suisse), PLCO [ii] (USA), et CAP [iii] (Royaume-Uni). Les résultats de ces essais révèlent que la diminution de la mortalité spécifique par cancer de la prostate dans une population qui effectue régulièrement un test de dépistage, est soit inexistante, soit faible. A l'incertitude concernant l'efficacité du dépistage du cancer de la prostate, s'ajoutent les insuffisances du test, avec les résultats faux négatifs (i.e. taux de PSA normal alors qu'il y a des cellules cancéreuses) et les effets délétères bien documentés : résultats faux positifs (pas de cancer révélé par les examens pratiqués après un test positif), et surdiagnostic (i.e. diagnostic d'un cancer de la prostate qui ne se serait jamais manifesté ni n'aurait causé le décès). Selon les études, le taux de faux positifs varie entre 10,4 et 17, 8 % [iv, v], le taux de faux négatifs est environ de 10% [vi] et le taux de surdiagnostic, très dépendant des modélisations est compris entre 3,4 et 64 % [vii].

En 2010, la Haute Autorité de Santé a décidé de ne pas recommander la mise en place d'un programme de dépistage organisé du cancer de la prostate [viii]. La plupart des instances internationales recommandent une prise de décision partagée entre les hommes et leur médecin reposant sur l'information éclairée des hommes [ix, x].

En France, une forte proportion d'hommes réalise le dépistage du cancer de la prostate. Environ un tiers de la population masculine âgée de 50 à 69 ans avait effectué au moins un dosage du taux de PSA en 2014 [xi]. La décision de réaliser le dépistage semble reposer aussi bien sur une initiative personnelle des hommes que sur celle de leur médecin traitant. Il semble important d'améliorer les pratiques de dépistage en favorisant le développement d'une décision partagée patient/médecin basée sur une information délivrée par des outils validés.

Objectif :

Nous proposons une étude randomisée en clusters (médecin) répartis en 3 bras (30 médecins (clusters) par bras évaluant l'efficacité d'outils d'informations sur la qualité du choix concernant le dépistage du cancer de la prostate.

Matériel et méthodes :

Cette étude doit inclure 1800 hommes de plus de 50 ans consultant leur médecin généraliste, et pour qui la question du dépistage du cancer de la prostate est abordée au cours de la consultation

Les hommes inclus dans les bras « intervention » recevront un outil d'information sur le dépistage du cancer de la prostate et pourront rediscuter de ce dépistage à l'issue d'une consultation programmée dans le cadre de cette étude.

Hypothèse testée :

Le but de ce travail est d'évaluer l'effet d'outils d'information sur la qualité du choix du patient concernant le dépistage du cancer de la prostate

Mots clés : Décision partagée- Choix éclairé- Dépistage du cancer de la prostate- Détection précoce du cancer de la prostate

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE L'ETUDE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE

Le cancer de la prostate est certainement la localisation pour laquelle il existe la plus grande incertitude sur l'intérêt de son dépistage. Depuis plus de vingt ans, cette incertitude alimente une polémique particulièrement vive dans notre pays où les pratiques de dépistage de la majorité des médecins généralistes ou spécialistes sont très éloignées des recommandations des autorités nationales et internationales.

À ce jour, aucune agence ou autorité sanitaire dans le monde n'a rendu d'avis favorable sur la pratique systématique d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA (« Prostate Specific Antigen»). Les essais randomisés principaux (ERSPC en Europe, PLCO aux Etats Unis et CAP au Royaume-Uni) ont apporté des résultats contradictoires et avec à chaque fois des imperfections méthodologiques. Leur méta-analyse ne met en évidence aucun effet significatif de ce dépistage sur le risque de mourir d'un cancer de la prostate. En revanche, la pratique du dosage du PSA expose de manière certaine à un risque important de sur-diagnostic et de sur-traitement alors même que les effets indésirables des traitements du cancer de la prostate peuvent être importants (incontinence, impuissance, etc.). Pour autant, en France, toutes les études montrent qu'une majorité de médecins généralistes déclare inciter leurs patients âgés de 50 à 75 ans à pratiquer systématiquement ce dépistage. Lors d'un colloque récemment organisé par les Groupes Qualité de Normandie, plus de 80% des spécialistes de médecine générale déclarent proposer un dépistage à un homme à partir de 50 ans.

Comme le montre de manière très documentée le rapport du GRED de l'INCa, les bonnes pratiques du dépistage, particulièrement lorsque l'état des connaissances ne fournit pas de certitude sur l'intérêt du patient, doivent désormais reposer sur le développement d'une éthique du dépistage. Celle-ci est fondée non seulement sur l'observance des critères de la décision publique, mais aussi le respect de la liberté de la personne et la promotion de son autonomie. Ainsi, le rôle du médecin n'est plus d'inciter ou non, en fonction de ses convictions ou de ses croyances personnelles, une personne à faire ou non le dépistage, mais de lui apporter de la manière la plus didactique et loyale les informations qui lui permettront de prendre sa décision en fonction de ses propres préférences.

La mise en place d'une telle pratique en France se heurte à de nombreux obstacles dont l'absence de formation et donc de culture sur la décision partagée, le manque de temps dans la pratique de la médecine générale, la complexité des approches probabilistes et du concept de sur-diagnostic et enfin l'absence de documents d'information et d'outils d'aide à la décision dûment validés. Telle que décrit par C Charles en 1999, la décision partagée implique un échange bilatéral d'informations, puis une délibération du professionnel et du patient autour des options qui ont émergé et enfin une décision, résultat d'un accord commun entre les deux parties. Plusieurs études ont montré que la décision partagée améliore la satisfaction des patients et réduit les conflits décisionnels. Une revue Cochrane récente a montré que les personnes exposées aux aides à la décision se sentent plus et mieux informées, et s'impliquent plus dans la prise de décision, avec une perception plus précise des risques encourus. Pour pratiquer la décision médicale partagée dans des problématiques complexes comme celle du dépistage du cancer de la prostate, le recours à des documents d'information et des outils d'aide à la décision est nécessaire afin d'exposer de manière objective et compréhensible les meilleures preuves disponibles et les implications lorsque différentes options existent, en termes de risques et de bénéfices. Ces documents peuvent prendre des formes diverses : documents papier, vidéos, sites internet interactifs. Par exemple, la Canadian Task Force a mis en place des aides à la décision sur le dépistage du cancer du sein en utilisant des supports visuels simples recourant aux fréquences naturelles (www.canadiantaskforce.ca). La plupart des études ont porté sur le dépistage du cancer du sein et paradoxalement, peu de données sont disponibles sur le cancer de la prostate La revue de littérature récente québécoise (INESS, 2013)

indique que parmi les outils testés, peu influaient de manière significative la décision et que l'adaptation contextuelle de l'outil (littéracie, numératie) était une nécessité absolue.

En France, un seul outil d'aide à la décision a fait l'objet d'un essai randomisé (Tran et al. 2015). D'autres outils francophones sont disponibles en Belgique, au Québec et en Suisse sans que leur effet sur le processus de décision ait été étudié. L'INCa propose également sur son site officiel un guide d'information élaboré avec le Collège des Médecins généralistes mais sans que ce document ait été évalué scientifiquement. D'autres documents d'information non validés existent sur le site de l'Assurance Maladie ; de l'AFU et de l'Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate. Enfin, un document vidéo a été réalisé et testé dans le cadre du doctorat de Maud Charvin (ANTICIPE).

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

1. Objectif primaire :

L'objectif de ce projet est d'évaluer et de comparer l'intérêt de deux supports francophones d'information et d'outils d'aide à la décision concernant la pratique du dosage de la PSA pour le dépistage du cancer de la prostate chez un homme asymptomatique de plus de 50 ans. sur la qualité du choix éclairé et partagé

Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires sont

1. d'évaluer l'impact de l'utilisation de ces outils sur le regret décisionnel estimé à 6 mois
2. d'évaluer l'influence du niveau de défavorisation sociale sur la décision partagée et l'intérêt de l'outil d'aide à la décision

4. CRITERES D'EVALUATION

1. Critère principal de jugement :

Mesure de la proportion d'hommes effectuant un choix éclairé concernant le dépistage du cancer de la prostate, c'est-à-dire des hommes ayant un niveau de connaissances satisfaisant et un comportement cohérent (une attitude positive vis-à-vis du dépistage et l'intention de se faire dépister ou au contraire une attitude négative et l'intention de ne pas se faire dépister).

Ce paramètre sera évalué par un auto-questionnaire rempli à l'issue de la seconde consultation dans la salle d'attente du médecin ou à domicile.

2. Critères d'évaluation secondaires :

Mesure du regret décisionnel avec l'envoi à distance des 2 consultations d'un questionnaire au domicile du répondant.

Mesure du score de déprivation sociale (EDI) via l'utilisation de l'adresse postale des patients recueillie lors du remplissage du premier questionnaire utilisée uniquement par la plateforme MapInMed (voir schéma circulation des données).

Evaluation des pratiques de prescription des dépistages du cancer de la prostate via un questionnaire envoyé au médecin généralistes au moment de leur inclusion dans le projet

5. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

1. Plan expérimental :

Description de la méthodologie de la recherche :

Etude multicentrique, comparative, randomisée par cluster (niveau du médecin généraliste), ouverte, en 3 groupes parallèles.

2. Randomisation :

La randomisation sera effectuée en amont la mise en place de l'étude dans les cabinets de médecin généraliste.

6. SELECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE

1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche :

Pour être éligibles, les sujets doivent vérifier l'ensemble des critères d'inclusion définis :

- *Patient d'un cabinet de médecin généraliste,*
- *De sexe masculin,*
- *Âgé de plus de 50 ans,*
- *Francophone,*
- *Qui demande de l'information sur le dépistage du cancer de la prostate*
- *Et /ou*
- *Qui demande un dosage PSA*
- *la nécessité du recueil de la signature du consentement éclairé,*
- *la nécessité d'être affilié au régime de la sécurité sociale.*

2. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche :

Les sujets vérifiant un seul des critères de non-inclusion ne peuvent être éligibles pour participer à la recherche :

- *Un antécédent de cancer de la prostate,*
- *Un tableau clinique évocateur d'un cancer de la prostate,*
- *Un ou plusieurs antécédant(s) familial/aux de cancer de la prostate (au premier degré).*

3. Procédure d'arrêt prématuré de la recherche ou d'exclusion pour une personne de la recherche et procédure de suivi de la personne :

Un patient sera sorti de l'étude dans les circonstances suivantes :

- *à la demande du patient lui-même, par refus du suivi protocolaire, ou retrait du consentement éclairé, ou parce qu'il requiert un nouveau médicament ou une nouvelle méthode thérapeutique ayant démontré son efficacité dans cette indication (dans ce cas, la sortie de l'essai intervient dès l'introduction du nouvel agent thérapeutique).*
- *par décision des investigateurs coordinateurs qui décident, pour quelque raison que ce soit, d'arrêter l'étude.*

7. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE

4. Visite d'inclusion (V0) -Consultation N°1 à l'initiative du patient :

Au cours de cette visite :

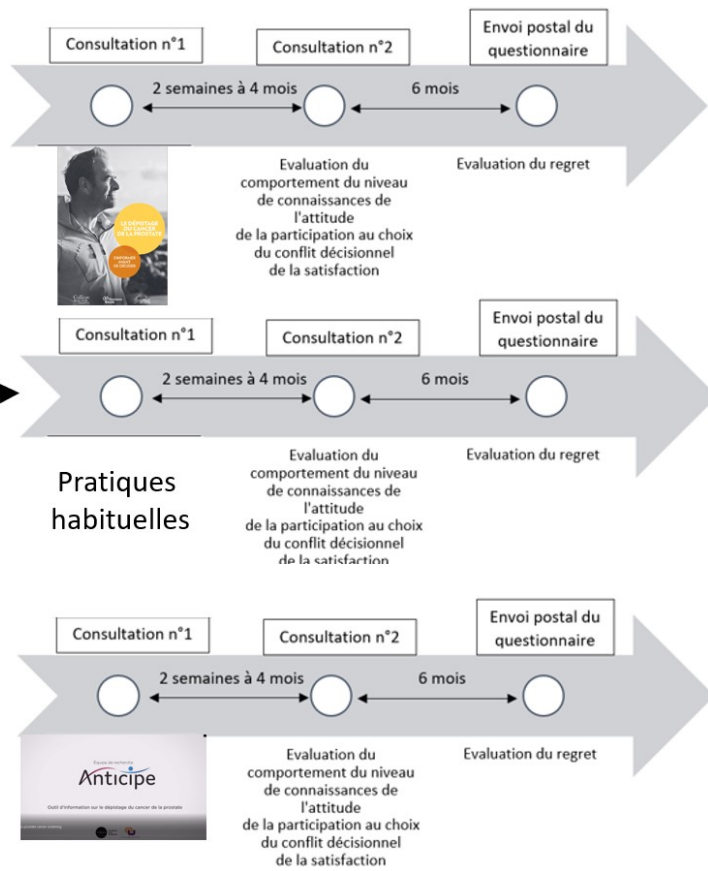
- Vérification des critères d'inclusion/non inclusion par l'investigateur
- Information du patient des modalités, des contraintes et des risques prévisibles de l'essai
- Remise de la lettre d'information et recueil du consentement éclairé signé par le patient.
- Explication des procédures de l'étude et programmation des visites ultérieures
- Lors du premier rendez-vous à l'initiative du patient, le médecin généraliste présente l'étude à son patient, recueille son consentement. Pour les patients des bras intervention, le médecin remet l'outil d'information à son patient pour une lecture ou un visionnage qui sera réalisé à domicile, et fixe un rendez-vous pour une deuxième consultation ou le choix sera opéré dans un délai de 2 semaines à 4 mois. Dans le groupe contrôle, la discussion se déroule selon les pratiques habituelles du médecin.

5. Bilan(s) de suivi en cours d'étude (V1) – Consultation N°2 :

Ce second rendez-vous dont la date aura été fixée lors de la première consultation sera placé dans un délai de 2 semaines à 4 mois après la première consultation. Il est l'occasion d'un dialogue entre le médecin généraliste et le patient qui devront décider ensemble de la pertinence de la réalisation d'un dosage PSA. Dans les groupes intervention, si le patient le souhaite, la discussion peut bien entendu porter sur les éléments d'information de l'outil mis à disposition. A l'issue de la consultation, le médecin remet alors au patient un auto-questionnaire pour qu'il le remplisse en salle d'attente ou à domicile (enveloppe T fournie). Ces questionnaires fournis au patient lors de cette consultation permettront d'évaluer son niveau de connaissances, son attitude, son comportement, sa participation au choix, le niveau de satisfaction et du conflit décisionnel (voir annexes). Ces questionnaires seront remplis par le patient après la consultation et en l'absence de son médecin

- L'ensemble des patients des 3 bras seront tous recontactés par courrier 6 mois après cette consultation pour évaluer le regret décisionnel au moyen d'un questionnaire dédié (voir annexe).

Recrutement



8. BALANCE BENEFICES/RISQUES POUR LE PATIENT

1. Bénéfices :

Bénéfices attendus de la recherche sont de l'ordre de la qualité de prise en charge. Nous espérons que les patients du groupe intervention pourront faire un choix éclairé, en accord avec leur souhait individuel, en étant accompagné de leur médecin traitant, concernant leur éventuelle participation au dépistage du cancer de la prostate

2. Risques :

- Pas de risque attendu pour cette recherche

9. PARTICIPATION A L'ETUDE

- La durée de participation pour un sujet, sera de maximum 1 an.
- Les participants des bras « intervention » devront prendre connaissance des éléments d'information figurant dans les outils proposés (papier ou vidéo) et prendre leur décision de faire ou pas un dosage de PSA lors d'une consultation spécialement dédiée, puis remplir un auto-questionnaire (15 à 30 minutes) à l'issue de cette consultation et un deuxième questionnaire 6 mois après.
- Les médecins participants au projet recevront une indemnité compensatoire pour le temps supplémentaire qu'ils accorderont à la prise en charge de leur patient dans le cadre de cette étude. Les patients inclus ne seront pas indemnisés financièrement.
- L'étude sera menée dans le cabinet du médecin traitant des patients. Un questionnaire sera envoyé 6 mois après la décision de recours ou de refus de dépistage au domicile des patients.

Tous les participants à la recherche doivent être bénéficiaires du régime de la sécurité sociale.

10. METHODOLOGIE STATISTIQUE

1. Nombre de sujets nécessaire :

Le calcul du nombre de sujets nécessaire pour un essai contrôlé randomisé en clusters (ou grappes) doit prendre en compte les éléments habituels (taille d'effet, puissance, risque alpha), mais également le coefficient de corrélation intra classe (CCI), qui mesure le degré de similarité des sujets au sein des clusters. Le CCI varie entre 0 (les sujets peuvent être considérés comme indépendants, même s'ils sont dans le même cluster, ici le médecin), et 1 (les sujets d'un même cluster se ressemblent tellement qu'ils doivent être considérés comme identiques du point de vue statistique, la puissance étant dans ce cas uniquement liée au nombre de clusters, quelle que soit leur taille).

Dans cette étude, le critère de jugement est le taux de décision éclairée concernant le dépistage par PSA, correspondant à la congruence entre l'attitude vis-à-vis du dépistage et l'intention de réaliser ou non ce dépistage.

Il n'existe pas de données mesurant le taux de "décision éclairée" actuel des hommes concernant le dépistage du cancer de la prostate, ni le coefficient de corrélation intra classe (CCI) attendu pour des clusters correspondant aux médecins généralistes.

Le nombre de sujets nécessaire a été défini en considérant différentes valeurs de coefficient de coefficient intra classe (0,01 hypothèse basse, 0,05 hypothèse principale, et 0,10 hypothèse haute) et de taux de décision éclairée (30% à 70% dans le groupe contrôle).

Dans tous les cas, pour un même nombre de sujets total, il est préférable en termes de puissance et de sensibilité au CCI, d'avoir un grand nombre de clusters de petite taille, qu'un petit nombre de clusters de grande taille (Guittet et al. 2005). Un effectif de 30 médecins par bras permettra de limiter l'influence du CCI sur la puissance de l'étude. Conformément aux recommandations de la HAS pour l'évaluation d'interventions multiples (3 bras dans notre étude) par des essais de randomisation collective, nous avons doublé le nombre de sujets total à inclure.

Le tableau suivant donne pour différentes valeurs de CCI, la différence de pourcentages minimale associée à une puissance de 80% avec le CCI de 0,05 dans l'hypothèse de 20 patients par médecin en 3 bras (extrapolation des calculs correspondant à 10 patients / médecin en 2 bras, en supposant une taille de bras constante).

Le seuil de significativité statistique sera fixé à 5%. On peut s'attendre à un CCI plus faible que 0,05 (ainsi Dormandy et al 2006 avait utilisé le critère de choix éclairé dans un essai contrôlé randomisé sur le dépistage du syndrome de Down et fait l'hypothèse d'un CCI de 0,01). Avec un CCI de 0,01, la différence qu'on pourra mettre en évidence avec une puissance de 80% sera plus petite.

Au total, l'objectif retenu est de recruter 1800 patients grâce à la participation de 90 médecins généralistes, soit un nombre moyen de 20 patients par médecin pendant une période de recrutement de 10 mois.

	% choix éclairé contrôle => information			
CCI	30% => 44%	40% => 54%	50% => 64%	60% => 73%
0,01	0,89	0,91	0,92	0,90
0,05	0,79	0,82	0,83	0,81
0,10	0,67	0,71	0,73	0,70

2. Méthodologie statistique :

- *Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues, (plan d'analyse initial, nombre d'exports planifiés et conditions)*

Toute publication réalisée en cours d'étude doit faire l'objet d'une analyse intermédiaire validée par le Promoteur et le méthodologiste référent le cas échéant. Ces analyses doivent être anticipées et planifiées au moment de la conception méthodologique du projet.

- *Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale,*
- *Degré de signification statistique prévu,*
- *Critères statistiques d'arrêt de la recherche (à reporter au § 5.4),*
- *Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides,*
- *Les modalités de remplacement des sujets pour lesquels la participation à la recherche a été interrompue avant terme,*
- *Choix des personnes à inclure dans les analyses,*
- *Le choix du logiciel d'analyses statistiques.*

L'analyse statistique sera réalisée à l'aide du logiciel SAS. Le seuil de significativité statistique sera fixé à 5%, et les tests réalisés de façon bilatérale.

Analyse descriptive

Les caractéristiques des 3 groupes seront décrites au niveau des médecins (caractéristiques démographiques et professionnelles, dont pratiques habituelles en matière de dépistage), puis à l'échelle du patient (classe d'âge, niveau d'étude, antécédent de réalisation d'un test PSA...).

Dans le groupe contrôle (pratiques habituelles), on décrira les méthodes d'information déclarées par les participants dans le questionnaire de la 2^{ème} consultation (V1).

Analyse du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal sera la réalisation d'un choix éclairé concernant le dépistage du cancer de la prostate par PSA, en utilisant la définition de Marteau et al. (2001).

Le choix sera considéré comme « éclairé » dès lors qu'un homme a :

- un niveau de connaissances satisfaisant concernant le cancer de la prostate et son dépistage,
- une attitude et un comportement considéré comme cohérents, c'est-à-dire :
 - o une attitude positive associée à l'intention de se faire dépister,
 - o ou au contraire une attitude négative et l'intention de ne pas se faire dépister.

Le niveau de connaissance sera évalué lors de la 2^{ème} consultation (V1) en utilisant un questionnaire composé de 14 questions au total, dont les 10 questions de l'indice de connaissance PROCASE de Radosevich (Radosevich et al 2004). Chaque item du questionnaire recevra 1 point en cas de réponse correcte, et aucun point en cas de réponse erronée ou d'absence de réponse, résultant en un score de connaissances global allant de 0 à 14 points. Le résultat du score sera dichotomisé selon le score médian mesuré sur l'ensemble des sujets inclus dans l'étude, quel que soit le groupe.

L'attitude vis-à-vis du dépistage du cancer de la prostate sera mesurée à l'aide du questionnaire proposé par Marteau et al. (2001), comportant 4 questions avec une échelle de Likert à 7 modalités (de 1 : réponse favorable au dépistage du cancer de la prostate à 7 : réponse défavorable à ce dépistage). Le score d'attitude ne sera calculé que pour les hommes ayant répondu aux 4 questions, et sera obtenu en additionnant les réponses aux 4 questions, pour un score total allant de 4 à 28 points. Le résultat du score sera dichotomisé selon le score médian mesuré sur l'ensemble des sujets inclus dans l'étude, quel que soit le groupe.

L'intention de se faire dépister sera évaluée à l'aide d'une question catégorielle à 3 modalités : (« Je souhaite réaliser un dosage PSA », « Je ne souhaite pas réaliser un dosage PSA », « Je ne sais pas encore si je vais réaliser un dosage PSA »). Les deux dernières réponses seront regroupées dans l'analyse du choix éclairé.

Le choix éclairé sera finalement défini de la façon suivante

Choix éclairé	Connaissances ¹	Attitude ²	Comportement ³
Oui	+	+	+
	+	-	-
Non	+	+	-
	+	-	+
	-	+	+
	-	-	-
	-	+	-
	-	-	+

¹ Score de connaissance supérieur à la médiane observée = niveau de connaissance satisfaisant, noté « + » dans ce tableau.

² Score d'attitude inférieur à la médiane observée = attitude positive vis-à-vis du dépistage du cancer de la prostate.

³ Comportement « + » : homme déclarant souhaiter réaliser un dosage PSA, vs comportement « - » : homme indécis ou ne souhaitant pas réaliser le dosage PSA.

Un modèle mixte (variable de niveau 2) sera utilisé pour évaluer si la modalité d'information (groupe de randomisation, en prenant le groupe « usual care » en référence) est associée à la probabilité de réaliser un choix éclairé (prédiction de la modalité « Oui »). Il s'agira d'évaluer si la proposition d'un outil d'information systématique est supérieure aux pratiques habituelles, mais également si l'un des outils est supérieur aux autres. L'analyse sera réalisée en intention de traiter, c'est-à-dire quelle que soit la modalité d'information utilisée par les médecins dans le bras contrôle, mais également que l'homme inclus ait consulté l'outil distribué par le médecin ou non (bras intervention). Une analyse

de sensibilité sera réalisée pour prendre en compte les réponses incomplètes aux questionnaires de connaissance, d'attitude et les réponses de type « je ne sais pas » quant à l'intention de réaliser le test de dépistage. L'analyse sera refaite en n'incluant que les hommes ayant répondu à l'ensemble des questions, et déclaré une intention claire vis-à-vis du dépistage. Une analyse per-protocole sera également réalisée, en n'incluant dans les 2 bras avec distribution systématique d'un outil d'information que les hommes ayant déclaré avoir lu/visionné l'outil concerné.

Autres analyses

On mesurera le niveau de connaissance (score précédemment décrit, analysé de façon quantitative), les modalités de décision et l'existence d'un regret décisionnel à distance du choix initial (voir ci-dessous), et on recherchera les facteurs associés à ces différents critères, dont le groupe de randomisation (outil d'information) mais également l'âge, l'historique de dépistage par SPA, le niveau d'étude, et le score de défavorisation (EDI).

Concernant le regret décisionnel, on évaluera également si celui-ci est associé aux différents indicateurs mesurés lors de la consultation n°2 (choix éclairé, intention de participer, satisfaction et modalité de la décision).

- **Analyse des modalités de décision lors de la consultation 2 (V1) :**

On s'intéressera à 3 éléments :

Le niveau de satisfaction relatif à la façon dont s'est faite la décision vis-à-vis du dépistage du cancer de la prostate par PSA mesuré à partir du questionnaire proposé par Holmes-Rovner M (1996), constitué de 6 questions évaluées par une échelle de Likert à 5 modalités (1 point pour la réponse la plus favorable, à 5 points pour la réponse la plus défavorable). Les réponses aux 6 questions seront additionnées pour obtenir un score total allant de 6 points (score de satisfaction maximal), à 30 points (score le plus défavorable).

Le conflit décisionnel recherché à l'aide du score SURE (O'Connor et Légaré, 2008), composé de 4 questions binaires. Il existe un conflit décisionnel dès lors que le répondant a répondu « non » à au moins une des 4 questions.

La décision partagée, évaluée à l'aide de l'échelle SDM-Q-9 (9-item Shared Decision Making Questionnaire de Kriston L et al 2009), composé de 9 questions évaluées par une échelle de Likert à 6 modalités (0 point pour la réponse la plus défavorable, et 5 points pour la réponse la plus favorable), aboutissant à un score de 0 à 45 secondairement transformé en score de 0 (score minimal de décision partagée) à 100 (score maximal de partage de décision).

- **Analyse du regret décisionnel lors du questionnaire à 6 mois (V2) :**

Le regret décisionnel sera évalué à l'aide du score proposé par O'Connor et validé en français par Légaré. Le questionnaire est disponible sur le site de l'hôpital d'Ottawa,.

(https://decisionaid.ohri.ca/francais/docs/echelle_regret_decisionnel.pdf)

Les analyses seront stratifiées sur les quintiles d'EDI pour évaluer l'influence du niveau de défavorisation sociales sur l'efficacité des deux outils d'information

11.DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET AUX DOCUMENTS SOURCES

Information des patients :

Conformément à la loi informatique et libertés et à la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, le patient pourra exercer à tout moment son droit d'accès et de rectification aux données recueillies. La participation de la personne à la recherche ainsi que les modalités du recueil de son consentement et de la délivrance de l'information en vue de le recueillir sont précisées dans le dossier médical du

patient. Le CHU CAEN NORMANDIE tiendra informés les patients des résultats globaux de cette recherche à la fin de l'étude.

12. CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES ET OBLIGATIONS DE L'INVESTIGATEUR

1. Considérations réglementaires :

Les procédures médicales de cet essai sont conformes aux recommandations les plus récentes de la déclaration d'Helsinki et de la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 et de son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016.

2. Obligations des investigateurs :

Selon le niveau de risque et/ou l'impact de l'étude défini par le promoteur, les données pourront être aléatoirement monitorées. Dans ce cas, une personne mandatée par le promoteur (CHU de Caen) assurera le monitoring des consentements et données par échantillonnage (vérification aléatoire) en centralisé dans le site coordinateur pour vérification par le promoteur puis retournés dans leur centre. données colligées dans le cahier de recueil (vérification à partir du dossier médical du patient). Il incombe donc à l'investigateur de donner libre accès à l'ensemble des dossiers sources des patients concernés par la recherche (ayant signé un consentement).

L'investigateur s'engage à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ou les inspections effectuées par les autorités de santé.

L'investigateur s'engage également à transmettre au promoteur les informations suivantes :

- Numéro d'enregistrement sur le site ClinicalTrials (numéro NCT) : <https://clinicaltrials.gov/> après avoir réalisé l'enregistrement
- Date de la première inclusion dans l'étude
- Mise à jour annuelle (année civile) du nombre d'inclusions
- Date de la dernière inclusion dans l'étude
- Date de la dernière visite de suivi du dernier patient dans l'étude

13. CONSIDERATIONS LEGALES ET ETHIQUES

1. Information des participants :

Les patients seront informés de l'objectif de la recherche, du déroulement et de la durée de l'étude, des bénéfices, risques potentiels et contraintes de l'étude.

La note d'information sera remise au patient et son consentement éclairé daté, signé sera recueilli par l'investigateur.

La participation du patient au protocole sera mentionnée dans le dossier médical du patient au moment de la visite d'inclusion (date d'inclusion, dates visites protocolaires).

2. Demande d'avis au CPP :

La « Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales » au sens de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (loi n°2012-300 du 5 mars 2012 et de son décret d'application n° 2016-1537 du 16 novembre 2016) sera soumise à l'avis d'un CPP.

Le CHU CAEN NORMANDIE, en tant que promoteur de l'étude, devra souscrire une assurance pour tous les patients et centres participants.

3. Modifications substantielles :

Toute modification au protocole devra faire l'objet d'une demande d'autorisation au CPP.

4. Déclaration début / fin d'essai :

Le promoteur déclarera le début et la fin des inclusions dans l'étude auprès du CPP.

L'investigateur s'engage à informer le promoteur du début (date de première inclusion) et de la date de fin des inclusions.

14. TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Dans la mesure où ces recherches sont conduites dans le cadre d'exigences législatives et réglementaires strictes selon des méthodologies standardisées, le CHU CAEN NORMANDIE s'engage à adopter et à se conformer aux Délibérations n° 2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé (MR-001) – Numéro de déclaration 2012002 v 0.

Une autorisation CNIL sera sollicitée pour le calcul du score EDI.

Ce traitement automatisé des données de santé est conforme au règlement Européen du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

Cette méthodologie de référence couvre tous les traitements des données personnelles mis en œuvre dans le cadre de la recherche.

L'investigateur coordinateur de l'étude s'engage à réaliser la Recherche selon cette méthodologie de référence et à conserver les documents sources pour une durée de 15 ans : compte-rendu des examens échographiques, examens biologiques, observations cliniques du dossier médical du patient etc.

15. REGLES DE PUBLICATION

Toutes les données de l'étude sont la propriété exclusive du Promoteur. Toute publication relative à celles-ci ne pourra être faite qu'après validation du Promoteur et du méthodologiste référent le cas échéant.

Toute personne désignée en tant qu'auteur doit en avoir la compétence et les investigateurs sont tenus, selon les termes de la loi, au secret professionnel. Selon l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) chaque auteur doit avoir suffisamment participé au travail pour prendre la responsabilité de tout ou partie de son contenu. La crédibilité de la paternité de l'article est fondée sur 3 contributions essentielles :

- conception et méthode et/ou analyse et interprétation des résultats,
- rédaction de l'article ou révisions critiques avec participation importante au contenu intellectuel,
- approbation finale de la version publiée.

Ordre d'apparition des auteurs (investigateur(s) coordinateur(s), méthodologiste, investigateurs principaux des centres impliqués) :

L'ordre tiendra compte de la participation des différents investigateurs à l'essai (nombre de patients inclus et évaluables) et de ceux qui viendraient apporter une contribution significative au cours de son déroulement.

Une mention indiquera l'origine du financement.

En cas d'études annexes, les résultats de celles-ci ne pourront être publiés qu'avec l'accord du promoteur et du méthodologiste, et uniquement après publication de l'étude principale qui devra être citée.

L'investigateur coordinateur signera le rapport final d'essai clinique, indiquant par là son accord avec les analyses, les résultats et les conclusions du rapport.

L'analyse des résultats fera l'objet de communications dans les congrès et de publications.

Le texte des publications et des communications sera discuté avec l'ensemble des investigateurs participants à l'essai et associera systématiquement le promoteur.

16. BIBLIOGRAPHIE

ⁱ Hugosson, Jonas, Monique J. Roobol, Marianne Månsson, Teuvo L.J. Tammela, Marco Zappa, Vera Nelen, Maciej Kwiatkowski, et al. 2019. « A 16-Yr Follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer ». *European Urology*, février, S0302283819301502. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009>.

ⁱⁱ Andriole, Gerald L., E. David Crawford, Robert L. Grubb, Sandra S. Buys, David Chia, Timothy R. Church, Mona N. Fouad, et al. 2009. « Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial ». *New England Journal of Medicine* 360 (13): 1310-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810696>.

ⁱⁱⁱ Martin, Richard M., Jenny L. Donovan, Emma L. Turner, Chris Metcalfe, Grace J. Young, Eleanor I. Walsh, J. Athene Lane, et al. 2018. « Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial ». *JAMA* 319 (9): 883. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0154>.

^{iv} Croswell, Jennifer Miller, Barnett S. Kramer, Aimee R. Kreimer, Phil C. Prorok, Jian-Lun Xu, Stuart G. Baker, Richard Fagerstrom, et al. 2009. « Cumulative Incidence of False-Positive Results in Repeated, Multimodal Cancer Screening ». *Annals of Family Medicine* 7 (3): 212-22. <https://doi.org/10.1370/afm.942>.

^v Kilpeläinen, Tuomas P., Teuvo L.J. Tammela, Monique Roobol, Jonas Hugosson, Stefano Ciatto, Vera Nelen, Sue Moss, Liisa Määttä, et Anssi Auvinen. 2011. « False-Positive Screening Results in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer ». *European Journal of Cancer* 47 (18): 2698-2705. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.055>.

^{vi} Verbeek, Jan F. M., Monique J. Roobol, et the ERSPC Rotterdam study group. 2018. « What is an acceptable false negative rate in the detection of prostate cancer? » *Translational Andrology and Urology* 7 (1): 54-60. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.12.12>.

^{vii} Etzioni, Ruth, Roman Gulati, Leslie Mallinger, et Jeanne Mandelblatt. 2013. « Influence of Study Features and Methods on Overdiagnosis Estimates in Breast and Prostate Cancer Screening ». *Annals of Internal Medicine* 158 (11): 831. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00008>.

^{viii} Haute Autorité de Santé. 2010. « Dépistage du cancer de la prostate : Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009 ». https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/depistage_du_cancer_de_la_prostate_-_analyse_des_nouvelles_donnees_rapport.pdf.

^{ix} US Preventive Services Task Force, David C. Grossman, Susan J. Curry, Douglas K. Owens, Kirsten Bibbins-Domingo, Aaron B. Caughey, Karina W. Davidson, et al. 2018. « Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement ». *JAMA* 319 (18): 1901. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3710>.

^x Gandaglia, Giorgio, Peter Albers, Per-Anders Abrahamsson, Alberto Briganti, James W. F. Catto, Christopher R. Chapple, Francesco Montorsi, et al. 2019. « Structured Population-Based Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019 ». *European Urology* 76 (2): 142-50. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.033>.

^{xi} Tuppin, Philippe, Claire Leboucher, Solène Samson, Gabrielle Peyre-Lanquar, Pierre Gabach, et Xavier Rebillard. 2016. « Vers une évolution des pratiques de détection et de prise en charge du cancer de la prostate chez les hommes de 40 ans et plus en France (2009-2014)? » *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 9 (mars): 156-63.