

Institut national de la recherche scientifique
Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie

Indicateurs d'isolement social et risque de cancer de la prostate

Par

Charlotte Salmon

Thèse présentée pour l'obtention
du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.) sur mesure
en épidémiologie et déterminants sociaux de la santé

Jury d'évaluation

Présidente du jury et examinatrice interne	Pre Maryse Bouchard Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie Institut national de la recherche scientifique
Examinatrice externe	Dre Gwenn Menvielle Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique Sorbonne Université
Examineur externe	Dr Tarik Benmarhnia Department of Family Medicine and Public Health University of California at San Diego
Directrice de recherche	Pre Marie-Élise Parent Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie Institut national de la recherche scientifique
Codirectrice de recherche	Pre Amélie Quesnel-Vallée Department of Sociology Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health McGill University

REMERCIEMENTS

Je tenais à remercier en premier lieu ma directrice de thèse, Marie-Élise Parent, de m'avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet passionnant. Un grand merci de m'avoir partagé ta rigueur scientifique et ton amour de l'épidémiologie. Merci pour ta confiance, tes conseils et ta bienveillance. Je te remercie également pour ta disponibilité, malgré tes responsabilités et la distance virtuelle créée par la pandémie, ainsi que d'avoir su calmer mes inquiétudes lors des moments de doutes et d'incertitudes. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés durant ces quelques années.

Un grand merci à Amélie Quesnel-Vallée d'avoir accepté d'être ma co-directrice de thèse. Merci pour ton implication et tes précieux conseils. Je te suis reconnaissante de m'avoir fait bénéficier de ton expertise en sociologie de la santé, j'ai beaucoup appris à tes côtés.

Je tenais également à remercier Marie-Claude Rousseau, ma maîtresse de stage de maîtrise, qui m'a donné le goût à la recherche et m'a encouragée à poursuivre ma voie en doctorat. Merci pour tout ce que tu m'as appris et de m'avoir ouvert les portes de l'Institut.

Merci à l'ensemble des membres de l'Unité d'épidémiologie et de biostatistique du Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie de l'INRS pour votre bienveillance, votre bonne humeur, ainsi que tous ces bons moments passés ensemble, en réel ou en virtuel. Un merci particulier à Hugues, mon voisin de bureau, pour ta grande sollicitude et ton appui méthodologique et statistique.

Je remercie également le Fonds de recherche du Québec-Santé d'avoir financé cette thèse.

Un grand merci à Tom, pour ton soutien quotidien, tes mots d'encouragements, et d'avoir toujours été présent à mes côtés pour les bons comme les mauvais moments. Merci de croire en moi et de me pousser à donner le meilleur de moi-même dans tout ce que j'entreprends.

Je tenais à remercier tout particulièrement mes parents qui m'ont toujours encouragée dans mes études. Maman, papa, merci pour votre soutien sans faille, et de m'avoir inculqué la valeur du travail. Merci à ma sœur, Émilie, pour ta présence malgré la distance, et ton soutien de tout instant. J'espère vous rendre fière autant que je le suis de vous.

Merci, enfin, à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail.

RÉSUMÉ

Bien que des études récentes aient montré que les personnes isolées ont un plus faible pronostic du cancer de la prostate (CaP), nous ignorons comment l'isolement social influence le risque de développer ce cancer.

L'objectif général de cette thèse était d'évaluer l'association entre différents indicateurs relatifs à l'isolement social, tant familiaux qu'environnementaux, et le risque de CaP. Les objectifs spécifiques étaient de:

1. Déterminer le lien entre l'état matrimonial et le risque de CaP;
2. Étudier le rôle de la structure familiale sur le risque de CaP;
3. Investiguer le lien entre la défavorisation sociale contextuelle et le risque de CaP;
4. Évaluer l'état actuel des connaissances concernant les relations sociales et le dépistage du CaP;
5. Estimer l'association entre la composition des ménages et différents comportements de santé.

Deux sources de données principales ont été utilisées : le consortium international PRACTICAL incluant 12 études cas-témoins (objectif 1), et l'étude PROtEuS, une étude populationnelle cas-témoins conduite entre 2005-2012 à Montréal (objectif 2,3,5). Cette dernière comprend un éventail d'informations sociodémographiques et personnelles recueillies sur 1931 cas incidents et 1994 témoins de la population générale sélectionnés aléatoirement sur la liste électorale.

Nos résultats ont mis en évidence un risque élevé de CaP chez les veufs par rapport aux hommes mariés, en particulier à un stade avancé. Les hommes célibataires présentaient des risques élevés de cancer agressifs. Le fait d'avoir une fille était associé à un risque plus faible de CaP agressif. Une relation dose-réponse inverse a été observée entre le nombre de personnes vivant récemment avec le sujet et le risque de ce cancer. Dans les analyses s'intéressant aux aspects contextuels, nous avons observé que les hommes résidant dans des quartiers socialement défavorisés présentaient un risque élevé de CaP, et ce, indépendamment de la défavorisation matérielle. Les résultats d'une étude de la portée (*scoping review*) suggèrent que les relations sociales auraient une influence sur la décision des hommes de subir un test de dépistage du CaP. Plusieurs lacunes dans les connaissances sur le domaine demeurent. Finalement, le fait de vivre sans adultes dans le logement, ou avec d'autres personnes qu'un conjoint, était associé à des comportements néfastes pour la santé.

Ces résultats suggèrent qu'un environnement social pauvre augmenterait le risque de CaP. Des études futures pourront éclaircir les mécanismes sous-jacents. Ces observations inédites mettent en relief des populations vulnérables qui bénéficieraient d'un soutien et suivi accru dans un contexte de santé publique.

Mots-clés : Cancer de la prostate ; Isolement social ; État matrimonial ; Structure familiale ; Quartier ; Régression logistique ; Cas-témoins ; Analyse poolée ; Examen de la portée ; Dépistage

ABSTRACT

Although recent studies have suggested that isolated men have a poorer prostate cancer prognosis, the influence of social isolation on the risk of developing this cancer remains unknown.

The main objective of this thesis was to assess the association between different indicators related to social isolation, both at the familial and contextual levels, and prostate cancer risk. The specific objectives were to:

1. Determine the association between marital status and prostate cancer risk;
2. Study the role of the family structure on prostate cancer risk;
3. Investigate the link between contextual social deprivation and prostate cancer risk;
4. Assess the current state of knowledge regarding social relationships and prostate cancer screening;
5. Estimate the association between living arrangements and different health-related behaviors.

Two main data sources were used: (1) the PRACTICAL international consortium including 12 case-control studies (objective 1), and (2) the PROtEuS study, a population-based case-control study conducted between 2005-2012 in Montreal, Canada (objectives 2-3, 5). The latter includes a range of socio-demographic and personal information collected on 1,931 incident cases and 1,994 population controls randomly selected from the electoral list.

Our results have documented an increased risk of prostate cancer among widowed men compared to those who were married, especially at an advanced stage. Single men had elevated risks of aggressive cancer. Having a daughter was associated with a lower risk of aggressive prostate cancer. In addition, an inverse dose-response relationship was observed between the number of people living recently with the subject and the risk of prostate cancer. In analyses focusing on contextual aspects, we observed that men residing in socially deprived neighborhoods had a higher risk of prostate cancer, independently from material deprivation. Results from a scoping review suggest that social relationships could have an influence on the decision of men to undergo prostate cancer screening. Several knowledge gaps in the field remain. Finally, living without adults in the household, or with adults other than a spouse, was associated with unhealthy behaviors.

Overall, our findings suggest that a poor social environment is associated with an increased risk of prostate cancer. Future studies are needed to better understand the underlying mechanisms. Our novel

observations identify vulnerable populations that could benefit from increased support and medical follow-up and from public health interventions.

Keywords : Prostate cancer; Social isolation; Marital status; Family structure; Neighbourhood; Logistic regression; Case-control; Pooled analysis; Scoping review; Screening

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	II
RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT.....	V
TABLE DES MATIÈRES.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XV
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XVIII
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 CONTEXTE DU DOCTORAT SUR MESURE EN ÉPIDÉMIOLOGIE ET DÉTERMINANTS SOCIAUX DE LA SANTÉ.....	1
1.2 INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	2
1.3 ORGANISATION DE LA THÈSE.....	3
1.4 CANCER DE LA PROSTATE.....	4
1.4.1 <i>Physiopathologie</i>	4
1.4.2 <i>Période de latence</i>	5
1.4.3 <i>Symptomatologie</i>	6
1.4.4 <i>Dépistage</i>	6
1.4.5 <i>Classification</i>	8
1.4.6 <i>Traitement</i>	10
1.4.7 <i>Épidémiologie</i>	10
1.4.8 <i>Facteurs de risque établis</i>	13
1.4.9 <i>Facteurs de risque soupçonnés</i>	14
1.5 ISOLEMENT SOCIAL.....	18
1.5.1 <i>Définition</i>	18
1.5.2 <i>Que savons-nous ? État du problème au Canada</i>	19
1.5.3 <i>Effet de l'isolement social et des relations sociales sur la santé</i>	21
1.5.4 <i>Isolement social et cancer (tous types)</i>	24
1.5.5 <i>Isolement social et cancer de la prostate</i>	28
2 OBJECTIFS.....	32
3 CADRE CONCEPTUEL.....	35
4 MÉTHODE.....	36
4.1 OBJECTIF 1 – LE CONSORTIUM PRACTICAL.....	36
4.1.1 <i>Schéma et population d'étude</i>	36

4.1.2	<i>Accès aux données</i>	37
4.1.3	<i>Recueil des données et variables d'intérêt</i>	41
4.1.4	<i>Analyses statistiques</i>	42
4.2	OBJECTIFS 2, 3, 5 – PROTEUS	46
4.2.1	<i>Schéma d'étude</i>	46
4.2.2	<i>Population d'étude</i>	46
4.2.3	<i>Recueil des données</i>	51
4.2.4	<i>Analyses statistiques</i>	57
4.3	OBJECTIF 4 – EXAMEN DE LA PORTÉE	64
4.3.1	<i>Schéma d'étude</i>	64
4.3.2	<i>Procédures de recherche</i>	64
4.3.3	<i>Sélection des articles</i>	64
4.3.4	<i>Collecte des informations</i>	65
5	PREMIER ARTICLE : “MARITAL STATUS AND PROSTATE CANCER INCIDENCE: A POOLED ANALYSIS OF 12 CASE-CONTROL STUDIES FROM THE PRACTICAL CONSORTIUM”	66
5.1	ABSTRACT	69
5.2	INTRODUCTION	70
5.3	METHODS	71
5.3.1	<i>Study Population</i>	71
5.3.2	<i>Exposure</i>	72
5.3.3	<i>Outcome</i>	72
5.3.4	<i>Covariates</i>	72
5.3.5	<i>Statistical analyses</i>	73
5.4	RESULTS	74
5.4.1	<i>Case-control studies characteristics</i>	74
5.4.2	<i>Study population</i>	74
5.4.3	<i>Pooled analysis of marital status and prostate cancer risk</i>	76
5.4.4	<i>Meta-analysis</i>	80
5.5	DISCUSSION	84
5.6	CONCLUSION	87
5.7	SUPPLEMENTARY MATERIAL	89
5.8	ANALYSES ADDITIONNELLES	110
5.8.1	<i>Ajustement sur le niveau d'éducation</i>	110
5.8.2	<i>Méta-régressions</i>	111

6	DEUXIÈME ARTICLE : “FAMILY STRUCTURE AND LIVING ARRANGEMENTS AS INDICATORS OF SOCIAL ISOLATION AND PROSTATE CANCER RISK”	118
6.1	ABSTRACT	120
6.2	INTRODUCTION.....	121
6.3	METHODS	121
6.3.1	<i>Study population</i>	121
6.3.2	<i>Data collection</i>	122
6.3.3	<i>Statistical analyses</i>	123
6.4	RESULTS.....	124
6.4.1	<i>Study population</i>	124
6.4.2	<i>Marital status and family structure</i>	125
6.4.3	<i>Living arrangements</i>	128
6.4.4	<i>Supplementary analyses</i>	130
6.5	DISCUSSION	130
6.5.1	<i>Comparison with literature</i>	130
6.5.2	<i>Potential mechanisms</i>	132
6.5.3	<i>Strengths and limitations</i>	134
6.5.4	<i>Conclusion</i>	134
6.6	SUPPLEMENTARY MATERIALS.....	136
6.7	ANALYSES ADDITIONNELLES.....	148
6.7.1	<i>Ajustement sur le niveau d’éducation</i>	148
6.7.2	<i>Ajustement sur la position socio-économique de l’emploi</i>	152
7	TROISIÈME ARTICLE : “NEIGHBORHOOD SOCIAL DEPRIVATION AND RISK OF PROSTATE CANCER” ...	156
7.1	ABSTRACT	158
7.2	INTRODUCTION.....	159
7.3	METHODS	160
7.3.1	<i>Study design and population</i>	160
7.3.2	<i>Data collection</i>	160
7.3.3	<i>Statistical analysis</i>	162
7.4	RESULTS.....	164
7.4.1	<i>Study population and linkage to geographic areas</i>	164
7.4.2	<i>Characteristics of the study population</i>	166
7.4.3	<i>Associations between neighborhood social deprivation and prostate cancer</i>	172
7.5	DISCUSSION	177

7.5.1	<i>Literature</i>	177
7.5.2	<i>Mechanisms</i>	178
7.5.3	<i>Strengths and limitations</i>	179
7.5.4	<i>Conclusion</i>	181
7.5.5	<i>Additional information</i>	181
7.6	SUPPLEMENTARY MATERIALS.....	183
7.7	ANALYSES ADDITIONNELLES.....	193
7.7.1	<i>Interaction échelle additive</i>	193
7.7.2	<i>Équations d'estimation généralisées</i>	193
8	QUATRIÈME ARTICLE : “A SCOPING REVIEW OF SOCIAL RELATIONSHIPS AND PROSTATE CANCER SCREENING”	197
8.1	ABSTRACT	199
8.2	INTRODUCTION.....	200
8.3	METHODS	201
8.3.1	<i>Study design</i>	201
8.3.2	<i>Search strategy</i>	201
8.3.3	<i>Eligibility</i>	203
8.3.4	<i>Selection of articles</i>	203
8.3.5	<i>Data extraction</i>	205
8.4	RESULTS.....	205
8.4.1	<i>Study characteristics</i>	205
8.4.2	<i>Social relationships and prostate cancer screening</i>	214
8.5	DISCUSSION	217
8.5.1	<i>Main findings</i>	217
8.5.2	<i>Literature</i>	217
8.5.3	<i>Mechanisms</i>	218
8.5.4	<i>Gaps in knowledge</i>	219
8.5.5	<i>Limitations</i>	219
8.6	CONCLUSION.....	220
8.7	SUPPLEMENTARY MATERIALS.....	222
9	CINQUIÈME ARTICLE : “DOES LIVING WITH OTHER ADULTS INFLUENCE MEN’S HEALTH BEHAVIOR?”	225
9.1	ABSTRACT	226
9.2	INTRODUCTION.....	227
9.3	METHODS	228

9.3.1	<i>Study Population</i>	228
9.3.2	<i>Data collection</i>	229
9.3.3	<i>Exposure variable</i>	229
9.3.4	<i>Dependant variables</i>	229
9.3.5	<i>Statistical analyses</i>	231
9.4	RESULTS.....	231
9.4.1	<i>Characteristics of the study population</i>	231
9.4.2	<i>Living arrangements and health-related factors</i>	233
9.5	DISCUSSION	235
9.5.1	<i>Former evidence</i>	235
9.5.2	<i>Interpretation</i>	236
9.5.3	<i>Methodological Considerations</i>	237
9.6	CONCLUSION.....	238
9.7	SUPPLEMENTARY MATERIALS.....	239
10	DISCUSSION GÉNÉRALE	243
10.1	RAPPEL DES PRINCIPAUX RÉSULTATS ET MISE EN CONTEXTE AVEC LA LITTÉRATURE	243
10.1.1	<i>Association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate, consortium PRACTICAL ..</i>	243
10.1.2	<i>Association entre différents indicateurs de l'isolement social et le risque de cancer de la prostate, étude PROtEuS</i>	244
10.1.3	<i>Association entre la défavorisation sociale du quartier et le risque de cancer de la prostate, étude PROtEuS</i>	245
10.1.4	<i>Examen de la portée des relations sociales et du dépistage du cancer de la prostate</i>	246
10.1.5	<i>Associations entre la composition adulte des ménages et les comportements de santé, étude PROtEuS</i>	247
10.2	MÉCANISMES POTENTIELS	249
10.2.1	<i>Comportements</i>	250
10.2.2	<i>États psychologiques</i>	253
10.2.3	<i>Réponses physiologiques</i>	253
10.3	ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES.....	254
10.3.1	<i>Validité interne</i>	254
10.3.2	<i>Validité externe</i>	257
10.3.3	<i>Autres forces et limites</i>	257
10.4	CONTRIBUTIONS À L'AVANCEMENT DES CONNAISSANCES.....	260
10.5	PERSPECTIVES DE RECHERCHE	262

10.6	CONCLUSION.....	264
11	BIBLIOGRAPHIE.....	266
12	ANNEXE I.....	288
13	ANNEXE II.....	292
14	ANNEXE III.....	300
15	ANNEXE IV.....	309
16	ANNEXE V.....	312
17	ANNEXE VI.....	313
18	ANNEXE VII.....	315
19	ANNEXE VIII.....	317

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION

FIGURE 1-1	TAUX D'INCIDENCE DU CANCER DE LA PROSTATE POUR 100 000 HOMMES, CANADA (HORS QUÉBEC) ENTRE 1984 ET 2021	11
FIGURE 1-2	TAUX DE MORTALITÉ DU CANCER DE LA PROSTATE POUR 100 000 HOMMES, CANADA (HORS QUÉBEC) ENTRE 1984 ET 2021.....	12

CADRE CONCEPTUEL

FIGURE 3-1	CADRE CONCEPTUEL	35
------------	------------------------	----

MÉTHODE

FIGURE 4-2	DIAGRAMME DE FLUX DE LA SÉLECTION DES CAS, PROTEUS, 2005-2012	48
FIGURE 4-3	DIAGRAMME DE FLUX DE LA SÉLECTION DES TÉMOINS, PROTEUS, 2005-2012	49
FIGURE 4-4	RÉPARTITION DES CAS ET DES TÉMOINS AU MOMENT DU RECRUTEMENT (MONTRÉAL, QUÉBEC, CANADA), PROTEUS, 2005-2012	50
FIGURE 4-5	PRINCIPE DE LA JOINTURE SPATIALE.....	56
FIGURE 4-6	STRUCTURE HIÉRARCHIQUE, PROTEUS 2005-2012	59
FIGURE 4-7	PUISSANCE STATISTIQUE ESTIMÉE POUR (A) 1931 CAS ET (B) 436 CAS AGRESSIFS (GLEASON ≥ 8 OU ÉGAL À 7[4 + 3]), SELON DIFFÉRENTES PRÉVALENCES D'EXPOSITION.....	63

PREMIER ARTICLE

FIGURE 5-1	FORESTS PLOT OF STUDIES COMPARING WIDOWED MEN TO THOSE WHO ARE MARRIED OR WITH PARTNER, OVERALL (A) AND ACCORDING TO CANCER GRADE (B) AND STAGE (C)	81
FIGURE 5-2	FOREST PLOTS OF STUDIES COMPARING SEPARATED AND DIVORCED MEN TO THOSE WHO ARE MARRIED OR WITH PARTNER, OVERALL (A) AND ACCORDING TO CANCER GRADE (B) AND STAGE (C)	82
FIGURE 5-3	FORESTS PLOT OF STUDIES COMPARING SINGLE MEN TO THOSE WHO ARE MARRIED OR WITH PARTNER, OVERALL (A) AND ACCORDING TO CANCER GRADE (B) AND STAGE (C)	83

TROISIÈME ARTICLE

FIGURE 7-1	COLLECTION AND GEOCODING OF RESIDENTIAL ADDRESSES. PROTEUS, MONTREAL, CANADA, 2005–2012.....	165
------------	--	-----

QUATRIÈME ARTICLE

FIGURE 8-1	FLOW DIAGRAM OF THE STUDY SELECTION PROCESS, BASED ON THE PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSES EXTENSION FOR SCOPING REVIEWS (PRISMA-ScR) GUIDELINES	204
------------	---	-----

DISCUSSION GÉNÉRALE

FIGURE 10-1	MÉCANISMES SIMPLIFIÉS PAR LESQUELS L'ISOLEMENT SOCIAL PEUT AGIR SUR LE CANCER DE LA PROSTATE	249
-------------	--	-----

ANNEXES

FIGURE 18-1	EXTRAIT DU QUESTIONNAIRE SUR LES CARACTÉRISTIQUES CORPORELLES FAMILIALES, PROTEUS, 2005-2012	315
FIGURE 18-2	EXTRAIT DU QUESTIONNAIRE SUR LES ADRESSES RÉSIDENTIELLES, PROTEUS, 2005-2012	316
FIGURE 19-1	DISTRIBUTION DES SUJETS DE L'ÉTUDE PROTEUS PAR SECTEURS DE DÉNOMBREMENT, 1996.....	317
FIGURE 19-2	DISTRIBUTION DES CAS DE L'ÉTUDE PROTEUS PAR SECTEURS DE DÉNOMBREMENT, 1996.....	318
FIGURE 19-3	DISTRIBUTION DES TÉMOINS DE L'ÉTUDE PROTEUS PAR SECTEURS DE DÉNOMBREMENT, 1996	319
FIGURE 19-4	DISTRIBUTION DES SUJETS DE L'ÉTUDE PROTEUS PAR AIRES DE DIFFUSION, RECRUTEMENT (2006)	320
FIGURE 19-5	DISTRIBUTION DES CAS DE L'ÉTUDE PROTEUS PAR AIRES DE DIFFUSION, RECRUTEMENT (2006).....	321
FIGURE 19-6	DISTRIBUTION DES TÉMOINS DE L'ÉTUDE PROTEUS PAR AIRES DE DIFFUSION, RECRUTEMENT (2006)	322

LISTE DES TABLEAUX

MÉTHODE

TABLEAU 4-1	ÉTUDES CAS-TÉMOINS DE PRACTICAL PARTICIPANTES À L'ARTICLE 1.....	38
-------------	--	----

PREMIER ARTICLE

TABLE 5-1	SELECTED CHARACTERISTICS OF CASES AND CONTROLS, PRACTICAL CONSORTIUM.....	75
TABLE 5-2	POOLED ORs AND 95% CI FOR THE ASSOCIATION BETWEEN MARITAL STATUS AND PROSTATE CANCER RISK OVERALL, AND BY CANCER STAGE AND GRADE, PRACTICAL CONSORTIUM.....	78
TABLE 5-3	POOLED ANALYSIS RESTRICTED TO THE SIX CASE-CONTROL STUDIES HAVING LESS THAN 25% OF MISSING DATA ON MARITAL STATUS. POOLED ORs AND 95% CI FOR THE ASSOCIATION BETWEEN MARITAL STATUS AND PROSTATE CANCER RISK, OVERALL AND BY CANCER STAGE AND GRADE, PRACTICAL CONSORTIUM.....	79
TABLEAU 5-1	RC POOLÉES ET IC A 95 % POUR L'ASSOCIATION ENTRE L'ÉTAT MATRIMONIAL ET LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE, GLOBALEMENT ET PAR STADE ET GRADE DE CANCER, CONSORTIUM PRACTICAL	110
TABLEAU 5-2	META-REGRESSION DES SOURCES POTENTIELLES D'HÉTÉROGÉNÉITÉ POUR L'ASSOCIATION ENTRE L'ÉTAT MATRIMONIAL (SÉPARÉ/DIVORCE, CELIBATAIRE, VEUF ; PAR RAPPORT AUX HOMMES MARIÉS/PARTENAIRE) ET LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE, GLOBALEMENT ET PAR GRADE DU CANCER.	111
TABLEAU 5-3	META-REGRESSION DES SOURCES POTENTIELLES D'HÉTÉROGÉNÉITÉ POUR L'ASSOCIATION ENTRE L'ÉTAT MATRIMONIAL (SÉPARÉ/DIVORCE, CELIBATAIRE, VEUF ; PAR RAPPORT AUX HOMMES MARIÉS/PARTENAIRE) SUR LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE PAR STADE DE LA MALADIE.	115

DEUXIÈME ARTICLE

TABLE 6-1	SELECTED CHARACTERISTICS OF PROSTATE CANCER CASES AND CONTROLS, MONTRÉAL, CANADA, 2005-2012 ...	124
TABLE 6-2	ORs AND 95% CI FOR THE ASSOCIATION BETWEEN FAMILY STRUCTURE AND PROSTATE CANCER RISK, OVERALL AND BY TUMOR AGGRESSIVENESS, MONTRÉAL, CANADA, 2005-2012	126
TABLE 6-3	ORs AND 95% CI FOR THE ASSOCIATION BETWEEN LIVING ARRANGEMENTS AND PROSTATE CANCER RISK, OVERALL AND BY TUMOR AGGRESSIVENESS, MONTRÉAL, CANADA, 2005-2012	129
TABLEAU 6-1	RC ET IC 95 % POUR L'ASSOCIATION ENTRE LA STRUCTURE FAMILIALE ET LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE, GLOBALEMENT ET SELON L'AGRESSIVITÉ TUMORALE, MONTREAL, CANADA, 2005-2012	148
TABLEAU 6-2	RC ET IC 95 % POUR L'ASSOCIATION ENTRE LES CONDITIONS DE VIE ET LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE, GLOBALEMENT ET SELON L'AGRESSIVITÉ TUMORALE, MONTREAL, CANADA, 2005-2012	151
TABLEAU 6-3	RC ET IC 95 % POUR L'ASSOCIATION ENTRE LA STRUCTURE FAMILIALE ET LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE, GLOBALEMENT ET SELON L'AGRESSIVITÉ TUMORALE, MONTREAL, CANADA, 2005-2012	152
TABLEAU 6-4	RC ET IC 95 % POUR L'ASSOCIATION ENTRE LES CONDITIONS DE VIE ET LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE, GLOBALEMENT ET SELON L'AGRESSIVITÉ TUMORALE, MONTREAL, CANADA, 2005-2012	155

TROISIÈME ARTICLE

TABLE 7-1	INDIVIDUAL-LEVEL CHARACTERISTICS OF CASES AND CONTROLS AT RECRUITMENT. PROTEUS, MONTREAL, CANADA, 2005–2012166
TABLE 7-2	SELECTED PERSONAL CHARACTERISTICS OF CONTROLS AND CASES ACCORDING TO THE QUINTILES OF NEIGHBORHOOD SOCIAL DEPRIVATION AROUND THE PERIOD OF RECRUITMENT. PROTEUS, MONTREAL, CANADA, 2005–2012....169
TABLE 7-3	SELECTED CHARACTERISTICS OF THE DISSEMINATION AREAS (DA) ACCORDING TO THE QUINTILES OF NEIGHBORHOOD SOCIAL DEPRIVATION AROUND THE PERIOD OF RECRUITMENT. PROTEUS, MONTREAL, CANADA, 2005–2012....171
TABLE 7-4	ASSOCIATIONS BETWEEN NEIGHBORHOOD SOCIAL DEPRIVATION AND PROSTATE CANCER RISK IN 1996 AND AROUND RECRUITMENT, OVERALL AND BY CANCER AGGRESSIVENESS. PROTEUS, MONTREAL, CANADA, 2005–2012.....173
TABLE 7-5	PATTERNS OF NEIGHBORHOOD SOCIAL DEPRIVATION BETWEEN 1996 AND RECRUITMENT AND PROSTATE CANCER RISK, OVERALL AND BY CANCER AGGRESSIVENESS. PROTEUS, MONTREAL, CANADA, 2005–2012176
TABLEAU 7-1	EQUATIONS D'ESTIMATION GENERALISEES - ASSOCIATIONS ENTRE LA DEFAVORISATION SOCIALE DU QUARTIER ET LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE EN 1996 ET AUTOUR DU RECRUTEMENT, GLOBALEMENT ET PAR AGRESSIVITE DU CANCER. PROTEUS, MONTREAL, CANADA, 2005–2012194
TABLEAU 7-2	EQUATIONS D'ESTIMATION GENERALISEES - PROFILS DE DEFAVORISATION SOCIAL ENTRE 1996 ET LE RECRUTEMENT AVEC LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE, GLOBALEMENT ET PAR AGRESSIVITE DU CANCER. PROTEUS, MONTREAL, CANADA, 2005–2012196

QUATRIÈME ARTICLE

TABLE 8-1	SEARCH TERMS202
TABLE 8-2	CHARACTERISTICS OF THE 19 STUDIES INCLUDED IN THE SCOPING REVIEW207

CINQUIÈME ARTICLE

TABLE 9-1	SELECTED CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION (N = 1,994), MONTREAL, CANADA, 2005–2012232
TABLE 9-2	ASSOCIATION BETWEEN LIVING ARRANGEMENTS AND LIFESTYLE CHARACTERISTICS, N = 1994, MONTRÉAL, CANADA, 2005-2012234
TABLE 9-3	ASSOCIATION BETWEEN LIVING ARRANGEMENTS, NUMBER OF PHYSICIAN VISITS AND PROSTATE CANCER TESTING, N = 1994, MONTRÉAL, CANADA, 2005-2012234
TABLE 9-4	ASSOCIATION BETWEEN LIVING ARRANGEMENTS AND HEALTHY BEHAVIOR SCORE, N = 1994, MONTRÉAL, CANADA, 2005-2012235

ANNEXES

TABLEAU 13-1	ÉTUDES AYANT INVESTIGUÉ LE LIEN ENTRE DIFFÉRENTS INDICATEURS L'ISOLEMENT SOCIAL, AUX RÉSEAUX SOCIAUX, ET LE RISQUE DE CANCER DE LA PROSTATE.292
TABLEAU 15-1	CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS DE L'ÉTUDE PROTEUS ET DES 11 AUTRES ÉTUDES PRACTICAL309
TABLEAU 16-1	HÔPITAUX PARTICIPANTS, PROTEUS, 2005-2012312
TABLEAU 17-1	CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS ET NON PARTICIPANTS, PROTEUS, 2005-2012.....313

TABLEAU 17-2	CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTS ET NON PARTICIPANTS SELON LE STATUT CAS-TÉMOINS, PROTEUS, 2005-2012	314
TABLEAU 19-1	UNITÉS GÉOGRAPHIQUES COMPRENANT ≥ 5 SUJETS DE L'ÉTUDE PROTEUS	323

LISTE DES ABRÉVIATIONS

APS	Antigène prostatique spécifique
CCDP	Classification Canadienne Descriptive des Professions
c.-à-d.	C'est à dire
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
GWAS	<i>Genome-wide association study</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
INRS	Institut national de la recherche scientifique
NAD83	<i>North American 1983 datum</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PLCO	<i>Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian</i>
PRACTICAL	<i>Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome</i>
PROtEuS	<i>Prostate Cancer and Environment Study</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastasis</i>
RC	Rapport de cotes
RR	Risque relatif

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte du doctorat sur mesure en épidémiologie et déterminants sociaux de la santé

Le travail de thèse présenté dans ce document a été réalisé dans le cadre d'un programme doctoral sur mesure, en épidémiologie et déterminants sociaux de la santé. Ce programme unique a pour but de répondre à des besoins spécifiques de formation. En alliant les deux principales dimensions du projet de recherche, réaliser ce programme a permis non seulement d'approfondir mes connaissances en méthodologie épidémiologique, mais également d'acquérir une formation supplémentaire dans le domaine de la sociologie de la santé et en particulier des déterminants sociaux de la santé, nécessaire à la compréhension du rôle joué par l'environnement social dans le risque de cancer de la prostate. Pour cela, deux cours portant sur les sujets d'actualité en épidémiologie, donnés au Centre Armand Frappier Santé Biotechnologie de l'INRS, ont été complétés et validés. J'ai pu également assister à un cours sur la sociologie de la santé à l'Université McGill. Deux cours ayant comme sujet les systèmes d'information géographique ont été suivis en complément au Centre Urbanisation Culture Société de l'INRS, l'étude de ces systèmes constituant en effet un appui méthodologique important pour ce projet. Les autres activités qui ont été réalisées pendant la période doctorale sont détaillées en ANNEXE I.

1.2 Introduction générale

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes au Canada, et la troisième cause de décès par cancer (Société canadienne du cancer, 2021). Malgré sa survie favorable, il existe une morbidité importante associée à cette maladie et à son traitement, avec des effets secondaires durables altérant gravement la qualité de vie physique et psychologique des individus (Jarzemski *et al.*, 2019; Mohamad Al-Ali *et al.*, 2017; Moore, 1999). Le fardeau associé aux diagnostics de cancer de la prostate souligne la nécessité de trouver des moyens de prévenir cette maladie, en premier lieu par l'identification de facteurs de risque modifiables. En dépit des recherches intensives réalisées jusqu'à ce jour, notre compréhension de l'étiologie de la maladie demeure limitée, réduisant grandement les possibilités de prévention efficaces contre ce cancer. Les seuls facteurs de risque clairement identifiés, dont aucun n'est modifiable, sont l'âge, l'histoire familiale de cancer de la prostate, et l'ascendance ethnique Sub-Saharienne (Thun *et al.*, 2017). Les importantes variations géographiques de l'incidence de cette maladie, observées tant au niveau international, national que local (Klassen & Platz, 2006), ainsi que les études réalisées chez les populations migrantes (Lee *et al.*, 2007; Loeb *et al.*, 2013) suggèrent cependant que des facteurs exogènes, tels que des facteurs environnementaux ou de style de vie, joueraient un rôle étiologique important. Les facteurs suspectés incluent l'obésité, l'inactivité physique, l'alcool ou encore certains aliments (World Cancer Research Fund International & American Institute to Cancer Research, 2018).

Les études portant sur le cancer de la prostate doivent toutefois considérer des facteurs allant au-delà des aspects purement biologiques, tant ceux qui sont modifiables, qui peuvent faire l'objet de prévention, ainsi que les facteurs non-modifiables. En effet, identifier des facteurs de risque sociaux non-modifiables semble essentielle, d'une part pour permettre l'identification des circonstances sous-jacentes affectant les comportements et modes de vie, et d'autre part pour permettre d'améliorer notre compréhension de l'étiologie de la maladie. L'étude de facteurs sociaux pourraient ainsi permettre l'identification de population vulnérable en matière de cancer de la prostate, population qui serait susceptible de bénéficier d'interventions ciblées, telles qu'un suivi médical accru.

L'isolement social jouerait un rôle important dans la santé. Il a été associé à une augmentation de risque de nombreuses maladies, tel que les maladies cardiovasculaires, et les troubles psychologiques (Beutel *et al.*, 2017; Kuiper *et al.*, 2015; Valtorta *et al.*, 2016). Par ailleurs, des études récentes ont montré que les personnes isolées ou ayant des liens sociaux limités, en particulier familiaux, ont un plus grand risque de cancer du sein et du cancer colorectal (Elovainio *et al.*, 2021; Ikeda *et al.*, 2013), ainsi qu'une survie de ces

cancers plus faible (Fleisch Marcus *et al.*, 2017). L'isolement social influencerait également sur le pronostic du cancer de la prostate (Elovainio *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2020). Cependant, et malgré le fait que les relations sociales influencent le pronostic et la mortalité de plusieurs cancers, dont le cancer de la prostate, et peuvent également être liées à l'incidence de certains cancers, une lacune importante dans les connaissances actuelles existe sur leur rôle potentiel dans le développement du cancer de la prostate. En raison de son influence sur les comportements liés à la santé (Kobayashi & Steptoe, 2018; Shankar *et al.*, 2011), l'environnement social devrait en effet avoir un impact sur l'ensemble du spectre du cancer de la prostate, y compris sur son incidence. L'environnement social familial devrait particulièrement jouer un rôle important, compte tenu de l'importance de l'histoire familiale dans l'étiologie de la maladie (Thun *et al.*, 2017).

Pour aborder cette nouvelle voie de recherche, nous sommes allés dans cette thèse au-delà des questions de recherche traditionnelles. Nous nous sommes intéressés à de nombreux indicateurs de l'environnement social qui n'ont encore jamais été explorés en lien avec le cancer de la prostate, tels que la structure familiale ou la défavorisation sociale contextuelle. Ainsi, des facteurs aussi bien individuels que contextuels qui reflètent l'environnement social proximal et à plus grande échelle ont été étudiés. Ce travail s'est aussi intéressé à décrire les caractéristiques et habitudes de vies des individus selon leur cadre de vie social, afin de fournir des pistes de compréhension des mécanismes sous-jacents qui pourront faire l'objet d'études futures.

1.3 Organisation de la thèse

Cette thèse se compose de dix chapitres. Le premier offre un aperçu de l'état des connaissances actuelles concernant l'histoire naturelle, l'épidémiologie et les facteurs de risque du cancer de la prostate, ainsi qu'une revue de la littérature portant sur l'environnement social et l'impact de l'isolement sur la santé des populations. Les objectifs de la recherche et le cadre conceptuel sont introduits dans un deuxième et troisième chapitre.

Le quatrième chapitre se concentre sur la méthodologie utilisée dans le cadre de cette thèse, avec notamment une description des sources de données utilisées, ainsi que des principales analyses statistiques effectuées. Les résultats sont eux présentés à travers quatre articles publiés ou soumis dans des revues scientifiques et un article en préparation, correspondant aux chapitres cinq à neuf et décomposés comme suit :

- Chapitre 5 - **Article 1** : Le premier article intitulé « *Marital status and prostate cancer incidence: a pooled analysis of 12 case-control studies from the PRACTICAL Consortium* » est une analyse poolée de 12 études cas-témoins provenant du consortium international PRACTICAL et qui porte sur l'association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate.
- Chapitre 6 - **Article 2** : Le deuxième article, « *Family structure and living arrangements as indicators of social isolation and prostate cancer risk* », décrit l'association entre la structure familiale, les conditions de vie et le risque de cancer de la prostate.
- Chapitre 7 - **Article 3** : Le troisième article intitulé « *Neighborhood social deprivation and risk of prostate cancer* », porte sur l'effet de la défavorisation sociale mesurée au niveau du quartier sur le risque de cancer de la prostate.
- Chapitre 8 - **Article 4** : Le quatrième article, « *A scoping review of social relationships and prostate cancer screening* », est un examen de la portée ayant pour but de faire une revue de la littérature concernant l'association entre les relations sociales et le dépistage du cancer de la prostate dans la littérature épidémiologique et de mettre en évidence les lacunes dans les connaissances.
- Chapitre 9 - **Article 5** : Le dernier article intitulé « *Does living with other adults influence men's health behavior?* », se concentre sur les associations entre la composition des ménages et différents comportements liés à la santé.

Le dixième et dernier chapitre, comprend entre autres, la discussion générale des résultats observés, des mécanismes sous-jacents possibles et des limites et forces des études. Une mise en exergue de la contribution de la thèse à l'avancement des connaissances est également réalisée. Une conclusion générale vient clore cette thèse, accompagnée des perspectives futures de recherche.

1.4 Cancer de la prostate

1.4.1 Physiopathologie

La prostate est une glande exocrine musculo-fibro-glandulaire, appartenant à l'appareil urinaire et reproducteur de l'homme. Au carrefour des voies urinaires et séminales, elle se situe dans la cavité pelvienne, en avant du rectum et juste au-dessous de la vessie (Netter *et al.*, 2019; Standring, 2020). Elle est traversée par la partie supérieure du canal de l'urètre, appelée urètre prostatique, et sa taille change tout au long de la vie. Chez le jeune adulte, elle mesure environ 4 cm de largeur et 3 cm de hauteur, taille qui reste stable jusqu'à la moitié de la vie, puis qui augmente de volume vers la fin de la quarantaine.

Il s'agit d'une glande hormonodépendante, son fonctionnement étant dépendant de la stimulation par la testostérone. Son rôle principal est de participer à l'élaboration du liquide séminal. Plus spécifiquement, elle fournit du liquide prostatique riche en enzymes, ainsi que des protéines et minéraux (Barrett *et al.*, 2010; Standring, 2020). Ce liquide va être éjecté par la prostate dans les canaux jusque dans l'urètre et mélangé aux spermatozoïdes et autres constituant du liquide séminal pour former le sperme.

Parfois, une anomalie au niveau des cellules constituant la prostate survient, provoquant la prolifération et la croissance incontrôlée de cellules anormales. Ces modifications peuvent entraîner des affections bénignes, tel que l'hyperplasie bénigne de la prostate, également appelée adénome de la prostate. Dans d'autres cas, ces changements peuvent causer un cancer de la prostate (Ramon & Denis, 2007).

Au total, 95 % des cancers de la prostate correspondent à des adénocarcinomes, c'est-à-dire à des cancers qui se développent à partir des cellules glandulaires. Le plus souvent, les adénocarcinomes surviennent dans la zone périphérique, mais dans environ 15 % des cas, ils se développent dans la zone transitionnelle et dans 5 % des cas, dans la zone centrale de la prostate. Les autres types de cancer de la prostate, plus rares, comprennent le carcinome urothélial (ou carcinome transitionnel), le sarcome et le carcinome à petites cellules, les tumeurs carcinoïdes, et le carcinome épidermoïde (Staerman *et al.*, 2000).

1.4.2 Période de latence

En médecine, le temps de latence désigne le délai qui s'écoule entre l'initiation d'une maladie et sa détection. Dans le cadre du cancer de la prostate, cette détection se fait principalement grâce au dépistage, ou par l'apparition de symptômes cliniques. Étant une tumeur à croissance lente, le cancer de la prostate est considéré comme ayant une longue période de latence. Malheureusement, il existe très peu d'études qui se sont penchées sur la période de latence de ce cancer, puisqu'il s'agit d'une mesure difficilement évaluable. Une des rares et plus récentes, est l'étude de Salinas *et al.* (Salinas *et al.*, 2014), qui fournit des estimations de temps de latence moyen selon l'âge et l'année de diagnostic dans la population américaine, selon les modèles statistiques développés par le *Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* du *National Cancer Institute*. Il a ainsi été estimé que dans cette population, par ailleurs similaire à celle investiguée dans cette thèse en termes de géographie et d'incidence du cancer de la prostate, la période de latence pour ce cancer pourrait atteindre près d'une décennie chez les hommes âgés de 70 ans et plus, tandis qu'elle serait fortement réduite chez les hommes plus jeunes, jusqu'à une moyenne de deux ans ou moins chez ceux diagnostiqués avant l'âge de 50 ans. Le

fait que le temps de latence de ce cancer chez les hommes jeunes soit plus court pourrait suggérer que des tumeurs à croissance rapide surviennent plus fréquemment dans le cadre de cancer précoce.

1.4.3 Symptomatology

Progressant lentement sur plusieurs années, le cancer de la prostate est habituellement asymptomatique, et ce, tant que la maladie n'atteint pas un stade avancé (Société canadienne du cancer, 2016). Pour certains, il se développe si lentement qu'il restera latent, ne causera jamais de symptômes, ne nécessitera aucun traitement et ne raccourcira pas leur espérance de vie. Cependant, lorsque la tumeur croît jusqu'à comprimer l'urètre et obstruer l'évacuation vésicale, des symptômes similaires à ceux de l'hyperplasie bénigne de la prostate peuvent apparaître (American Cancer Society, 2019). Ces symptômes incluent une difficulté à la miction, une retenue mictionnelle, et une envie impérieuse d'uriner avec impression d'une évacuation incomplète. Une hématurie et un dysfonctionnement érectile peuvent également apparaître en addition des signes d'obstruction de l'évacuation vésicale. Dans les formes les plus avancées, le cancer peut se propager jusqu'à atteindre d'autres zones du corps, le plus souvent les os du bassin, des côtes et des vertèbres, engendrant des douleurs osseuses localisées. Enfin, dans de rares cas, le cancer de la prostate peut causer un syndrome paranéoplasique (Société canadienne du cancer, 2016). Ce syndrome se manifeste entre autres, par de l'hypertension, une fatigue importante, une perte d'appétit et de poids.

1.4.4 Dépistage

Dans la plupart des cas asymptomatiques, le cancer de la prostate est dépisté le plus souvent lors d'un examen rectal digital ou grâce à un test de l'antigène prostatique spécifique (APS).

L'examen rectal digital est un examen pratiqué par le médecin, qui consiste à palper la prostate afin d'en examiner la forme et la taille. C'est un examen indolore mais qui peut toutefois susciter inconfort auprès des patients, et faire l'objet de tabous sociaux-culturels (Lee *et al.*, 2011; Romero *et al.*, 2008).

Le test de l'APS quant à lui consiste en une analyse sanguine mesurant le taux d'APS sérique (Ramon & Denis, 2007). L'APS est une protéine sécrétée par les cellules de la prostate qui constitue l'un des composants du liquide séminal et dont une partie peut également être retrouvée dans la circulation sanguine. En temps normal, l'APS est présent dans le sang en quantité infime. *A contrario*, un taux élevé d'APS peut être un indicateur de la présence d'un cancer de la prostate, mais également d'autres affections, tel qu'une hypertrophie bénigne de la prostate, une prostatite, ou une infection urinaire. Il n'est

donc pas spécifique au cancer de la prostate. C'est pourquoi, ce test est parfois accompagné d'un examen rectal digital pour le dépistage précoce du cancer de la prostate.

Au Canada, le test de l'APS a été introduit en 1993 et sa popularité n'a fait qu'augmenter jusqu'au début des années 2000. Un pic d'utilisation a été observé en 2001, suite à la publicité faite autour du diagnostic de cancer de la prostate à un stade précoce d'Allan Rock. Alors ministre canadien de la Santé, il a participé à plusieurs entrevues dans lesquelles celui-ci attribuait au test de l'APS le mérite d'avoir résulté en une détection à un stade précoce de son cancer et de lui avoir sauvé la vie (Fradet *et al.*, 2009). Puis, les taux de dépistage ont largement diminué dans la population après que des changements aient été apportés dans les recommandations de santé publique (LeBlanc *et al.*, 2019). L'*U.S. Preventive Services Task Force* a notamment déconseillé l'utilisation de ce test de dépistage pour les hommes âgés de plus de 75 ans en 2008, puis en 2011, a recommandé contre le dépistage chez les hommes asymptomatiques de tout âge (Moyer, 2012). La Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (*Canadian Task Force*) a suivi ces dernières recommandations en 2014 (Bell *et al.*, 2014).

Ces changements de directives font suite à la publication des résultats des essais cliniques internationaux mesurant l'impact du dépistage du cancer de la prostate sur la mortalité. Dans un essai clinique mené par sept centres européens (Schröder *et al.*, 2009), le dépistage de l'APS a été associé à une réduction de 20 % du taux de décès par cancer de la prostate chez les hommes âgés de 55 à 69 ans (rapport de taux = 0.80 ; Intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) = 0.65-0.98) tandis que la même année, un grand essai clinique randomisé conduit aux États-Unis a conclu quant à l'absence d'efficacité de ces tests dans la réduction de la mortalité spécifique (Andriole *et al.*, 2009). Quelques années plus tard, l'étude *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening trial* réalisée sur près de 75 000 sujets a conclu qu'il n'existait aucune preuve d'une réduction de la mortalité liée au dépistage annuel pour le cancer de la prostate (Andriole *et al.*, 2012).

Ainsi, n'ayant apporté aucun élément sur le bénéfice potentiel de la pratique du dépistage, ces résultats ont conduit à un débat sur sa rentabilité ainsi que sur le potentiel préjudice lié aux problèmes de surdiagnostic et de surtraitement. Des estimations effectuées sur ces grands essais randomisés suggèrent que 20 à 50 % des hommes diagnostiqués avec un cancer de la prostate à la suite d'un dépistage pourraient être surdiagnostiqués (Etzioni *et al.*, 2002; Fenton *et al.*, 2018). Ce risque de surdiagnostic semble par ailleurs augmenter avec l'âge (Pashayan *et al.*, 2009) et avec le statut socio-économique (Loeb *et al.*, 2014), les hommes ayant un statut socio-économique élevé étant plus susceptibles de subir un dépistage que ceux ayant un faible statut socio-économique (Kilpeläinen *et al.*, 2016; Rundle *et al.*, 2013). Puisqu'ils sont

suivis étroitement dans le système médical, les hommes présentant des comorbidités seraient également plus sujets au surdiagnostic que les autres (Gulati *et al.*, 2019).

Différents groupes d'experts dont l'*American Cancer Society* ont fini par conclure que le dépistage ne devrait pas être envisagé pour toute la population, mais plutôt pour des groupes spécifiques, en fonction de leur niveau de risque lié à l'âge, l'ascendance ethnique et les antécédents familiaux de maladie (Smith *et al.*, 2018). Le choix de subir un dépistage du cancer de la prostate ou non doit, en conséquence, être une décision médicale partagée entre le patient et son médecin, qui prend en compte la balance-bénéfice risque de cet acte, et qui tient compte des valeurs, croyances et préférences du patient.

1.4.5 Classification

Grade

Le grade d'un cancer permet de déterminer, suite à un examen anatomopathologique d'un échantillon de tumeur, le degré de différenciation des cellules cancéreuses comparativement aux cellules normales, ainsi que leurs modèles de croissance (Cancer Research UK, 2020). Il permet aux cliniciens de déterminer le degré d'évolution et d'agressivité de la maladie, d'établir un pronostic et d'adapter le traitement en conséquence.

Pour le cancer de la prostate, le système de classification histologique le plus couramment employé est la classification de Gleason, mise au point dans les années 1960 par le Dr Donald F. Gleason (Gleason & Mellinger, 1974). Assigné par un pathologiste, le score de Gleason se base sur la comparaison des tissus extraits lors d'une biopsie de la prostate ou d'une prostatectomie, à un tissu normal. Un score, d'une échelle de 1 à 5, est alors établi par le pathologiste pour les deux types de cellules cancéreuses les plus fréquentes dans le tissu prélevé. Un score équivalent à 1 décrit un tissu bien différencié, se rapprochant d'un tissu normal, tandis qu'un score de 5 est caractérisé par une complète déstructuration du tissu, et la présence d'amas de cellules tumorales. Le grade de Gleason, allant usuellement de 6 à 10, est obtenu par l'addition des scores obtenus pour les deux types de cellules cancéreuses. Plus le grade est élevé, plus le degré d'agressivité de la maladie est important, et le pronostic du patient défavorable. Par ailleurs, des études récentes ont montré que le grade d'un cancer de la prostate est établi de façon précoce au cours de la pathogénèse tumorale (VanderWeele *et al.*, 2014), suggérant que les cancers agressifs (ayant donc un grade élevé) pourraient avoir une étiologie et des facteurs de risque différents de ceux des cancers

non-agressifs (Demoury *et al.*, 2016; World Cancer Research Fund International & American Institute to Cancer Research, 2018).

Ainsi, les tumeurs sont traditionnellement catégorisées en deux groupes : le groupe dit « de bas-grade » ou non-agressif qui correspond aux tumeurs ayant un score de Gleason inférieur ou égal à 7 avec un grade primaire de 3 et un grade secondaire de 4 (7 [3+4]), tandis que le groupe « de haut-grade » ou agressif, identifie les tumeurs ayant un score supérieur à 7 ou égal à 7 [4+3] (Chan *et al.*, 2000; Wright *et al.*, 2009). Néanmoins, dans le but premier de faciliter la comparaison des résultats entre différentes études, et en cas d'absence d'informations concernant les grades primaires et secondaires, des chercheurs ont récemment recommandé l'utilisation d'un score de Gleason supérieur ou égal à 8 pour définir un cancer de la prostate agressif (Hurwitz *et al.*, 2021).

Stade

Parallèlement au grade, le stade peut également être utilisé pour classier un cancer de la prostate. Il s'agit d'un indicateur de la propagation de la maladie à travers le corps et permet donc de déterminer le niveau d'envahissement de la tumeur, le nombre de ganglions atteints et la présence de métastases (American Cancer Society, 2022).

Le système de stadification le plus employé, qui correspond à la classification standard international, est le système TNM (*Tumor, Nodes, Metastasis*), utilisé notamment par l'*American Joint Committee on Cancer* (Amin *et al.*, 2018). Le T décrit la proportion de la prostate atteinte par la tumeur et l'envahissement des tissus environnants. Le N détaille la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques voisins, tandis que le M décrit la propagation du cancer à des parties du corps éloignées de la tumeur, via le sang ou le système lymphatique, et donc la présence de métastases.

Le programme *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) du *National Cancer Institute* quant à lui n'utilise pas le système de classification TNM mais regroupe les cancers en 3 catégories : localisé, régional ou distant (Ruhl *et al.*, 2018). Le stade localisé décrit un cancer confiné à la prostate, le stade régional correspond à un cancer qui s'est propagé à l'extérieur de la prostate jusqu'aux ganglions lymphatiques voisins tandis que pour le stade distant, le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps. D'après le *National Cancer Institute*, environ 74 % des patients atteints d'un cancer de la prostate sont diagnostiqués à un stade local, 13 % à un stade régional, et 7 % à un stade distant.

1.4.6 Traitement

Après prise en compte du stade et du grade de la maladie, ainsi que de l'état général et des préférences des patients, les cliniciens élaborent un traitement adapté. Les traitements les plus couramment utilisés pour le cancer de la prostate incluent la prostatectomie (ablation chirurgicale de la prostate et des tissus voisins), la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Une surveillance active peut également être proposée pour des patients ayant un cancer asymptomatique non agressif pour lequel le risque d'évolution est faible, et ce dans le but d'éviter les effets secondaires lourds dus aux traitements (Litwin & Tan, 2017). Cette surveillance active se caractérise par un suivi régulier du taux d'APS sanguin ainsi que de touchers rectaux, et éventuellement de biopsies de la prostate.

1.4.7 Épidémiologie

Dans le monde

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes dans le monde, derrière le cancer du poumon (Bray *et al.*, 2018). En 2020, le nombre de nouveaux cas était estimé à 1 414 259, ce qui équivaldrait à 14 % des diagnostics de cancer chez les hommes. D'importantes fluctuations géographiques sont toutefois observées au niveau international, avec parfois un taux d'incidence variant d'un facteur 5. En 2020, le taux normalisé selon l'âge était le plus élevé en Amérique du nord et en Océanie, avec respectivement 73 et 70 cas diagnostiqués en moyenne pour 100 000 personnes. Au contraire, les taux les plus faibles étaient observés en Afrique (30 cas pour 100 000) et plus particulièrement en Asie (14 cas pour 100 000). La raison de ces différences n'est pas tout à fait claire, mais une partie des variations mondiales pourrait être attribuée aux différences dans les pratiques de dépistage et de diagnostic.

Depuis le début des années 80, les taux d'incidence du cancer de la prostate affichent une tendance à la hausse plus ou moins marquée selon les pays, à l'exception faite des Etats-Unis, du Canada, de l'Autriche et de la France, où une diminution des taux a pu être observée ces dernières années (Zhou *et al.*, 2016).

Concernant la mortalité par cancer de la prostate, c'est dans les Caraïbes et en Afrique centrale que les taux normalisés selon l'âge étaient les plus élevés en 2020 (28 et 25 décès pour 100 000 personnes, respectivement). Les taux les plus faibles étaient observés en Amérique du nord et en Asie (8 et 4 décès pour 100 000 personnes, respectivement).

Au Canada

Au Canada, l'incidence de ce cancer a subi une nette augmentation, d'environ 6,3 % entre 1984 et 1993 (Figure 1-1). Après avoir atteint un pic en 2001, elle a considérablement diminué jusqu'à aujourd'hui (Société canadienne du cancer, 2021). Cette variation temporelle de l'incidence de la maladie est largement attribuable aux évolutions des pratiques de détection de ce cancer, et aux schémas d'utilisation du test de dépistage de l'APS. Aujourd'hui, son incidence a été estimée à 118 cas pour 100 000 personnes, soit un nombre de nouveaux cas équivalent à 24 000 en 2021 (Société canadienne du cancer, 2021). Cela représente près de 20 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez les hommes, ce qui classe le cancer de la prostate au premier rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans ce pays.

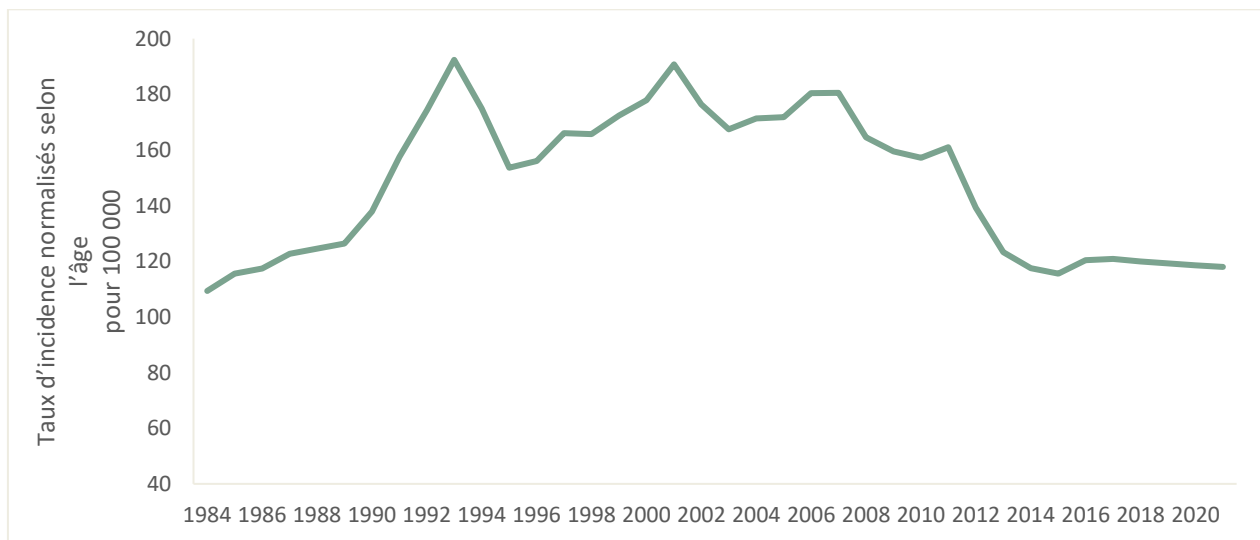


Figure 1-1 Taux d'incidence du cancer de la prostate pour 100 000 hommes, Canada (Hors Québec) entre 1984 et 2021
Adapté des données Statistique Canada.

Depuis le milieu des années 1990, le taux de mortalité par cancer de la prostate au Canada est également en constante diminution (Figure 1-2) (Société canadienne du cancer, 2021). Cette baisse reflète probablement l'amélioration des traitements, notamment l'hormonothérapie, pour les patients à un stade précoce ou avancé de la maladie. En 2021, Statistique Canada estimait à 4 500 le nombre de canadiens décédés des suites d'un cancer de la prostate, ce qui représente 10 % de tous les décès par cancer dans ce pays. Le cancer de la prostate se classe ainsi au troisième rang des causes de décès par cancer, après le cancer du poumon et le cancer colorectal.

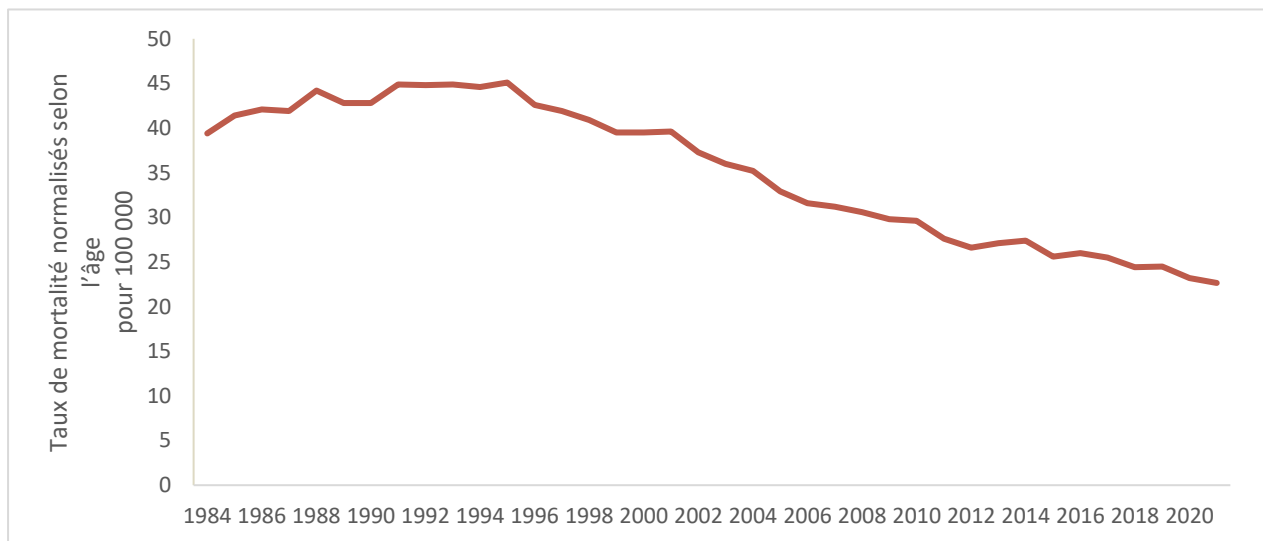


Figure 1-2 Taux de mortalité du cancer de la prostate pour 100 000 hommes, Canada (Hors Québec) entre 1984 et 2021
Adapté des données Statistique Canada.

Pour ce qui est de la survie des patients atteints de cette maladie, celle-ci est globalement élevée, avec une survie nette après 5 ans estimée à 91 % en 2021. À titre de comparaison, elle a été estimée à 19 % pour le cancer du poumon chez les hommes (Société canadienne du cancer, 2021).

Cependant, et bien que la survie du cancer de la prostate soit globalement favorable, il existe une morbidité significative associée à ce cancer et à son traitement et ce, malgré l'amélioration des conditions de prise en charge thérapeutique de ces dernières années. Par exemple, les effets secondaires résultant de la prostatectomie, qui est l'intervention chirurgicale couramment pratiquée pour traiter le cancer de type localisé, nuisent gravement à la qualité de vie des patients. Ces effets incluent notamment la dysfonction érectile, la stérilité, l'incontinence urinaire, le dysfonctionnement intestinal ainsi que des effets psychologiques tels que l'anxiété ou encore la dépression (Jarzemski *et al.*, 2019; Mohamad Al-Ali *et al.*, 2017; Moore, 1999). De plus, le diagnostic lui-même, même lorsqu'il n'est pas suivi d'un traitement

actif, représente une source d'inquiétude importante. C'est pourquoi la prévention primaire représente une voie privilégiée que ce soit pour les cancers agressifs ou non.

1.4.8 Facteurs de risque établis

Malgré le fardeau important de morbidité causé par le cancer de la prostate, son étiologie reste mal comprise. Les seuls facteurs de risque clairement établis jusqu'ici comprennent l'âge avancé, l'ascendance ethnique et les antécédents familiaux de la maladie, ces derniers pouvant refléter à la fois des phénomènes héréditaires ou des différences dans les modes de vie et les facteurs environnementaux. Ces facteurs ont été classifiés comme étant des « facteurs établis » du cancer de la prostate sur la base d'un consensus par de nombreux chercheurs du domaine (Thun *et al.*, 2017). Ce niveau d'évidence se base sur des critères semblables à ceux utilisés par de nombreux organismes, tels que le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC), pour classifier des agents cancérogènes (IARC Monographs Vol 124 group, 2019). Ce sont des facteurs qui ont été associés au cancer de la prostate dans de nombreuses études, dans lesquelles les biais méthodologiques importants ont été exclus, et ce sont des facteurs dont les mécanismes biologiques ont pu être décrits.

Âge

L'âge est le principal facteur de risque qui a été identifié jusqu'à présent pour le cancer de la prostate (Thun *et al.*, 2017). Ce dernier ne survient que très rarement chez les hommes jeunes adultes. En effet, près de 98 % des diagnostics sont observés chez les hommes de plus de 50 ans. Après cet âge, l'incidence augmente de façon exponentielle pour atteindre un pic chez les hommes âgés de 70 à 79 ans.

Ascendance ethnique

L'ascendance ethnique est un autre facteur de risque établi pour le cancer de la prostate (Thun *et al.*, 2017). Il apparaît que les hommes d'ascendance africaine, en particulier sub-saharienne ont un risque plus élevé de cancer de la prostate que les hommes caucasiens. Les hommes d'ascendance asiatique présentent en revanche un risque plus faible. Aux États-Unis par exemple, le taux d'incidence ajusté sur l'âge du cancer de la prostate chez les hommes d'origine caucasienne était estimée à 93,9 cas pour 100 000 personnes en 2016, tandis que les natifs asiatiques présentaient un taux de 52,4 cas pour 100 000 personnes (Rawla, 2019). Le taux d'incidence observé chez les hommes afro-américains était en revanche

beaucoup plus élevé, avec 157,6 cas pour 100 000 personnes. Des tendances similaires étaient observées en ce qui concerne les taux de mortalité.

La raison de ces différences n'est pas encore clairement définie. Des facteurs environnementaux, sociaux ou biologiques liés à l'ascendance ethnique pourraient être impliqués (Thun *et al.*, 2017).

Histoire familiale

Le fait d'avoir des antécédents familiaux de cancer de la prostate a également été associé au risque de cancer de la prostate (Thun *et al.*, 2017). Ce risque est d'autant plus élevé si le parent atteint d'un cancer de la prostate est un parent au premier ou deuxième degré, particulièrement un père ou un frère.

En effet, les hommes dont le père ou le frère auraient été diagnostiqués avec un cancer de la prostate seraient deux à trois fois plus susceptibles de développer la maladie que les hommes n'ayant aucun parent atteint. Par ailleurs, plus le nombre de parents touchés par cette maladie est élevé, plus le risque de cancer de la prostate augmente. Les hommes ayant deux parents ou plus au premier degré qui ont été diagnostiqués avec un cancer de la prostate auraient trois à cinq fois plus de risque de développer eux-mêmes ce cancer (Schottenfeld & Fraumeni, 2006; Steinberg *et al.*, 1990).

Il convient de noter qu'une partie du risque attribuée à l'histoire familiale serait héréditaire. Récemment, une méta-analyse d'études d'associations pangénomiques (*Genome-wide association study*, GWAS) a permis d'identifier environ 270 variants génétiques associés au cancer de la prostate (Conti *et al.*, 2021). Les auteurs estiment que plus d'un tiers du risque familial serait ainsi expliqué par des facteurs génétiques.

1.4.9 Facteurs de risque soupçonnés

Nous avons décrit dans les paragraphes précédents les seuls trois facteurs de risque qui ont pu être associés de façon établie au cancer de la prostate. Or, les variations géographiques de l'incidence de cette maladie, observées tant au niveau international que local, et ne pouvant pas être entièrement expliquées par des différences dans les pratiques de dépistage, suggèrent que son développement n'est pas strictement sous influence génétique et que des facteurs exogènes joueraient également un rôle étiologique important (Klassen & Platz, 2006). Ce fait est également soutenu par des études effectuées sur les populations migrantes qui montrent que ces dernières ont tendance à acquérir l'incidence du cancer de la prostate de leurs pays d'accueil (Lee *et al.*, 2007; Loeb *et al.*, 2013). Les facteurs exogènes qui ont été suspectés d'être associés au cancer de la prostate incluent des facteurs environnementaux, socio-

économiques ou de style de vie. Plusieurs d'entre-deux sont décrits ci-après. Ils sont dits « soupçonnés » car ce sont des facteurs qui ont été associés au cancer de la prostate dans plusieurs études, mais dont le niveau de preuve n'est pas suffisant pour conclure à un lien causal, soit par manque de cohérence dans la littérature et/ou parce qu'il n'existe aucune certitude concernant les mécanismes biologiques impliqués.

Obésité

L'obésité fait partie des facteurs de risque suspectés du cancer de la prostate. Le fond mondial de recherche contre le cancer a conclu quant à un niveau de preuve « probable » pour ce qui concerne une association entre une plus grande masse grasseuse corporelle, mesurée par l'indice de masse corporelle, le tour de taille et le rapport taille-hanches, et le risque de cancer de la prostate au stade avancé (World Cancer Research Fund International & American Institute to Cancer Research, 2014). Cependant, les preuves ne sont pas suffisantes pour conclure sur les stades non avancés de cancer. Les critères de jugement du panel d'expert du Fond mondial de recherche contre le cancer peuvent être retrouvés ici (World Cancer Research Fund International, 2018). Ils se basent sur le nombre et le type d'études différentes ayant observé une association, la qualité de celles-ci, l'existence d'une relation dose-réponse et les preuves de mécanismes biologiques plausibles à des niveaux d'exposition typiques.

Les mécanismes proposés pour expliquer l'association entre l'obésité et le cancer de la prostate impliquent diverses voies hormonales pouvant favoriser la croissance de cellules cancéreuses hormono-dépendantes, la diminution des niveaux d'hormones stéroïdiennes et un état inflammatoire chronique (Allott *et al.*, 2013).

Activité physique

Les études épidémiologiques antérieures qui ont tenté d'évaluer l'effet de l'activité physique suggèrent, dans l'ensemble, qu'une pratique régulière d'une activité physique pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis du cancer de la prostate (Shephard, 2017). Globalement, l'effet constaté serait plus prononcé pour l'activité physique professionnelle que récréative, possiblement car l'activité professionnelle a été évaluée avec plus de précision dans le passé (Benke *et al.*, 2018).

L'activité physique agirait sur le cancer de la prostate via une diminution de la masse adipeuse, l'amélioration de l'efficacité du système immunitaire et la réduction des niveaux de testostérone (Friedenreich & Thune, 2001).

Consommation d'alcool

Bien que le CIRC ait conclu que les preuves d'un lien causal entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de la prostate étaient insuffisantes, plusieurs études tendent quand même à montrer que la consommation d'alcool pourrait augmenter le risque de développer ce cancer (International Agency for Research on Cancer, 2012). Une étude réalisée sur des hommes montréalais a notamment suggéré que des niveaux élevés de consommation d'alcool au cours de la vie, en particulier de bière, augmenteraient le risque de cancer de type agressif (Demoury *et al.*, 2016).

Les mécanismes sous-jacents d'une telle association ne sont pas bien connus, mais pourraient impliquer plusieurs composés cancérigènes contenus dans les boissons alcoolisées, tel que l'éthanol (Seitz & Becker, 2007).

Alimentation

Selon le Fond mondial de recherche contre le cancer, il existerait des preuves, quoique limitées, d'une association entre une consommation élevée de produits laitiers et le risque de cancer de la prostate (World Cancer Research Fund International & American Institute to Cancer Research, 2018). De même, les faibles concentrations plasmatiques de tocophérol (vitamine E, retrouvée majoritairement dans les huiles, margarines et fruits secs oléagineux) et les faibles concentrations plasmatiques de sélénium (en quantité importante dans les poissons et les fruits de mer) augmenteraient les risques de développer ce cancer. Le CIRC a également classifié comme probablement cancérigène la consommation de viande rouge vis-à-vis de plusieurs cancers, dont le cancer de la prostate (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2018).

Les mécanismes impliqués dans ces associations sont complexes et comprennent divers processus physiologiques (World Cancer Research Fund International & American Institute to Cancer Research, 2014).

Expositions professionnelles et environnementales

L'influence des facteurs professionnels et environnementaux dans l'étiologie du cancer de la prostate a longtemps été suggérée dans la littérature. Le CIRC considère notamment que pour ce cancer, il existe des preuves limitées en ce qui concerne la cancérogénicité de l'arsenic et ses composés inorganiques, le cadmium, le malathion et les rayonnements X et gamma, ainsi que des emplois dans la fabrication du

caoutchouc (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2015). En 2019, le travail de nuit a également été classé par le CIRC comme probablement cancérigène pour l'Homme (groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes provenant de modèles animaux, mais de preuves limitées chez les humains (IARC Monographs Vol 124 group, 2019). Plusieurs études documentent également un risque accru de cancer de la prostate chez les fermiers, ce qui diverge de leur risque généralement réduit pour plusieurs autres maladies chroniques (Togawa *et al.*, 2021). Ceci pourrait être attribuable à l'exposition à certains pesticides (Pardo *et al.*, 2020).

Parmi les facteurs environnementaux suspectés d'être associés au cancer de la prostate, nous pouvons également citer la pollution de l'air liée à la circulation routière (Parent *et al.*, 2013), les particules ultrafines ambiantes (Weichenthal *et al.*, 2017; Youogo *et al.*, 2022), l'exposition au soleil (Yu *et al.*, 2014) ou encore les faibles niveaux d'exposition aux espaces verts (Demoury *et al.*, 2017).

Défavorisation matérielle

D'après Townsend, il existe deux formes de défavorisation, correspondant à la défavorisation matérielle et à la défavorisation sociale (Townsend, 1987). Des recherches ont suggéré que ces deux formes de défavorisation semblent être des notions largement indépendantes et sont liées différemment à la santé (Curtis *et al.*, 2009; Pampalon *et al.*, 2004; Weich *et al.*, 2003). La première fait référence au manque de biens matériels et aux ressources, souvent mesuré par le statut socio-économique, tandis que la seconde fait davantage référence au désavantage social, dont l'isolement social.

Il a été suggéré dans la littérature que la défavorisation matérielle serait associée à un risque diminué de cancer de la prostate (Clegg *et al.*, 2009; Marså *et al.*, 2008; Nilsen *et al.*, 2000; Steenland *et al.*, 2004). Cette défavorisation a été investiguée à travers plusieurs indicateurs, principalement le revenu, le prestige de l'emploi ou le niveau d'éducation. La défavorisation matérielle mesurée au niveau du voisinage a également été associée aux disparités en matière de cancer de la prostate (DeRouen *et al.*, 2018; Eylert *et al.*, 2015; Hastert *et al.*, 2015; Mihor *et al.*, 2020; Rundle *et al.*, 2013). Les différences de risques observées ont en partie été expliquées par des différences dans les modes de vie, tels que la consommation d'alcool, ainsi que des différences dans l'accès aux soins de santé (Madathil *et al.*, 2018; Rundle *et al.*, 2013).

Malheureusement, la question de savoir si la défavorisation sociale pourrait être liée au cancer de la prostate n'a que rarement été investiguée jusqu'à présent.

1.5 Isolement social

Plusieurs études ont ainsi suggéré que des facteurs démographiques, environnementaux, professionnels et liés au mode de vie, seraient associés au risque de cancer de la prostate. De nombreux travaux scientifiques ont également montré une relation entre le statut socio-économique et le cancer de la prostate (Clegg *et al.*, 2009; Marså *et al.*, 2008; Nilsen *et al.*, 2000; Steenland *et al.*, 2004). Cependant, dans la littérature, beaucoup moins d'attention a été accordée quant aux effets de l'environnement social sur ce cancer, notamment de l'isolement, et cela, malgré le fait que l'isolement social semble constituer un facteur de risque important de nombreuses maladies.

1.5.1 Définition

Les chercheurs de diverses disciplines, dont l'épidémiologie, la sociologie et la psychologie, ont utilisé une variété de concepts pour étudier l'isolement social. Malheureusement il n'en existe pas de définition universellement acceptée. Il ressort néanmoins de la littérature qu'il s'agit d'un concept objectif qui fait référence à l'absence ou le manque de relations sociales interpersonnelles et/ou de contacts sociaux (Cornwell & Waite, 2009; de Jong Gierveld *et al.*, 2006; Umberson & Montez, 2010). La question centrale à laquelle on cherche à répondre est alors la suivante : dans quelle mesure cette personne est-elle seule, n'interagit ou n'échange pas avec d'autres personnes ? L'isolement social comporte une dimension quantitative ou structurelle des relations sociales, comme l'état matrimonial, la taille du réseau social ou la fréquence des contacts sociaux (par exemple le nombre de visites de ses proches ou la participation à des activités sociales). Il faut noter que certains chercheurs incluent également dans leur définition de l'isolement social la dimension fonctionnelle des relations (par exemple le fait de recevoir un faible soutien social de la part de ses proches), ainsi que la qualité des relations (Cornwell & Waite, 2009; Courtin & Knapp, 2017; Hawthorne, 2006). Dans cette thèse, pour cause de disponibilité des données, seule la dimension structurelle des relations a été explorée, en particulier l'aspect relatif aux réseaux sociaux. Il s'agit en effet de la seule dimension pour laquelle nous avons de l'information.

En théorie, il n'y a pas de limites en ce qui concerne les sources des relations sociales investiguées. L'isolement social peut référer à l'absence de liens avec les membres de sa famille, ses amis, ses voisins, ses collègues, ou à l'absence de liens avec des groupes de personnes au sens plus large, tels qu'une communauté religieuse ou même la société (Hortulanus *et al.*, 2006). Même si dans la pratique, l'isolement social est souvent capturé par les relations sociales dites « proches », c'est-à-dire la famille ou les personnes vivant sous le même toit. L'état matrimonial est notamment un des indicateurs le plus utilisé

pour définir l'isolement social dans la littérature. En fonction de facteurs situationnels (par exemple la taille de la famille), un individu peut s'engager dans de nombreuses relations sociales ou n'être lié qu'à très peu de personnes. Ainsi, ne pas être engagé dans une relation, vivre seul, avoir peu de contacts sociaux avec ses amis ou sa famille, ne pas appartenir à un groupe religieux ou bien ne pas participer à des activités sociales de loisirs, sont autant de marqueurs de l'isolement social qui peuvent être investigués.

Contrairement à l'isolement social, la solitude fait référence à une expérience subjective. Plus précisément, elle capture la perception par les individus d'un décalage entre la qualité ou la quantité des relations sociales qu'ils reçoivent, et celles qui sont souhaitées, ce qui provoque un sentiment négatif et désagréable (Cacioppo & Patrick, 2008; Gierveld, 1998). L'isolement social et la solitude ne sont pas systématiquement corrélés, suggérant qu'il s'agit de mesures indépendantes l'une de l'autre. Un individu qui aurait un grand réseau et de multiples contacts sociaux pourrait se sentir seul, alors qu'à l'inverse un individu isolé pourrait se contenter d'avoir un minimum de contacts sociaux et donc ne pas ressentir de solitude.

1.5.2 Que savons-nous ? État du problème au Canada

La prolongation de l'espérance de vie et les changements apparus dans les modèles matrimoniaux et familiaux ont eu pour conséquence l'apparition de nouveaux enjeux sociétaux.

En près d'un siècle, la taille des ménages canadiens a diminué de moitié, passant de 5 personnes en 1901 à 2,4 en 2016 (Statistique Canada Division de la démographie, 2016). Cette année-là et pour la première fois de l'histoire du pays, les ménages composés d'une seule personne représentaient le type de ménage le plus commun. Sur 14 millions recensés, 28 % étaient concernés. En moins de 35 ans, le nombre de personnes vivant seules au Canada a plus que doublé, pour atteindre un chiffre de 4 millions en 2016, avec un nombre d'hommes vivant seuls ayant augmenté plus rapidement que le nombre de femmes (Tang *et al.*, 2019). Parmi toutes les provinces canadiennes, le Québec était celle qui comprenait le plus grand nombre de personnes vivant seules.

L'isolement social existe à tout âge mais les personnes âgées seraient plus à risque d'en souffrir. Une enquête de Statistique Canada datant de 2013 a montré que la taille du réseau social diminuait fortement avec l'âge (Sinha, 2014). Tandis que les moins de 25 ans rapportaient un nombre médian de 12 relations parmi la famille et amis proches et de 24 connaissances, les 75 ans et plus, eux, avaient en médiane 8 membres de la famille et amis proches et 9 connaissances. En outre, 33 % et 18 % des femmes et hommes âgés de 65 ans et plus ont respectivement déclaré vivre seul lors du recensement de 2016 (Statistique

Canada, 2017a). Ce phénomène résulte de circonstances rencontrées au cours de la vie : retraite et perte d'emploi associée, perte du conjoint et des amis, ou problèmes physiques et de mobilité. Étant donné que le vieillissement de la population va continuer de s'accroître ces prochaines années, on estime que la proportion de la population socialement isolée ne va cesser d'augmenter.

L'isolement des personnes âgées est également la conséquence de l'augmentation du taux de dissolution des couples. Chez ces derniers, la proportion de personnes vivant seules et séparées ou divorcées a quasiment quadruplé, passant de 9 % en 1981 à 32 % en 2016 (Tang *et al.*, 2019). Parmi les individus vivant seuls en 2016, 22 % était veufs tandis que 31 % étaient séparés ou divorcés, le divorce étant devenu l'état matrimonial majoritaire chez les hommes. Par ailleurs, malgré l'évolution des modes de partage des responsabilités parentales, les enfants resteraient plus susceptibles de vivre avec leur mère après une séparation ou un divorce, contribuant à l'augmentation de l'isolement chez les hommes. Le couple est ainsi devenu plus impopulaire que jamais. Bien que les couples mariés ou qui vivent en union de fait représentent encore environ deux-tiers des ménages, leur proportion a diminué au profit d'autres profils, comme les familles monoparentales.

Outre les changements sociétaux liés aux modèles familiaux, l'isolement social est plus que jamais au cœur des actualités du fait de la crise pandémique mondiale de la COVID-19. En effet, depuis le début de l'année 2020, cette dernière a transformé les conditions de vie des populations. Les gouvernements fédéraux du monde entier ont adopté une série de mesures de santé publique visant à limiter la propagation du virus : distanciation physique, confinement, télétravail, interdiction de rassemblements et limitation des contacts entre les personnes. Les opportunités d'interactions sociales, qu'elles soient au niveau familial, amical ou professionnel, sont devenues limitées, ainsi que l'accessibilité à certains lieux jugés non essentiels. Les rapports sociaux s'en sont retrouvés par conséquent bouleversés et l'isolement social a plus que jamais été exacerbé durant cette période. Ces mesures ont ainsi soulevé des questions concernant les conséquences indirectes de la COVID-19, notamment l'effet de l'isolement sur la santé et le bien-être des populations. De nombreux articles ont été publiés à ce propos dans la littérature scientifique (Clair *et al.*, 2021; Hwang *et al.*, 2020; Pietrabissa & Simpson, 2020) et les pouvoirs publics se sont également intéressés à ce sujet. En juin 2020, l'Institut national de la santé publique du Québec a notamment souligné l'impact de l'isolement sur la santé des personnes âgées et a proposé des actions visant à lutter contre ce phénomène dans un contexte de pandémie (INSPQ Comité en prévention et promotion, 2020).

Puisqu'ils constituent une préoccupation sanitaire, sociale et économique majeure et croissante, l'isolement social et la solitude sont depuis peu reconnus par l'organisation mondiale de la santé comme

étant un problème de santé publique prioritaire, en particulier pour les personnes âgées (World Health Organization, 2021).

1.5.3 Effet de l'isolement social et des relations sociales sur la santé

On dit que l'homme est un animal sociable, les êtres humains ayant besoin des autres pour survivre et prospérer. L'importance du social sur la santé est connue depuis longtemps, en particulier depuis la publication des travaux fondateurs du père de la sociologie moderne Émile Durkheim concernant l'impact de l'intégration sociale sur les taux de suicide à la fin du XIX^{ème} siècle (Durkheim, 1897). Depuis, l'association entre l'environnement social et la santé a largement été rapportée dans la littérature. Les recherches scientifiques ont montré que faire l'expérience d'un manque de liens sociaux est associé à des résultats néfastes pour la santé et le bien-être des populations, y compris à une réduction significative de l'espérance de vie.

Mortalité toutes-causes

Au cours des dernières décennies, de multiples études épidémiologiques à grande échelle et des méta-analyses ont apporté des preuves concernant l'existence d'un lien entre l'isolement social et la mortalité.

En 2015, une méta-analyse de 70 études prospectives incluant près de 3 500 000 participants suivis pendant 7 ans, a montré que l'isolement social, le fait de vivre seul et la solitude était des prédicteurs significatifs du risque de décès (Holt-Lunstad *et al.*, 2015). Le rapport de cote (RC) de décès était de 1,29 (IC 95 % = 1,06-1,56) pour l'isolement social, 1,32 (IC 95 % = 1,14-1,53) pour le fait de vivre seul et 1,26 (IC 95 % = 1,04-1,53) pour la solitude, après ajustement pour de multiples co-variables. Les résultats n'ont montré aucune différence entre les mesures objectives et subjectives de l'isolement social pour ce qui concerne la prédiction de la mortalité.

De la même façon, une étude longitudinale réalisée en Grande-Bretagne a montré que l'isolement social (mesuré par l'état matrimonial, la fréquence des contacts avec la famille et les amis et la participation à des clubs ou des organisations) augmenterait le risque de décès de 26 %. La solitude au contraire n'était pas associée au risque de mortalité, après prise en compte des caractéristiques démographiques et de l'état de santé (Stephoe *et al.*, 2013).

Parmi tous les indicateurs de l'isolement social, l'état matrimonial et la composition des ménages (c'est-à-dire le fait de vivre seul ou non) semblent particulièrement impacter la mortalité d'un individu (Holt-

Lunstad *et al.*, 2010; Johnson *et al.*, 2000; Robards *et al.*, 2012). Les personnes vivant seules et celles non-mariées présentaient généralement un risque accru par rapport à leurs homologues mariés ou ne vivant pas seules, les hommes étant particulièrement touchés à cet égard par rapport aux femmes.

En outre, l'effet de l'isolement sur la mortalité se retrouverait à la fois chez les personnes âgées, population la plus touchée par le phénomène d'isolement social, mais également dans l'ensemble de la population. Les relations sociales, ou plutôt leur absence relative, constituent un risque majeur de mortalité prématurée. Ce risque serait d'ailleurs comparable à celui des facteurs de risque bien établis de mortalité, voir même supérieur à celui de certains facteurs qui sont traditionnellement les plus préoccupants pour les cliniciens (Holt-Lunstad *et al.*, 2010; House *et al.*, 1988). Un article publié par Pantell *et al.* dans *American Journal of Public Health* a apporté une contribution importante à ce sujet (Pantell *et al.*, 2013). De façon particulièrement surprenante, ils ont montré que les hommes les plus isolés socialement présentaient un risque de mortalité à peu près similaire à celui du tabagisme, et supérieur à celui de l'hypertension artérielle, l'obésité ou l'hypercholestérolémie, sur une base de plus de 16 000 sujets représentatifs de la population américaine. Les facteurs d'isolement social prédictifs de la mortalité dans cette population comprenaient le fait de ne pas être marié, d'avoir une participation peu fréquente à des activités religieuses et ne pas faire partie d'un club ou d'une association. Des résultats comparables étaient observés chez les femmes.

Santé mentale

L'isolement social a des répercussions néfastes non seulement sur la mortalité mais également sur la santé mentale, et en particulier sur le risque de démence. Une méta-analyse d'études de cohorte a révélé qu'avoir des contacts sociaux peu fréquents et une faible participation sociale étaient associés à un risque accru de cette maladie (Kuiper *et al.*, 2015). De la même façon, le fait de vivre seul, d'avoir un réseau social limité, ou de recevoir un soutien social inadéquat ont révélé être tous des facteurs de risque de démence dans une autre méta-analyse, portant sur plus de 2,3 millions de participants (Penninkilampi *et al.*, 2018). En outre, avoir des liens sociaux limités a été corrélé avec une détérioration des fonctions cognitives globales, et plus précisément de la mémoire et la vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives et des capacités visuo-spatiales plus tard dans la vie (Evans *et al.*, 2019).

Des études ont suggéré que l'isolement social pourrait également être associé à la fois à la dépression et à l'anxiété tout au long de l'âge adulte, bien que les résultats soient plus probants pour ce qui est de l'isolement social perçu que l'isolement social dans son concept purement objectif (Beutel *et al.*, 2017;

Choi *et al.*, 2015). Le mariage impacte également la santé mentale, le fait d'être marié étant associé, en moyenne, à une diminution de la dépression et de l'anxiété (Spiker, 2014).

Santé physique

Outre ces effets sur le bien-être psychologique et émotionnel, être isolé socialement influence de façon significative la santé physique des populations.

En cette matière, les preuves les plus solides de l'effet de l'isolement social concernent les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Une méta-analyse basée sur 19 études a suggéré qu'une déficience dans les relations sociales était associée à un risque relatif (RR) accru de 29 % d'incidents coronariens (RR = 1,29 ; IC 95 % = 1,04-1,59) et de 32 % d'accidents vasculaires cérébraux (RR = 1,32 ; IC 95 % = 1,04-1,68), et ce, indépendamment des facteurs de risque traditionnels de maladies cardiovasculaires (Valtorta *et al.*, 2016). D'autres études sont venues appuyer ces résultats. Par exemple, à partir des données de près de 500 000 participants de la cohorte *UK Biobank*, des chercheurs du Royaume-Uni ont révélé que les personnes isolées encouraient un risque plus important d'infarctus du myocarde aigu et d'accidents vasculaires cérébraux que les autres (Hakulinen *et al.*, 2018). Suite à ces résultats qui identifient l'isolement social comme facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires, une recommandation a été faite concernant l'amélioration des modèles prédictifs pour la stratification du risque cardiovasculaire des populations, par la prise en compte non seulement des facteurs cliniques mais également sociaux, afin de mieux prévenir ces maladies (Ruwanpathirana *et al.*, 2015).

Pour ce qui est des autres conditions de santé, les recherches ont également lié l'isolement social à des risques plus élevés d'hypertension (Cuffee *et al.*, 2014) et de diabète de type 2 (Brinkhues *et al.*, 2017). Les relations sociales en général semblent même avoir une influence sur la susceptibilité au rhume (Cohen *et al.*, 1997) ainsi que sur les fonctions pulmonaires chez les personnes âgées (Crittenden *et al.*, 2014).

Les preuves qui tendent à montrer un effet de l'isolement social sur la santé sont cependant limitées par une conceptualisation et une opérationnalisation inconstante de l'isolement social à travers la littérature, ce qui rend difficile toute comparaison entre les études. Un autre problème avec les évidences qui relient les relations sociales et la santé est qu'elles proviennent principalement d'études observationnelles plutôt qu'expérimentales, puisqu'il n'est ni faisable ni éthique de randomiser des personnes selon des critères sociaux. En outre, l'isolement social peut impacter l'état de santé des populations mais l'état de santé peut également contribuer à la solitude et à l'isolement, créant ainsi un dilemme de causalité inverse. A travers

l'utilisation des critères de Bradford Hill¹, une étude a cependant suggéré qu'il existait suffisamment de preuves en faveur de l'existence d'un lien causal entre les relations sociales en général et la santé (Howick *et al.*, 2019). En effet, de nombreuses études utilisant des méthodologies robustes et divers schémas d'étude ont investigué ce lien, et les associations obtenues pour l'isolement social sont apparues suffisamment fortes pour qu'il soit considéré comme un facteur de risque important pour la santé.

1.5.4 Isolement social et cancer (tous types)

Dans les chapitres qui suivent, un état des lieux de la littérature sur l'association entre l'isolement social ou ses indicateurs potentiels et le pronostic et développement de plusieurs cancers est réalisé. Néanmoins, nous ne nous sommes pas focalisés sur le cancer de la prostate qui fera l'objet d'un chapitre dédié plus loin.

Pronostic

Certaines études tendent à montrer que l'isolement social aurait un impact important sur le pronostic de cancer.

État matrimonial. Dans une analyse des données du registre du cancer du SEER, Lai *et al.* ont examiné la relation entre l'état matrimonial, indicateur fréquemment utilisé pour mesurer l'isolement social, et la survie chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé (parmi les plus communs) (Lai *et al.*, 1999). Ils ont montré que par rapport aux sujets mariés, ceux qui étaient célibataires, séparés, divorcés ou veufs présentaient une survie significativement plus faible de cancer, tous sites confondus. En 2010, une méta-analyse ayant intégré les résultats de 87 études a également observé que le fait d'avoir un réseau social plus large et le fait d'être marié étaient associés à des diminutions du risque relatif de mortalité de respectivement 20 % (RR = 0,80 ; IC 95 % = 0,72-0,89) et 12 % (RR = 0,88 ; IC 95 % = 0,82-0,94) (Pinquart & Duberstein, 2010). Plus récemment, une méta-analyse d'études de cohorte prospectives portant sur l'impact de l'état matrimonial sur la mortalité par cancer selon le sexe suggérait que le mariage aurait un effet bénéfique plus important sur la santé pour les hommes que pour les femmes (Wang *et al.*, 2020). Dans cette étude, les hommes qui étaient divorcés ou séparés, veufs ou non-mariés présentaient

¹ Force de l'association, Cohérence, Spécificité, Temporalité, Gradient biologique, Plausibilité, Concordance, Expérimentation, Analogie.

Hill AB (1965) The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58:295-300.

respectivement des risques de mortalité par cancer plus élevés de 28 %, 9 % et 12 % par rapport aux hommes mariés.

En 2018, une revue de la littérature a investigué le lien entre l'état matrimonial et le stade de cancer au moment du diagnostic, qui est un bon prédicteur pour le pronostic (Buja *et al.*, 2018). Sur les 18 études incluses, la grande majorité ont montré que les sujets non mariés étaient plus susceptibles d'être diagnostiqués avec une maladie plus avancée. Ces résultats ont été observés pour de multiples cancers, tels que le cancer du sein, le mélanome, le cancer de la prostate, le cancer du col de l'utérus, le cancer du poumon, le cancer colorectal, les lymphomes, le cancer des ovaires et le cancer du pancréas. Une méta-analyse a également été menée sur les maladies pour lesquelles le plus grand nombre d'études étaient disponibles, soit le mélanome et le cancer du sein. Les résultats suggéraient que les personnes non mariées présentaient un risque plus élevé d'être diagnostiquées avec un cancer du sein ou un mélanome à un stade avancé en comparaison avec les sujets mariés, et donc avaient une chance de survie faible. Les rapports de cotes d'avoir un cancer à un stade plus avancé étaient de 1,29 (IC 95 % = 1,03-1,62) pour le cancer du sein et 1,35 (IC 95 % = 1,16-1,57) pour le mélanome.

Famille. Le fait d'avoir une famille au sens général, et pas seulement le fait d'être marié, serait également associé à la survie de cancer. Ceci serait particulièrement vrai pour les hommes, comme l'a démontré une étude de cohorte conduite en Norvège (Kravdal, 2003). Dans cette étude basée 45 000 personnes, les hommes atteints de cancer (tous sites étudiés confondus) qui étaient mariés et avaient des enfants présentaient un taux de mortalité d'un tiers inférieur à celui des hommes sans enfant et non-mariés.

Conditions de vie. Pour ce qui est des conditions de vie, une étude conduite en Finlande a montré que le fait de vivre seul était associé à un risque plus élevé de mortalité toutes-causes confondues chez les patients atteints d'un cancer (Elovainio *et al.*, 2021). Chez les hommes, la mortalité était particulièrement élevée pour les patients atteints d'un cancer de la prostate, d'un mélanome, d'un cancer du poumon, d'un cancer colorectal ou de la vessie. Dans une étude suédoise impliquant plus de 27 000 patients, le fait de vivre seul était également significativement associé à une survie réduite spécifique au mélanome cutané (Eriksson *et al.*, 2014). Ce résultat a été partiellement attribué au fait que les patients vivant seul étaient diagnostiqués à un stade plus avancé, et que donc leur pronostic était plus sombre. Dans une autre étude de cohorte, cette fois basée sur le cancer colorectal, les patients qui vivaient seuls avaient également une survie plus faible, présentaient une maladie plus avancée au moment du diagnostic avec notamment des métastases, et étaient moins susceptibles de recevoir une chimiothérapie combinée que ceux qui vivaient avec quelqu'un (Cavalli-Björkman *et al.*, 2012).

Autres. L'isolement social, de façon plus générale, a également été associé à la mortalité par cancer. Dans une étude conduite aux Etats-Unis, Fleisch Marcus *et al.*, ont observé que l'isolement social (mesuré par l'état matrimonial, la fréquence des contacts avec la famille et les amis et la participation à des services religieux et organisations volontaires) augmentait le risque de mortalité par cancer de 25 % (*Hazard Ratio* (HR) = 1,25 ; IC 95% = 1,01-1,54) (Fleisch Marcus *et al.*, 2017). Dans l'étude de Moore *et al.*, l'isolement social (déterminé à partir de plusieurs indicateurs, dont le fait de vivre seul, d'avoir perdu un conjoint, et de ne pas avoir de contacts réguliers avec ses proches) était associé à une survie plus faible de cancer chez les patients métastasés, et à une réduction de l'utilisation des traitements (Moore *et al.*, 2018).

Incidence

Concernant l'effet de l'isolement social sur l'incidence de cancer, moins d'études ont été faites à ce sujet, et les résultats manquent de cohérence, variant selon le sexe des individus et le type de cancer étudié.

État matrimonial. Dans une étude de cohorte populationnelle conduite en Écosse sur plus de 200 000 individus, Sharpe *et al.*, ont montré que par rapport au mariage, le veuvage (RR = 1,07 ; IC 95 % = 1,03-1,12) et le divorce (RR = 1,12 ; IC 95 % = 1,05-1,19) étaient associés à un risque plus élevé de cancer (tous types confondus) chez les femmes, et le célibat était associé à un risque plus faible de cancer (RR = 0,91 ; IC 95% = 0,87-0,95) (Sharpe *et al.*, 2014). Ces résultats étaient retrouvés plus spécifiquement pour le cancer du poumon et les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Chez les hommes, un risque plus faible de cancer tous types confondus était observé chez les célibataires (RR = 0,69 ; IC 95 % = 0,66-0,73). Aucune association n'a été mise en évidence chez les sujets divorcés ou veufs par rapport aux sujets mariés, mais ils présentaient un risque particulièrement élevé de cancer du poumon.

Le rôle de l'état matrimonial dans la survenue de cancer a été analysé plus spécifiquement dans un article ayant rassemblé les données d'une série d'études cas-témoins menées dans le nord de l'Italie entre 1983 et 2001 (Randi *et al.*, 2004). Des résultats variables ont été retrouvés par les auteurs selon le type de cancer étudié. Par rapport aux sujets mariés, ceux qui ne l'ont jamais été présentaient un risque accru de cancer de la cavité buccale et de cancer du pharynx. *A contrario*, ils présentaient un risque réduit de cancer du côlon, du foie, de la vessie, des reins et de la thyroïde. Pour ce qui est des sujets divorcés ou veufs, peu de différences étaient observées en comparaison avec les sujets mariés. Dans une autre étude, des risques augmentés de cancer de la bouche, du larynx et du pharynx ont été trouvés chez les personnes célibataires, veuves ou qui étaient divorcées, en comparaison avec les personnes mariées (Andersen *et al.*, 2008). Ces estimations de risque étaient par ailleurs globalement plus élevées chez les hommes que chez les femmes.

A notre connaissance, il n'existe qu'une seule méta-analyse ayant investigué l'effet de l'état matrimonial sur le risque de cancer, et celle-ci portait spécifiquement sur le cancer du sein (Li *et al.*, 2020). Dans cette méta-analyse, les femmes célibataires, en particulier celles qui étaient célibataires de longue date, présentaient un risque plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes mariées. Néanmoins, aucune conclusion ne pouvait être tirée de ces résultats, ces derniers étant limités par un possible biais de publication et par plusieurs problèmes méthodologiques inhérents aux études incluses dans la méta-analyse.

Conditions de vie. Une récente étude portant sur la totalité de la population Finlandaise a suggéré que vivre seul était systématiquement associé au risque de cancer, mais le sens de l'association variait selon le type de cancer investigué et selon le sexe (Elovainio *et al.*, 2021). Chez les femmes, le fait de vivre seul était associé à un risque plus élevé de cancer du sein, de mélanome, de cancer du côlon, de cancer du poumon et de la trachée, et de cancer du col de l'utérus. Chez les hommes, il était associé à un risque plus faible de cancer de la prostate et de mélanome, et un risque plus élevé de cancer du poumon et cancer de la trachée. Les auteurs ont conclu que les différences de résultats observées entre les hommes et les femmes et selon le type de cancer pourraient être causées par divers facteurs de risque liés au manque de contacts sociaux, tels que des facteurs comportementaux, qui seraient spécifiques à chaque type de cancer.

Autres. Une étude a investigué le lien entre le soutien social perçu et l'incidence de cancer (Ikeda *et al.*, 2013). Publié en 2013, cette étude de cohorte japonaise définissait le soutien social perçu comme le fait de recevoir un soutien dit de « confiance » et « d'estime » de la part des membres de la famille ou d'amis. Les hommes ayant le plus faible niveau de soutien social présentaient une incidence 1,5 fois plus élevée de cancer colorectal (HR = 1,48 ; IC 95 % = 1,06–2,05) par rapport à ceux recevant le plus de soutien social. Le soutien social n'était en revanche pas associé à l'incidence globale de cancer ou aux autres cancers spécifiques étudiés, y compris le cancer du sein, du col de l'utérus et de la prostate. Outre le soutien social perçu, les auteurs ont étudié une autre mesure d'isolement social, correspondant au nombre d'amis rencontrés au moins une fois par semaine par les participants de l'étude. L'isolement social (qu'ils ont défini par le fait de ne pas rencontrer d'amis) était associé à une incidence 1,4 plus élevée de cancer colorectal chez les hommes. Aucune association n'a en revanche été retrouvée pour aucune des autres issues évaluées.

Dans un article publié en 2021, Kraav *et al.* ont présenté les résultats d'une étude de cohorte portant sur l'association entre la solitude, l'isolement social et l'incidence de cancer spécifiquement chez les hommes

(Kraav *et al.*, 2021). L'isolement social a été mesuré à travers 10 items relatifs à l'état matrimonial, à la taille du réseau social, à l'appartenance à des clubs ou organisations religieuses, ainsi qu'à la fréquence des contacts sociaux. De façon globale, l'isolement social était associé à une augmentation du risque de cancer. Aucune association n'était en revanche observée pour les types de cancer investigués séparément : le cancer du poumon, le cancer colorectal, et le cancer de la prostate. Cependant, les résultats étaient possiblement limités par le faible nombre de cas de cancer enregistrés.

1.5.5 Isolement social et cancer de la prostate

Malgré le fait que plusieurs indicateurs relatifs à l'isolement social aient été liés à la survie et à l'incidence de plusieurs cancers, ses effets spécifiques sur le cancer de la prostate ont été relativement peu étudiés dans la littérature et sont donc moins bien connus.

Pronostic

État matrimonial. Dans une analyse des données du registre du cancer SEER, Aizer *et al.* ont examiné la relation entre l'état matrimonial et la survie au cancer de la prostate (Aizer *et al.*, 2013). Ils ont observé que, par rapport aux hommes non-mariés, les hommes mariés étaient moins susceptibles de présenter une maladie à un état métastatique (RC = 0,52 ; IC 95 % = 0,50-0,55) et de mourir des suites d'un cancer de la prostate (RC = 0,74 ; IC 95 % = 0,67-0,81), tandis qu'ils étaient plus susceptibles de recevoir une thérapie pour soigner ce cancer (RC = 1,60 ; IC 95 % = 1,55-1,65). Des résultats allant dans le même sens ont été retrouvés récemment dans une méta-analyse (Guo *et al.*, 2020). Les auteurs ont identifié six études ayant rapporté des résultats concernant l'association entre l'état matrimonial et la mortalité toutes-causes chez des patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate. Les analyses globales ont montré que les hommes divorcés et jamais mariés présentaient un risque augmenté de mortalité. Le HR était de 1,45 (IC 95 % = 1,39–1,51) pour les hommes divorcés et de 1,46 (IC 95 % = 1,05–2,03) pour les hommes jamais mariés, en comparaison avec ceux mariés. Un excès de risque, quoique non significatif, était également observé chez les hommes veufs (HR = 1,34 ; IC 95 % = 0,83–2,16) (p-valeur du test Q de Cochran [p-valeur Q] pour l'hétérogénéité entre les différents états matrimoniaux = 0,973). Concernant la mortalité spécifique au cancer de la prostate, une association était observée pour les hommes non mariés (HR = 1,29 ; IC 95 % = 1,17-1,41) et les hommes divorcés (HR = 1,32 ; IC 95 % = 1,22–1,43), par rapport aux hommes mariés. Aucune association n'était retrouvée pour les hommes jamais mariés (HR = 1,03 ; IC 95 % = 0,91-1,17) et les hommes veufs (HR = 1,13 ; IC 95 % = 0,15-8,36), toujours en comparaison avec ceux

mariés (p-valeur Q pour les différents états matrimoniaux = 0,023). Pour ce qui est de la survie globale, les auteurs ont observé des survies plus élevées chez les sujets mariés par rapport aux autres. En revanche, le risque de survie spécifique au cancer n'a été rapporté que dans une seule étude (Huang *et al.*, 2018). Dans cette dernière, les hommes mariés présentaient une survie plus importante que les hommes divorcés (HR = 1,61, IC 95 % = 1,34–1,93) et que les hommes jamais mariés (HR = 1,20, IC 95 % = 1,00–1,40). Par ailleurs, le HR observé pour les hommes veufs était de 1,13 (IC 95 % = 0,81–1,58) (p-valeur Q pour les différents états matrimoniaux = 0,023). Pour résumer, la méta-analyse de Guo *et al.* suggérait que le fait de ne pas être marié était globalement associé à un plus mauvais pronostic concernant la mortalité et la survie, toutes-causes ou spécifique, chez les patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate (Guo *et al.*, 2020). Les résultats sont cependant à considérer avec précaution, le nombre d'articles inclus dans cette méta-analyse étant limité, et étant donné l'hétérogénéité observée.

Conditions de vie. Le fait de vivre seul semble également être associé à un plus mauvais pronostic de cancer de la prostate. Dans une étude de cohorte basée sur la population Finlandaise, les hommes vivant seuls avaient un risque de mortalité toutes-causes à 5 ans plus élevé que les autres (HR = 1,41 ; IC 95% = 1,33–1,51) (Elovainio *et al.*, 2021). Vivre seul était également associé à un excès de risque de mortalité spécifique au cancer de la prostate (*Subdistribution* HR = 1,30 ; IC 95% = 1,17–1,44).

Autres. Au travers d'une étude de cohorte Israélienne, Rotteberg *et al.* ont examiné la relation entre l'étendue du réseau social et la survie au cancer de la prostate chez la population âgée de plus de 60 ans (Rottenberg *et al.*, 2014). Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le fait d'avoir un réseau social diversifié (soit un grand capital social) par rapport à ce qu'ils appellent le fait d'avoir un « réseau familial traditionnel » (c'est-à-dire un réseau limité aux membres de la famille), et le nombre total de survivants au cancer de la prostate (HR = 0,63 ; IC 95 % = 0,28–1,42). L'impact des liens sociaux sur la mortalité après un diagnostic de cancer de la prostate a également été étudié dans une étude de cohorte Australienne publiée en 2020 (Wu *et al.*, 2020). Les informations sur les liens sociaux investiguées dans cette étude comprenaient plusieurs indicateurs : les conditions de vie (vivre seul ou non), la fréquence des visites des amis/parents, et les heures hebdomadaires d'activités sociales. Les auteurs ont observé que les hommes ayant déclaré vivre seul avant le diagnostic de cancer présentaient une mortalité toutes-causes plus élevée que les autres (HR = 1,6 ; IC 95 % = 1,0–2,5) tandis que celle-ci déclinait avec la participation à des activités sociales (p-tendance = 0,07). Aucune association n'a été trouvée concernant la fréquence des visites des amis/parents.

Incidence

A notre connaissance, seule une poignée d'études épidémiologiques ont investigué le lien entre des indicateurs de l'isolement social et le risque de cancer de la prostate, et la grande majorité d'entre elles étaient des études portant sur l'état matrimonial. Celles-ci ont été résumées en ANNEXE II, Tableau 14-1.

État matrimonial. Globalement, des résultats contradictoires ont été rapportés, même si dans la plupart des études identifiés les hommes mariés/partenaire semblaient courir plus de risques que ceux qui ne l'étaient pas d'être diagnostiqués de la maladie (Andersson *et al.*, 1996; Cox *et al.*, 2006b; Harvei & Kravdal, 1997; Hayes *et al.*, 1992; Meijer *et al.*, 2013; Newell *et al.*, 1987; Wiren *et al.*, 2013). Ces résultats ont notamment été observés dans une étude cas-témoins Suédoise (Wiren *et al.*, 2013). Dans cette dernière, l'élévation du risque chez les sujets mariés était la plus importante pour le cancer de la prostate qualifié de faible risque (le risque ayant été mesuré à partir du stade, du grade et du niveau d'APS), ce qui suggérait une plus grande utilisation du test de l'APS et donc un nombre plus élevé de diagnostic chez les hommes mariés (p-valeur Q pour l'hétérogénéité entre les différents niveaux de risque < 0,001). A l'inverse, dans une étude cas-témoins conduite au Canada, ce sont les hommes qui n'avaient jamais été mariés qui présentaient un risque plus grand de développer un cancer de la prostate en comparaison avec ceux qui était mariés (RC = 1,93 ; IC 95 % = 1,08-3,44). Une association non significative était observée pour les veufs, divorcés ou séparés (p-valeur Q pour l'hétérogénéité entre les état matrimoniaux = 0,370) (Fincham *et al.*, 1990). Nilsen *et al.* rapportaient eux, un risque plus élevé de cancer de la prostate chez les hommes norvégiens divorcés ou séparés (Lund Nilsen *et al.*, 2000). Dans une étude cas-témoins menée en Chine, la séparation conjugale était également associée à un risque accru de cancer de la prostate (RC = 1,94 ; IC 95 % = 1,29-2,91). Finalement, quelques études n'ont rapporté aucune association avec l'état matrimonial (Cox *et al.*, 2006a; La Vecchia *et al.*, 1993; Randi *et al.*, 2004).

Conditions de vie. Récemment, une étude inspirée des études d'association pangénomique a investigué les facteurs contextuels associés au cancer de la prostate (Lynch *et al.*, 2017). Dans l'analyse en composante principale réalisée par les auteurs, 17 variables de voisinage ont été associées à l'agressivité de ce cancer, parmi lesquelles deux variables reliées à l'isolement social et les conditions de vie : le pourcentage d'hommes vivant seuls (RC = 1,06 ; IC 95 % = 1,01-1,11) et le pourcentage d'hommes de plus de 65 ans vivant seuls (RC = 1,07 ; IC 95 % = 1,02-1,13).

A l'inverse, dans une étude de cohorte menée en Finlande, Elovainio *et al.* ont montré que pour les hommes, vivre seul était systématiquement associé à un risque plus faible d'incidence du cancer de la prostate (Elovainio *et al.*, 2021).

Autres. Les résultats n'étaient pas concluants pour ce qui a trait aux autres indicateurs examinés dans les études épidémiologiques identifiées. Une revue de la littérature a notamment investigué le rôle des réseaux sociaux pour la prévention et le contrôle des cancers (Rice & Halbert, 2017), mais sur les 16 études identifiées, une seule a évalué l'impact des réseaux sociaux sur le risque de cancer de la prostate (Bergelt *et al.*, 2009). Dans cette étude, aucune association n'était observée (HR = 0.81 ; IC 95 % = 0.43-1.54), mais celle-ci était limitée par le faible nombre de cas inclus. Concernant le soutien social, et en particulier le soutien émotionnel perçu, celui-ci a été investigué dans une étude de cohorte conduite au Japon, à travers des questions relatives à la réception de soutien dit « de confiance » et de soutien « d'estime » de la part de membres de la famille ou des amis. Les auteurs n'ont rapporté aucune association significative entre le soutien émotionnel et le risque de cancer de la prostate. Néanmoins, les résultats n'étant pas explicitement indiqués, de même que le nombre de cas inclus, il est difficile d'en tirer une conclusion. Plus récemment, une étude finlandaise a mesuré l'effet de la solitude et de l'isolement social sur l'incidence de plusieurs cancers dans une cohorte d'hommes finlandais d'âge moyen (Kraav *et al.*, 2021). Dans cette étude, l'isolement social a été mesuré à l'aide de plusieurs indicateurs, incluant le statut de cohabitation (en couple ou célibataire), la fréquence des visites et des contacts avec les amis ou de la famille, le nombre de voisins, ainsi que l'appartenance et la participation à des clubs, organisations, ou activités religieuses. Les résultats suggéraient une absence d'association entre l'isolement social et l'incidence du cancer de la prostate, sur la base de 236 cas.

Ainsi, bien que les études concernant le pronostic du cancer de la prostate tendent à montrer globalement l'effet bénéfique des relations sociales, des résultats contradictoires ont été observés dans les quelques études s'étant penchées sur l'incidence de ce cancer. Ces divergences dans les résultats peuvent suggérer des différences dans la méthodologie des études ou dans les pratiques de dépistage et de diagnostic des populations investiguées, mais peuvent également refléter des différences socio-culturelles entre les populations.

Cette thèse vise à contribuer à l'avancement des connaissances, d'une part en investiguant les associations entre des indicateurs structurels d'isolement social pertinents avec le cancer de la prostate, et d'autre part en apportant des pistes de recherche quant aux mécanismes impliqués, l'environnement social familial ayant fait l'objet d'un focus particulier.

2 OBJECTIFS

Cette thèse a pour **objectif principal** d'évaluer les associations de différents indicateurs de l'isolement social chez les hommes, tant familiaux que contextuels, avec le risque de cancer de la prostate globalement et selon son degré d'agressivité.

Dans cette thèse nous nous sommes donc intéressés à deux niveaux : le niveau individuel et le niveau contextuel/communautaire. Par ailleurs, nous avons investigué l'aspect purement structurel des relations sociales, c'est-à-dire l'absence/la présence des indicateurs et la taille du réseau. Le choix des indicateurs investigués dans cette thèse a reposé sur plusieurs critères : leur pertinence vis-à-vis de l'isolement social et du cancer de la prostate, les évidences issues de la littérature, et la disponibilité des données. De cet objectif principal, cinq sous-objectifs en ont découlé, qui sont décrits ci-après.

Objectif 1

Au niveau individuel, l'état matrimonial est l'indicateur le plus couramment employé pour définir l'isolement social dans la littérature. Or, la plupart des recherches qui ont évalué la relation entre l'état matrimonial et le cancer de la prostate se sont concentrées sur le pronostic de la maladie, montrant que les hommes non mariés ont un risque plus élevé d'avoir un pronostic défavorable. Nous savons peu de choses sur l'impact de ce facteur sur l'incidence du cancer de la prostate, y compris le stade de la maladie, les études ayant investigué ce sujet ayant mené à des résultats contradictoires.

Le **premier objectif** de la thèse est d'évaluer l'association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate, en utilisant les données d'un large consortium international nommé PRACTICAL (*Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome*).

Objectif 2 :

Outre l'état matrimonial, d'autres indicateurs individuels ont, dans la littérature, été utilisés comme marqueurs de l'isolement social, parmi lesquels, le fait de vivre seul ou de ne pas avoir d'enfants. Or, il existe un manque évident dans les connaissances actuelles quant au lien entre ces différents indicateurs et le risque de cancer de la prostate. Les facteurs situationnels pouvant impacter le nombre et l'étendue des relations dans lesquelles une personne est impliquée, tels que la structure familiale, n'ont notamment que très peu été étudiés en lien avec le cancer de la prostate.

Le **deuxième objectif** de la thèse est d'évaluer comment divers indicateurs d'isolement social sont associés au risque de cancer de la prostate chez les hommes montréalais de l'étude cas-témoins PROtEuS (*Prostate Cancer and Environment Study*).

Objectif 3

Les variations géographiques de l'incidence du cancer de la prostate suggèrent que des déterminants contextuels peuvent jouer un rôle important dans son étiologie. Or, l'isolement social peut être mesuré à différents niveaux : un niveau dit individuel, comme celui investigué dans les objectifs précédents, et un niveau plus contextuel. Un isolement social au niveau contextuel peut refléter des contacts sociaux limités et/ou un accès réduit aux informations de santé, et par conséquent impacter le risque de cancer de la prostate. Le **troisième objectif** de la thèse consiste à évaluer l'association entre la défavorisation sociale contextuelle relative à l'isolement social et le risque de cancer de la prostate, tout en tenant compte de la défavorisation matérielle sur le plan individuel et contextuel.

Objectif 4

Le choix de subir un dépistage du cancer de la prostate doit être un choix éclairé individuel, qui tient compte des valeurs et des préférences du patient, tout en ayant connaissance des inconvénients et des avantages apportés par cet acte (U. S. Preventive Services Task Force *et al.*, 2018). Or, les mécanismes qui influencent la décision d'un individu de subir ou non un dépistage du cancer de la prostate ne sont pas bien compris. Parmi les facteurs susceptibles d'influencer une telle décision, les relations sociales jouent très probablement un rôle important. Comme le dépistage est un facteur clé du diagnostic du cancer de la prostate, il pourrait potentiellement agir en tant que médiateur dans les associations entre l'isolement social et le risque de cancer de la prostate.

Le **quatrième objectif** de la thèse est de fournir un aperçu de l'état actuel des connaissances sur l'association entre les relations sociales au sens large et le dépistage du cancer de la prostate par la réalisation d'un examen de la portée. Plus précisément, à comprendre quels sont les indicateurs des relations sociales qui influencent potentiellement la décision des hommes de subir un dépistage du cancer de la prostate, ainsi qu'à identifier les lacunes de la littérature dans ce domaine.

Objectif 5

Les comportements liés à la santé (e.g., les modes de vie), pourraient également faire partie des mécanismes potentiels de l'association entre l'isolement social et le risque de cancer de la prostate. Cette hypothèse s'appuie sur le fait que plusieurs études ont observé un lien entre la composition des ménages (vivre seul, en couple, et/ou avec des enfants) et des comportements de santé, parmi lesquels des comportements suspectés d'être associés au cancer de la prostate, comme l'alimentation. Malheureusement parmi ces études, peu se sont penchées sur une population strictement masculine et la recherche portant sur la composition en adultes des ménages fait défaut.

Le **cinquième objectif** de la thèse consiste à évaluer la relation entre la composition du ménage et de multiples comportements liés à la santé, y compris le mode de vie (consommation de fruits et légumes, consommation d'alcool, tabagisme, activité physique) et l'utilisation des services de santé (visites chez le médecin et dépistage du cancer de la prostate) dans un échantillon d'hommes de la population générale recrutés dans l'étude cas-témoins PROtEuS.

3 CADRE CONCEPTUEL

Le cadre conceptuel de ce travail suit le modèle proposé par Göran Dahlgren et Margaret Whitehead, aussi appelé « modèle arc-en-ciel » (Dahlgren & Whitehead, 1991). Ce modèle, qui est communément utilisé en épidémiologie sociale, cartographie les liens existants entre les individus, leur environnement et leur santé : les individus et leurs caractéristiques immuables (par exemple, l'âge ou le sexe) sont placés au centre et les expositions ayant une influence sur leur santé sont positionnées à différents échelons de la structure sociale en couches superposées (Figure 3-1). La première strate au plus près de l'individu correspond aux facteurs liés aux comportements et modes de vie individuels tel que les habitudes alimentaires ou la consommation d'alcool. La deuxième strate concerne les réseaux sociaux et l'appartenance à un groupe social ou à une communauté. La troisième strate comprend les facteurs liés aux conditions de travail et de vie, et englobe la défavorisation du lieu de vie, l'accès au travail ou encore l'accès aux services de santé. La dernière strate se rapporte aux conditions plus générales politico-socio-économiques, environnementales et culturelles qui influencent la société. Ces différentes strates interagissent entre elles et suivent une trajectoire dynamique tout au long de la vie de l'individu. Dans cette thèse, nous nous sommes principalement concentrés sur la deuxième strate à travers l'étude de la structure familiale ou encore de l'état matrimonial, ainsi que la troisième strate par l'examen de la défavorisation sociale du lieu de vie.

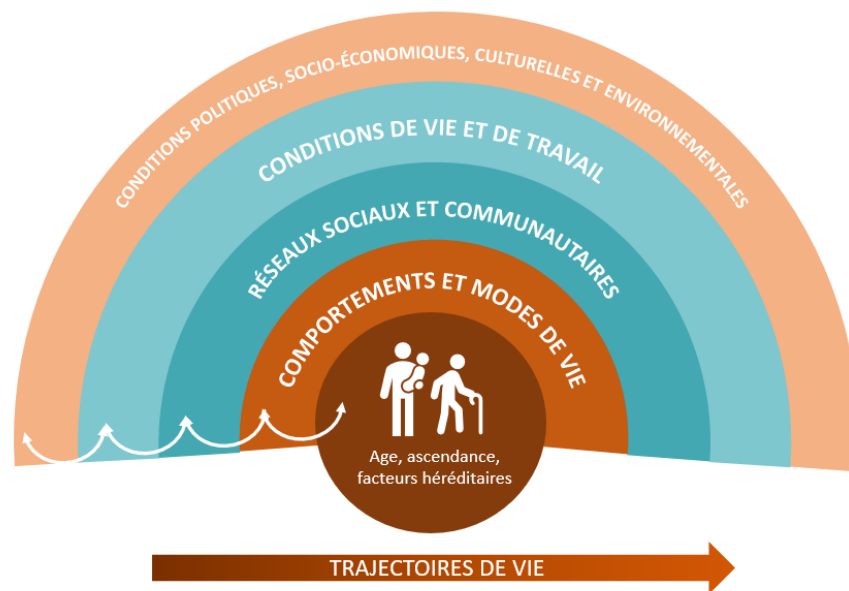


Figure 3-1

Cadre conceptuel

Adapté du modèle arc-en-ciel de Dahlgren et Whitehead. OMS, 1991.

4 MÉTHODE

Différentes sources de données ont été utilisées pour mener à bien le projet de recherche décrit dans cette thèse. Les analyses réalisées dans le cadre de l'objectif 1 ont notamment été effectuées à partir du consortium international PRACTICAL, tandis que l'étude cas-témoins PROtEuS a été utilisée pour les objectifs 2, 3 et 5. L'objectif 4 a consisté en la réalisation d'un examen de la portée à partir de la littérature publiée dans diverses bases de données scientifiques.

4.1 Objectif 1 – Le consortium PRACTICAL

4.1.1 Schéma et population d'étude

Le consortium PRACTICAL est un groupe collaboratif international de chercheurs créé en 2008 dont le but originel est d'identifier les facteurs de risque génétiques du cancer de la prostate. La coordination de ce groupe est soutenue par *Cancer Research UK*, le Septième programme-cadre de la Commission européenne et l'initiative *Genetic Associations and Mechanisms in Oncology (GAME-ON)* des *National Institutes of Health (NIH)*.

PRACTICAL rassemble une quantité importante de données génétiques et épidémiologiques, provenant de plusieurs études à travers le monde, incluant des essais cliniques, des études de cohorte et des études cas-témoins. Actuellement, 133 études sont comprises dans le consortium. Elles se situent principalement en Europe (58 études), en Amérique du Nord (54), et en Asie (13). Une description détaillée des différentes études est disponible sur <http://practical.icr.ac.uk>.

Pour être éligible à l'inclusion dans le consortium, les études doivent posséder au moins 150 cas de cancer de la prostate et 150 témoins, et avoir la capacité de fournir des échantillons biologiques pour le génotypage de l'ADN. Pour les études issues de pays émergents, une limite d'au moins 50 cas et 50 témoins est acceptée. Les cas doivent avoir un cancer de la prostate confirmés histologiquement et les témoins doivent être des hommes, appariés aux cas par l'ethnie et, si possible, par la région géographique, et ne doivent pas provenir de la même famille que les cas. A ce jour, PRATICAL rassemble près de 120 000 cas de cancer de la prostate pour 100 000 témoins.

4.1.2 Accès aux données

Les chercheurs qui veulent accéder aux données de PRACTICAL doivent soumettre le résumé de leur projet au Comité d'accès aux données du consortium. Une fois approuvé, le projet est envoyé aux principaux investigateurs des différentes études, qui ont alors la possibilité de donner leur consentement pour inclure leurs données dans les analyses proposées ou bien de se retirer. Le formulaire pour la demande d'accès aux données qui a été réalisé dans le cadre de l'objectif 1 de cette thèse est disponible en ANNEXE III. Au total, les investigateurs de 57 études ont accepté de participer à ce travail. Parmi ces 57 études, nous en avons exclu 34 qui avaient plus de 90 % de données manquantes sur la variable d'intérêt (l'état matrimonial), ou bien qui ne possédaient aucune information à ce sujet, pour l'entièreté des cas ou des témoins. Il s'agissait principalement d'études dont l'objectif premier était d'identifier les gènes pouvant être liés au risque de cancer de la prostate, et qui n'ont recueilli que très peu, voir pas d'information de type épidémiologique.

Dans le but d'éviter une trop grande hétérogénéité dans la conception des études et dans le calendrier de collecte des données concernant l'état matrimonial, seules les études cas-témoins ont été sélectionnées. En effet, les études de cohorte intègrent communément des informations sur l'état matrimonial au début de l'étude, sans que des mises à jour régulières du statut des sujets soit effectuées tout au long du suivi. Dans le cadre du cancer de la prostate en particulier, l'âge souvent avancé des participants amène à ce qu'un certain nombre d'entre eux changent d'état matrimonial en cours d'étude, et par exemple, deviennent veuf. Cela peut créer *in fine* une mauvaise classification de l'exposition et donc engendrer un biais. En définitive, après élimination des études de cohortes, les analyses réalisées pour ce projet ont été menées sur la base des données de 12 études cas-témoins, détaillées dans le Tableau 4-1. À noter que les données de l'étude PROtEuS menée à Montréal ont été jointes au consortium à la suite d'une entente de partage encadrée par les institutions respectives, i.e., l'Institut national de la recherche scientifique et le consortium PRACTICAL. Une description des caractéristiques des participants de l'étude PROtEuS et des participants des 11 autres études du consortium PRACTICAL est présentée en ANNEXE IV.

Tableau 4-1 Études cas-témoins de PRACTICAL participantes à l'article 1

ACRONYME	NOM COMPLET	INSTITUTION	PAYS	PRINCIPAUX INVESTIGATEURS	DESIGN DE L'ÉTUDE	SÉLECTION DES CAS	SÉLECTION DES TÉMOINS
CeRePP	French Prostate Case-Control Study	Centre de Recherche sur les Pathologies Prostatiques et urologiques	France	Olivier Cussenot, Géraldine Cancel-Tassin	Cas-témoins en milieu médical/ hospitalier	Cas de cancer de la prostate recrutés dans le département d'urologie de 3 hôpitaux français (Nancy, Brest, Paris), entre 1994-1997, (40-87 ans).	Témoins sélectionnés parmi la population d'hommes invités à un dépistage de santé systématique, sur proposition de l'assurance maladie, dans les mêmes zones géographiques que les hôpitaux où les cas ont été sélectionnés, avec dosage sanguin de l'APS <4 ng/ml, examen rectal digital normal et absence de symptômes pour le cancer de la prostate. Appariés aux cas pour l'âge (\pm 5 ans).
EPICAP	EPIdemiology of Prostate CAncer	Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), INSERM, Université Paris-Sud	France	Florence Menegaux	Cas-témoins populationnelle	Cas âgés de < 75 ans, diagnostiqués entre 2012-2013 et identifiés par des infirmières <i>via</i> une recherche active dans tous les centres de soins en cancérologie publics et privés du département de l'Hérault, France.	Témoins tirés au sort dans la population générale, appariés en fréquence aux cas sur l'âge (\pm 5 ans), résidant dans le même département que les cas et sans antécédent de cancer de la prostate à l'inclusion.
FHCRC	Fred Hutchinson Prostate Cancer Studies	Fred Hutchinson Cancer Research Center	États-Unis	Janet L. Stanford	Cas-témoins populationnelle	Cas âgés de 35-74 ans, diagnostiqués entre 2002-2005, identifiés grâce au registre du cancer SEER de Seattle-Puget Sound, dans le comté de King, WA, États-Unis.	Témoins identifiés par numérotation téléphonique aléatoire, résidents dans le même comté que les cas, appariés en fréquence aux cas sur l'âge (\pm 5 ans).
MCC-Spain	Multi Case Control Study-Spain	Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal)	Espagne	Javier Llorca, Manolis Kogevinas, Gemma Castaño-Vinyals	Cas-témoins populationnelle	Cas âgés de 40-85 ans, identifié entre 2008-2013 dans 23 hôpitaux de 12 provinces espagnoles, ayant vécu au moins 6 mois dans la zone d'étude avant le diagnostic.	Témoins sélectionnés aléatoirement à partir des dossiers administratifs des centres de santé de soins primaires sélectionnés situés dans la zone de desserte des 23 hôpitaux, appariés en fréquence aux cas sur l'âge (\pm 5 ans).

MOFFITT	The Moffitt Group	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute	États-Unis	Jong Y. Park	Cas-témoins en milieu médical/ hospitalier	Cas recrutés entre 2002-2005, au centre de cancer H. Lee Moffitt et à l'hôpital James A. Haley Veterans Affairs Hôpital (Tampa, Floride, USA).	Témoins, sélectionnés parmi les patients ayant visité le Lifetime Cancer Screening Center, affilié au centre de cancer H. Lee Moffitt, auto-référés ou dirigés vers un dépistage par leur fournisseur de soins de santé primaires, n'ayant eu aucun diagnostic antérieur de cancer, appariés en fréquence aux cas sur l'âge (\pm 5 ans).
Malaysia	Prostate cancer study in Malaysia	University of Malaya	Malaisie	Soo-Hwang Teo, Meng H. Tan, Azad Razack, Teng Aik Ong, Jasmine Lim	Cas-témoins populationnelle	Cas sélectionnés dans la clinique ambulatoire d'urologie ou d'uro-oncologie du centre médical universitaire de Malaya, Malaisie.	Témoins identifiés aléatoirement sur registre électoral de Subang Jaya, Selangor, Malaisie, appariés en fréquence aux cas sur l'âge (\pm 5 ans).
PCMUS	Prostate Cancer study Medical University Sofia	Medical University of Sofia	Bulgarie	Chavdar Slavov, Vanio Mitev, Radka Kaneva	Cas-témoins en milieu médical/ hospitalier	Cas identifiés dans la clinique d'urologie de l'hôpital universitaire Alexandrovska, Sofia, Bulgarie.	Témoins avec aucun antécédent de cancer de la prostate, identifiés dans le même hôpital universitaire que les cas, avec dosage sanguin de l'APS <3,5 ng/ml, ou identifiés dans le MMC Biobank.
PRAGGA	PRostate cAncer Genetics in Galicia	Galician Foundation of Genomic Medicine, Santiago de Compostela	Espagne	Manuela Gago-Dominguez, Jose Esteban Castelao	Cas-témoins populationnelle	Cas diagnostiqué d'un cancer de la prostate dans la région de Galice (Espagne)	Témoins identifiés dans la population (détails non documentés)
PROtEuS	Prostate Cancer and Environment Study	Institut national de la recherche scientifique	Canada	Marie-Élise Parent	Cas-témoins populationnelle	Cas âgés de <76 ans, identifiés dans 7 hôpitaux de la région de Montréal, Canada, entre 2005-2009	Témoins sélectionnés aléatoirement sur liste électorale de la province du Québec, résidant dans la même zone géographique que les cas et appariés en fréquence aux cas sur l'âge (\pm 5 ans).
QLD	Prostate Cancer Supportive Care and Patient Outcomes Project (ProsCan), The QldMen and the Red Cross study	Queensland University of Technology	Australie	Wayne Tilley, Renea Taylor, Amanda Spurdle, Gail P. Risbridger, Lisa Horvath, Vanessa Hayes, Judith A. Clements, Suzanne Chambers,	Cas-témoins populationnelle	Cas (40-88 ans) recrutés par des urologues de Queensland, Australie, de 26 cabinets privés et 10 hôpitaux publics.	Témoins sans antécédent autodéclaré de cancer de la prostate, sélectionnés au hasard à partir de la liste électorale australienne, ou recrutés par l'intermédiaire des services du sang de la Croix-Rouge australienne à Brisbane, appariés en fréquence aux cas sur l'âge (\pm 5 ans) et le code postal.

				Lisa Butler, Jyotsna Batra, APCB BioResource			
SEARCH	Study of Epidemiology and Risk factors in Cancer Heredity	University of Cambridge	Royaume- Uni	Nora Pashayan, Alison M. Dunning	Cas-témoins en milieu médical/ hospitalier	Cas âgés de < 70 ans, enregistrés avec un cancer de la prostate dans le registre de cancer basé sur la population, <i>Eastern Cancer Registration and Information Centre</i> , East Anglia, Royaume-Uni.	Témoins fréquentant un cabinet de médecine générale à East Anglia sans diagnostic connu de cancer de la prostate, appariés en fréquence aux cas sur l'âge (\pm 5 ans) et la région géographique.
UKGPCS	U.K. Genetic Prostate Cancer Study and The Prostate Cancer Research Foundation Study	The Institute of Cancer Research	Royaume- Uni	Kenneth R. Muir, Artitaya Lophatananon, Zsofia Kote-Jarai, Rosalind A. Eeles	Cas-témoins en milieu médical/ hospitalier	Cas identifiés par les urologues de tout le Royaume-Uni et dans l'unité d'urologie du Royal Marsden NHS Foundation Trust, Royaume-Uni, entre 1993-2019.	Témoins sélectionnés aléatoirement dans les cabinets de médecins généralistes du Royaume-Uni.

4.1.3 Recueil des données et variables d'intérêt

Les données épidémiologiques provenant de chaque étude ont été fournies conformément à un dictionnaire de données préétabli.

État matrimonial

L'état matrimonial a été classifié comme suit : marié/partenaire, divorcé/séparé, célibataire (jamais marié) ou veuf au moment du diagnostic ou de l'entretien du patient avec un cancer de la prostate. La catégorie marié/partenaire a été utilisée comme catégorie de référence dans toutes les analyses.

Issue

L'issue de l'objectif 1 était la variable binaire dépendante : cas de cancer incident de la prostate, sujets témoins.

Pour les analyses selon le degré d'agressivité du cancer, l'issue correspondait à une variable catégorisée en 3 niveaux : cas de cancer agressif, cas de cancer non-agressif, sujets témoins. Deux définitions ont été utilisées pour caractériser le degré d'agressivité de la tumeur. La première utilisait un score de Gleason supérieur ou égal à 8 pour identifier un cancer de la prostate de type agressif (ou de haut grade), alors qu'un score inférieur ou égal à 7 indiquait un cancer non-agressif (ou de bas grade). Cette définition, qui suit une recommandation récente (Hurwitz *et al.*, 2021), permettait d'inclure dans les analyses toutes les études qui possédaient de l'information sur le score total de Gleason, indépendamment du fait qu'elles aient ou non les informations détaillées concernant les scores primaires et secondaires. La seconde définition, utilisée plus couramment dans la littérature épidémiologique, identifiait les tumeurs de haut grade comme celles ayant un score de Gleason supérieur ou égal à 7, avec un score primaire de 4 et un score secondaire de 3 (≥ 7 [4+3]). A l'inverse, un score de Gleason inférieur ou égal à 7, avec un score primaire de 3 et un score secondaire de 4 définissait un cancer de bas grade (≤ 7 [4+3]). Cette classification a été mise en lien avec le pronostic de ce cancer (Chan *et al.*, 2000).

L'issue a également été modélisée selon le stade de la maladie, le stade ayant été défini selon la classification du programme SEER du *National Cancer Institute* (Ruhl *et al.*, 2018). Les tumeurs étaient alors classifiées en stade :

- Local lorsque le cancer était confiné à la prostate,

- Régional s'il y avait une extension directe de la tumeur impliquant les structures locales adjacentes et les ganglions lymphatiques locaux,
- Distant pour une prolifération allant au-delà des structures locales et/ou la présence de métastases.

4.1.4 Analyses statistiques

Les analyses statistiques pour l'objectif 1 ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS (version 9.4 SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis) et R (version 3.6.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

Analyses poolées

Les données individuelles des participants provenant des 12 études ont été rassemblées en une seule base de données. Au besoin, des précisions ont été obtenues auprès des investigateurs principaux des études individuelles. Dans un premier temps, l'association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate a été analysée à l'aide de modèles de régression logistique non conditionnelle, et les résultats présentés sous forme de RC avec leur IC à 95%. Le modèle de régression logistique est couramment utilisé lorsqu'il s'agit de modéliser une variable d'intérêt binaire, généralement noté Y, comme c'est le cas ici avec le statut cas/témoins.

Cette approche peut être généralisée à l'explication d'une variable dépendante qualitative à $K > 2$ modalités. On parle alors de modèle de régression logistique polytomique (également nommé régression logistique multinomiale). Ces modèles ont été utilisés afin d'estimer les associations séparément selon :

- 1) le degré d'agressivité du cancer : cas de cancer de type agressif et cas de cancer de type non-agressif, par rapport aux témoins ;
- 2) le stade de la maladie : cas de cancer au stade local, cas de cancer au stade régional et cas de cancer au stade distant, par rapport aux témoins.

Les facteurs inclus dans les différents modèles et identifiés comme pouvant potentiellement jouer un rôle de confusion ont été choisis à partir d'un graphique acyclique dirigé, communément nommé *Directed acyclic graph* (DAG). De par la compréhension du chemin causal reliant l'exposition à l'issue, le DAG permet de sélectionner les facteurs de confusion à inclure dans les modèles *a priori*, et ce, grâce à une revue de la littérature, au contexte de la question de recherche et à leur pertinence (Glymour & Greenland, 2008).

Seules les variables à la fois associées à l'état matrimonial et au risque de cancer de la prostate et n'étant pas sur le chemin causal, et donc pouvant répondre à la définition d'un facteur de confusion, ont été considérées, permettant ainsi d'éviter tout sur-ajustement. En plus des facteurs de confusion potentiels identifiés par le DAG, toutes les analyses ont été ajustées pour les sites individuels des études, et ce, dans le but de tenir compte de l'hétérogénéité potentielle inter-études et des biais inhérents à cette hétérogénéité. Par conséquent, les modèles incluaient les facteurs suivants : l'âge au moment du diagnostic pour les cas ou au moment de l'interview pour les témoins, l'ascendance ethnique (catégorisée en européenne, africaine, asiatique, et autres) et les études individuelles (CeRePP, EPICAP, FHCRC, MCC-Spain, MOFFITT, Malaysia, PCMUS, PRAGGA, PROtEuS, QLD, SEARCH, UKGPCS). L'âge a été entré dans le modèle en tant que variable quantitative continue, après confirmation de la linéarité du logit. Un modèle minimalement ajusté pour l'âge et les études individuelles a également été réalisé, mais les résultats obtenus étant hautement similaires à ceux observés pour les modèles entièrement ajustés, seuls les résultats de ces derniers ont été présentés.

Le mariage et les différents états matrimoniaux (dont le veuvage, le célibat et la séparation) sont susceptibles d'avoir une signification différente sur le plan culturel et leurs effets peuvent donc varier selon les origines ethniques. Des analyses de sensibilité ont par conséquent été réalisées dans le but d'évaluer si les associations observées variaient selon l'ascendance ethnique des individus.

En outre, afin de tenir compte des valeurs manquantes, des imputations multiples ont été effectuées en utilisant la méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov, en supposant que les données manquantes manquaient au hasard, c'est-à-dire que la probabilité d'avoir une donnée manquante n'était pas entièrement aléatoire mais dépendait d'une ou plusieurs variables observées dans la base de données. Cette hypothèse a été vérifiée en testant la corrélation entre la présence de données manquantes pour une variable et les données observées pour les autres variables incluses dans le jeu de données, et ce pour tous les articles de cette thèse utilisant la méthode d'imputation multiple.

Pour cet article, les imputations ont été réalisées pour toutes les co-variables incluses dans les modèles, les individus qui présentaient des données manquantes pour l'état matrimonial ayant été exclus des analyses. Dans le but d'évaluer l'impact des données manquantes sur l'exposition dans l'estimation des résultats, des analyses supplémentaires ont été effectuées en excluant les études ayant plus de 25 % de valeurs manquantes pour l'état matrimonial.

Par ailleurs, des E-valeurs ont été calculées pour chacune des associations observées afin d'évaluer la robustesse des résultats à la présence de confusion résiduelle (VanderWeele & Ding, 2017). La E-valeur

peut être définie comme correspondant à la force d'association minimale qu'un facteur de confusion non mesuré devrait avoir avec à la fois l'exposition et l'issue, pour expliquer entièrement les associations observées.

Finalement, dans le but d'explorer l'effet potentiel du statut socio-économique sur l'association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate, les analyses principales ont été reconduites avec un ajustement supplémentaire sur le niveau d'éducation (aucun, primaire ou secondaire, diplôme universitaire, qualification professionnelle), seule variable représentant le statut socio-économique disponible dans la base de données. Les résultats sont présentés dans la partie 5.8 de ce document en analyses additionnelles.

Méta-analyse

Dans un second temps, une méta-analyse de l'association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate a été réalisée afin de visualiser les résultats spécifiques à chaque étude et dans le but d'explorer la présence éventuelle d'hétérogénéité entre celles-ci. Pour chacune des études, des modèles de régression logistique non conditionnelle multivariée ont été utilisés pour estimer les RC spécifiques. Puis, des modèles à effets aléatoires utilisant la méthode de DerSimonian et Laird (DerSimonian & Laird, 1986), et tenant en compte de la variabilité de l'effet étudié, ont été utilisés pour estimer les RC globaux et les IC à 95 % ajustés sur l'âge. L'hétérogénéité inter-études a ensuite été mesurée à l'aide du test Q de Cochran et la statistique du test I^2 proposé par Higgins *et al.* (Higgins *et al.*, 2003).

Afin d'évaluer les sources potentielles d'hétérogénéité inter-études, nous avons mené des analyses de type méta-régression, dont les résultats sont détaillés en analyses additionnelles, chapitre 5.8.2. Les sources d'hétérogénéité évaluées incluaient : le design de l'étude cas-témoins (populationnel, milieu médical/ hospitalier), la région où a été conduite l'étude (Europe, Amérique, Asie/Océanie), l'année de début du recrutement des cas (continu), la proportion de données manquantes pour l'état matrimonial (< 25%, > 25%), l'âge moyen des participants (continu), et la proportion de descendants européens (continu).

Puissance statistique

La Figure 4-1 illustre la puissance statistique attendue pour différents pourcentages d'exposition et valeurs de RC. Compte tenu de la taille élevée de la population d'étude, la puissance statistique attendue était élevée, même pour les sous-analyses effectuées séparément selon le stade et le grade de cancer. Pour

détecter un RC de 1,4 la puissance statistique calculée était supérieure à 90 % pour des prévalences supérieures ou égales à 1 % lorsque que tous les cas étaient considérés. Lorsque l'on ne considérait que les cas agressifs, la puissance statistique était supérieure à 90 % pour des prévalences supérieures ou égales à 5 %, et pour des prévalences supérieures ou égales à 25 % lorsque l'on ne considérait que les cas au stade distant.

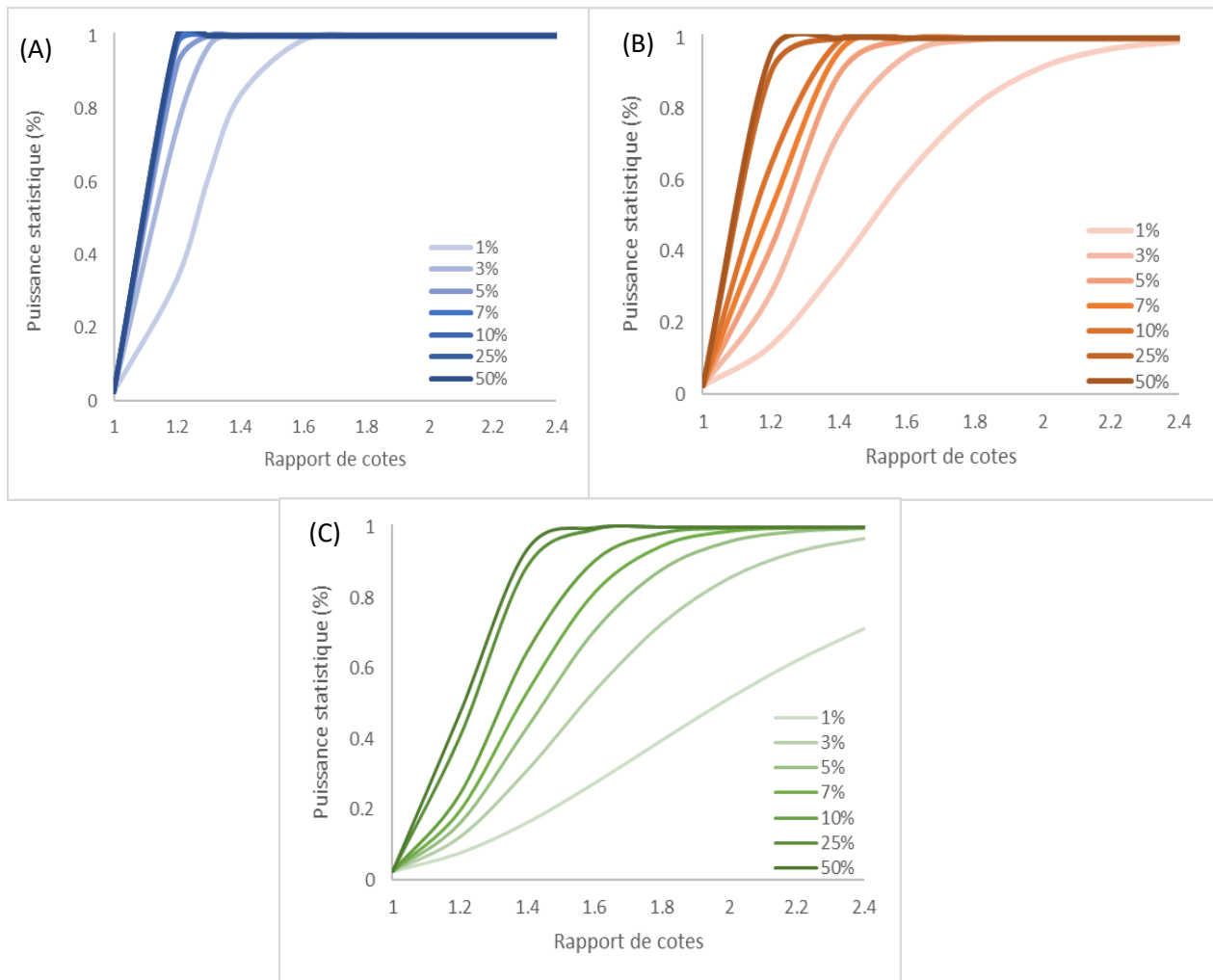


Figure 4-1 Puissances statistiques estimées pour (A) 14 760 cas, (B) 1889 cas agressifs (Gleason ≥ 8) et (C) 450 cas distants selon différentes prévalences d'exposition

4.2 Objectifs 2, 3, 5 – PROtEuS

4.2.1 Schéma d'étude

L'étude PROtEuS est une vaste étude cas-témoins montréalaise populationnelle qui a été menée à Montréal, Canada, entre 2005 et 2012. Dirigée par la professeure Marie-Élise Parent et son équipe, son but premier visait à explorer le rôle du mode de vie, des facteurs environnementaux et professionnels ainsi que de la susceptibilité génétique dans le développement du cancer de la prostate.

La mise en place de cette étude a été financée par des subventions successives de la Société canadienne du cancer, de la Société de recherche sur le cancer et des Instituts de recherche en santé du Canada. Son protocole a été approuvé par les comités d'éthique de toutes les institutions participantes (détaillée en ANNEXE V, Tableau 16-1) et tous les sujets ont fourni un consentement éclairé en accord avec la déclaration d'Helsinki.

4.2.2 Population d'étude

La population d'étude de PROtEuS comprend des hommes, âgés de moins de 76 ans au moment du diagnostic (pour les cas) ou de la sélection (pour les témoins), résidant dans la région métropolitaine de Montréal (île de Montréal, Rive-Nord et Rive-Sud), inscrits sur la liste électorale francophone de la province du Québec et citoyens canadiens. La liste électorale est supposée représenter une liste quasi complète des citoyens canadiens résidant dans la province de Québec et est continuellement mise à jour, ce qui permet d'assurer une certaine fiabilité des informations. Puisque les cas ont été recrutés dans les hôpitaux francophones (voir plus bas), la population d'étude a donc été limitée aux hommes francophones de la région, ce qui représente une majorité de la population puisqu'environ 86 % des résidents parlent français (Statistique Canada, 2017b). Elle a également été restreinte aux sujets âgés de moins de 76 ans afin d'éviter l'introduction de biais de mémoire liés à l'âge. En outre, la probabilité de développer un cancer de la prostate augmentant graduellement avec l'âge, l'inclusion de sujets trop âgés aurait augmenté le risque que des témoins aient un cancer non diagnostiqué, et donc aurait diminué les chances de détecter d'éventuelles associations.

Sélection des cas

Les cas étaient des patients nouvellement diagnostiqués d'un cancer de la prostate primaire confirmé histologiquement (Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision, code C61) entre le 1^{er} septembre 2005 et le 31 décembre 2009, et activement recherchés dans les services de pathologie de 7 des 9 hôpitaux francophones de la région de Montréal listés en ANNEXE V, Tableau 16-1. Les hôpitaux anglophones de la région n'ont pas été retenus pour la sélection des cas, et ce pour des raisons de faisabilité et de contraintes logistiques. En effet, les comités d'éthique de ces hôpitaux souhaitaient que le recrutement soit effectué par les médecins urologues en charge des patients. Cette situation aurait pu engendrer un biais de sélection dans nos résultats. C'est pourquoi la population d'étude a été limitée aux hommes qui ont été référés à un hôpital francophone pour un diagnostic de cancer de la prostate. D'après le registre des tumeurs du Québec, cela couvrirait au total plus de 80 % de tous les cas diagnostiqués et répertoriés dans la région pendant la période d'étude.

Les cas éligibles identifiés étaient alors rentrés dans une base de données, puis l'autorisation du médecin était demandée avant d'établir un contact avec le patient. Après autorisation, un document présentant l'étude et ses objectifs était envoyé aux patients qui, alors, acceptaient ou non de participer à l'étude. Finalement, les dossiers médicaux étaient vérifiés après plusieurs semaines pour confirmer ou infirmer le diagnostic de cancer de la prostate.

Parmi les cas, le taux de participation était assez élevé puisque près de 79 % des sujets éligibles ont participé à l'étude. Les raisons pour la non-participation étaient le refus (91 %), l'incapacité de contacter le sujet car il était introuvable (3 %), le décès (2 %), le fait que le sujet soit dans l'incapacité de participer pour des raisons médicales et que personne de son entourage ne soit disponible pour le faire à sa place (2 %), et l'incapacité de communiquer soit en français soit en anglais (2 %). Au total, sur 2434 sujets éligibles, 1931 ont été inclus dans les analyses (Figure 4-2).

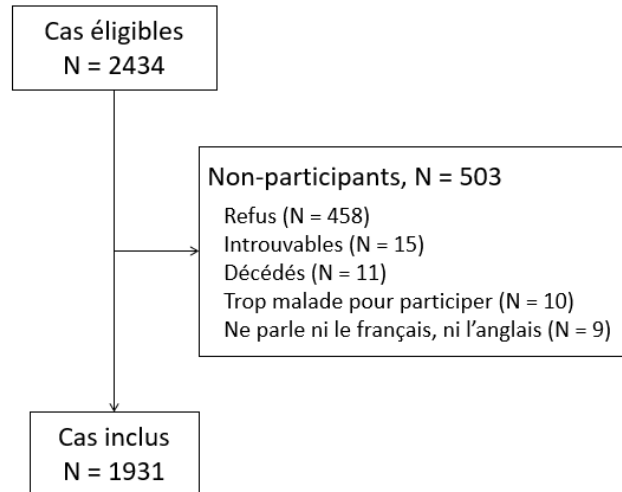


Figure 4-2 Diagramme de flux de la sélection des cas, PROtEuS, 2005-2012

Sélection des témoins

Parallèlement au recrutement des cas, les témoins ont été sélectionnés de façon aléatoire à partir de la liste électorale dans une zone comprenant 39 districts, correspondant à ceux où résidaient également les cas. Les témoins étaient appariés en fréquence aux cas par tranches d'âge de 5 ans, et étaient restreints aux électeurs qui avaient signifié qu'ils préféraient recevoir leur correspondance en français plutôt qu'en anglais. Ils ne devaient pas avoir d'antécédents de cancer de la prostate, mais correspondaient aux hommes de la région de Montréal qui auraient été référés à un hôpital francophone s'ils avaient reçu un diagnostic de cette maladie.

A l'instar des cas, les témoins éligibles recevaient une trousse de présentation de l'étude et étaient contactés par téléphone par les enquêteurs.

Le taux de participation parmi les témoins était de 56 %. Les raisons de non-participation comprenaient le refus (87 %), l'impossibilité de contacter le témoin car il était introuvable (10 %), le décès sans qu'un proche ne soit disponible (1 %) et le fait que le témoin ne parle ni le français, ni l'anglais (2 %). Au total, sur 3644 témoins éligibles, 2036 ont participé à l'étude. Parmi ces derniers, 42 ont été exclus car ils ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate en dehors de la période d'inclusion ou bien parce qu'il existait une suspicion de cancer qui ne pouvait être confirmée. Finalement, 1994 témoins ont été inclus dans les analyses (Figure 4-3).

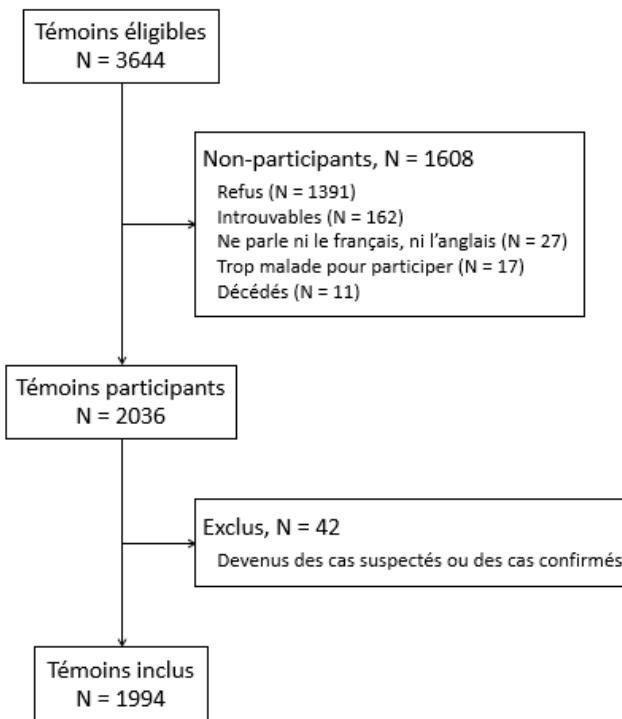


Figure 4-3 Diagramme de flux de la sélection des témoins, PROtEuS, 2005-2012

Répartition géographique

La répartition géographique des cas et des témoins au moment du recrutement sur la région de Montréal est présentée en Figure 4-4. Les régions peu couvertes, tel que l'ouest de la région de l'île de Montréal correspondent à des zones majoritairement anglophones.

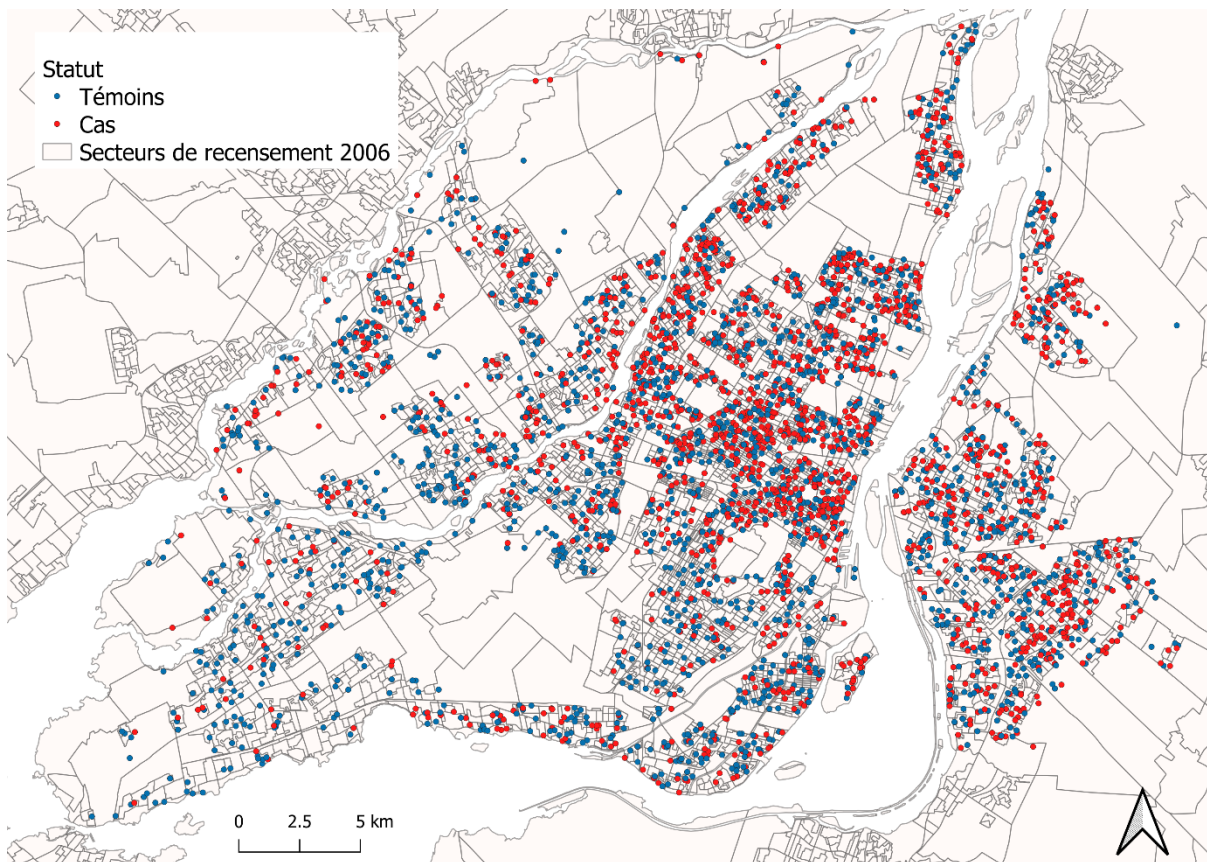


Figure 4-4 Répartition des cas et des témoins au moment du recrutement (Montréal, Québec, Canada), PROtEuS, 2005-2012

Comparaison des participants et des non-participants

A l'aide des adresses résidentielles récupérées au cours du recrutement, une comparaison des participants et des non-participants a été réalisée selon des indicateurs socio-économiques dérivés du recensement de 2006. Ceux-ci comprenaient l'éducation, le revenu, le chômage et la proportion d'immigrants récents. Les résultats sont présentés dans les Tableau 17-1 et Tableau 17-2 de l'ANNEXE VI. Très peu de différences ont été observées entre les participants et les non-participants pour ce qui est de la proportion d'immigrants récents, du taux de chômage, ou du niveau d'éducation. Cependant, les participants à l'étude avaient, semble-t-il, un statut socio-économique légèrement plus élevé que les non-participants (le pourcentage de personnes dans le quintile de revenu le plus bas étant le plus élevé chez ces derniers), caractéristique qui est souvent observée dans les études cas-témoins épidémiologiques. Des résultats similaires étaient observés pour la comparaison selon le statut cas-témoins. De façon générale,

les résultats de la comparaison entre les participants et les non-participants vont dans le sens d'une absence de biais de sélection majeur dans l'étude PROtEuS.

4.2.3 Recueil des données

Entre 2006 et 2012, les sujets ont été interrogés en face à face, le plus souvent à leur domicile, par des enquêteurs qualifiés et spécifiquement formés pour cette étude. Un questionnaire a été notamment administré aux participants durant l'entretien, ce qui a permis de recueillir un large éventail d'informations. Ces informations comprenaient des caractéristiques sociodémographiques, médicales, de mode de vie, des antécédents de familiaux de cancer, et les pratiques de dépistage du cancer de la prostate. Un questionnaire semi-structuré a permis d'obtenir un historique complet d'emplois occupés tout au long de la vie. L'historique des adresses résidentielles a également été obtenu, ainsi que les facteurs anthropométriques des sujets de l'étude et de leurs parents au premier degré. Afin de respecter la temporalité entre l'exposition et le diagnostic de la maladie, les informations recueillies pour les cas ont été censurées au diagnostic, ou pour certaines variables, mesurées deux ans avant la date index ou dans le passé.

A la suite de l'entrevue, des échantillons de salive et d'ongles ont été recueillis, afin d'en extraire l'ADN et déterminer les éventuelles expositions aux métaux, respectivement.

Pour 3,1 % des cas et 3,8 % des témoins, les entretiens ont été menés avec un répondant proxy, dans la plupart des cas le ou la conjoint(e) du sujet.

État matrimonial

L'état matrimonial a été recueilli lors des entretiens en face à face à l'aide de la question suivante : « Quel est votre état civil actuel ? ». Les réponses étaient classifiées en 7 catégories : marié, conjoint de fait, séparé, divorcé, célibataire, veuf, ou membre d'une communauté religieuse. L'état civil de « conjoint de fait » fait référence à toute personne qui est engagée dans une relation de couple depuis au moins 12 mois consécutifs.

Structure familiale

Le questionnaire PROtEuS n'avait pas pour but de spécifiquement recueillir la composition des familles pour notre objectif. Or, la taille et la structure de la famille peuvent refléter des opportunités ou des

manques dans les interactions sociales. Pour déduire ces informations, nous avons utilisé les données qui ont été collectées lors de l'entretien afin de connaître les caractéristiques anthropométriques familiales (ANNEXE VII, Figure 18-1). Ces informations ont été recueillies pour le père et la mère, les frères et sœurs ou demi-frères et demi-sœurs, et les fils et filles biologiques. Les informations recueillies comprenaient le prénom, l'année de naissance, le statut vital (vivant ou décédé), l'âge actuel ou au décès. Grâce à ces informations, le nombre de frères et sœurs (incluant les demi-frères et sœurs) des sujets, ainsi que le nombre d'enfants, de fils et de filles ont été déterminés.

Nombre de personnes vivant avec le sujet

Cette mesure a été évaluée à plusieurs moments dans le temps, soit deux ans avant le diagnostic pour les cas ou avant l'interview pour les témoins, et à l'âge de 40 ans, à travers les questions suivantes :

- « Il y a deux ans, combien de personnes vivaient avec vous, excluant vous-même ? »
- « Lorsque vous aviez 40 ans (ou maintenant si vous êtes plus jeune), combien de personnes vivaient avec vous, excluant vous-même ? »

Composition des ménages

La composition des ménages a pu être établie à partir de la liste électorale de la province québécoise, disponible uniquement pour les témoins de l'étude PROtEuS. Cette liste comprend des informations concernant tous les adultes âgés de 18 ans ou plus et vivant à la même adresse que le témoin, incluant le nom, le sexe et l'année de naissance. En croisant les informations fournies par les témoins lors de l'entrevue concernant la structure familiale et les informations inscrites sur la liste électorale, les liens de parenté des différents membres du ménage avec le sujet de l'étude PROtEuS ont pu être établis.

La composition des ménages a été catégorisée comme suit :

- Sujets vivant avec un conjoint uniquement (sans autres adultes dans le logement)
- Sujets vivant avec un conjoint et un ou plusieurs autre(s) adulte(s)
- Sujets vivant avec un ou plusieurs adulte(s) autre qu'un conjoint
- Sujets vivant avec aucun autre adulte dans le ménage.

Les adultes identifiés comme n'étant pas des conjoints correspondaient majoritairement aux enfants des témoins, à un autre parent proche (frères, sœurs, parents), ou alors à des personnes résidentes dans le même centre pour personnes âgées que le sujet.

Historique résidentiel

Les adresses résidentielles au moment du recrutement ont été extraites des dossiers hospitaliers pour les cas et à partir des informations contenues dans les listes électorales pour les témoins. L'historique des adresses résidentielles, depuis la naissance des sujets jusqu'au moment de leur recrutement, a ensuite été collecté rétrospectivement lors des entrevues ou encore lors d'entretiens téléphoniques de suivi (ANNEXE VII, Figure 18-2). Les durées de résidence aux différentes adresses, avec les années de début et de fin, étaient également recueillies. Pour les adresses situées hors du Canada, seuls la ville et le pays étaient relevés. Les adresses situées au Canada ont, elles, été recueillies à différents niveaux de précision selon la mémoire des sujets. Ces niveaux de précision étaient les suivants (du plus au moins précis) :

1. Adresse complète avec numéro de rue, rue, ville
2. Intersection de rue, ville
3. Code postal (à Montréal, le code postal correspond généralement à un bloc d'immeubles)
4. Nom de rue avec point de repère, ville
5. Nom de rue, ville
6. Point de repère, ville
7. Ville

Les adresses ont par la suite été géocodées avec le logiciel de système d'information géographique ArcGIS (SIG, ESRI, Redlands, CA) et à l'aide de plusieurs bases de données spatiales, dont « Adresses Québec » qui couvre les adresses et coordonnées de l'ensemble de la province de Québec et la GéoBase du Réseau routier national du Canada. Le géocodage est un processus qui consiste à attribuer des coordonnées géographiques (coordonnées x,y) à un objet (ici, les adresses). Les coordonnées ainsi créées permettent de positionner chaque objet sur une carte ou un plan. Le système de coordonnées géographiques qui a été utilisé pour ce projet de recherche est le *North American 1983 datum (NAD83)*. Les adresses ont été géolocalisées de façon automatique tout tenant compte des éventuelles erreurs (minimes) d'orthographe. Néanmoins, certaines adresses en entrée n'ont pas été reconnues, ce qui a conduit à des géolocalisations d'adresses manquantes. Dans ce cas, un travail manuel, adresse par adresse, a été effectué lorsque ceci était possible. De même que pour les adresses collectées, plusieurs précisions de géocodage ont été obtenues. Cette précision dépendait de la qualité des adresses en entrée répondues par les sujets ainsi que de l'information disponible dans les bases de données spatiales utilisées. Par exemple, si le numéro de rue précisé en entrée n'existait pas dans la base de données spatiale, on assignait alors le numéro voisin le plus proche existant (par exemple, si le 10 Rue Paul n'existe pas (adresse fictive), alors la localisation est

assignée au numéro suivant dans la rue, le 12 Rue Paul). Si et seulement si, la précision en entrée ne comportait que le nom de la rue et que cette rue mesurait moins de 500 mètres, l'adresse était géocodée au point correspondant au milieu de la rue. Sinon, elle n'était pas géocodée. De la même façon, si le code postal correspondait à une zone dont les deux points les plus distants étaient éloignés de moins de 500 mètres, l'adresse était géocodée au centroïde du code postal. Sinon, aucune géolocalisation n'était attribuée. Les précisions de géocodage obtenues étaient les suivantes (du plus au moins précis) :

1. Numéro de rue
2. Intersection de rue
3. Point au milieu de la rue
4. Centroïde du code postal

Indice de défavorisation sociale contextuelle

La défavorisation sociale contextuelle a été mesurée grâce à un indice développé par Pampalon *et al.* au début des années 2000 (Pampalon *et al.*, 2009). Cet indice de défavorisation est disponible actuellement pour chacune des années de recensement ayant eu au Canada à partir de 1991, et est construit sur la base de la plus petite unité territoriale utilisée pour diffuser les chiffres du recensement. Elle équivaut au secteur de dénombrement pour les années 1991 et 1996, et à l'aire de diffusion après 2001, c'est-à-dire une zone habitée par environ 400 à 700 personnes. Les dates de diagnostic étant comprises entre 2005 et 2009 pour les cas et entre 2005 et 2010 pour les témoins, l'année retenue pour extraire l'indice de défavorisation est celle étant située la plus proche de ces dates, soit l'année 2006. L'indice de défavorisation a également été extrait pour l'année 1996, soit environ 10 ans avant la date de diagnostic ou d'interview, afin de tenir compte du délai entre l'initiation de la maladie et le diagnostic.

Les indicateurs de recensement utilisés pour la construction de l'indice ont été sélectionnés de par leur dimension matérielle et/ou sociale, leurs effets connus sur la santé des populations, et par leur disponibilité dans les données de recensement. Ils incluent :

- le revenu moyen des personnes de 15 ans et plus ;
- la proportion de personnes ayant un emploi parmi les 15 ans et plus ;
- la proportion de personnes de 15 ans et plus sans certificat ou diplôme d'études secondaires ;
- la proportion de familles monoparentales ;
- la proportion de personnes de 15 ans et plus vivant seules ;
- la proportion de personnes de 15 ans et plus divorcées, séparées, ou veuves.

A l'exception de la proportion de familles monoparentales, tous les indicateurs ont été ajustés selon la structure par âge et sexe de la population canadienne grâce à la méthode de standardisation directe. Une analyse en composante principale a ensuite permis l'intégration de ces différents indicateurs socio-économiques sous forme d'indice de défavorisation. Deux composantes principales en sont alors ressorties : une composante matérielle, associée au niveau d'éducation, au revenu et au taux d'emploi, et une composante sociale, liée à l'état matrimonial et à la structure familiale (vivre seul et famille monoparentale).

Pour chaque unité géographique de recensement et pour chaque composante mise en évidence, les unités territoriales ont été ordonnées selon leurs notes factorielles, puis réparties en quintiles, pondérés selon la population. Le quintile 1 représente les secteurs les moins défavorisés, tandis que le quintile 5 indique les secteurs les plus défavorisés. Dans le cadre de cette thèse, l'indice de défavorisation sociale a été utilisé comme marqueur de la défavorisation sociale des quartiers où résidaient les sujets de l'étude. En outre, en plus de l'indice général de défavorisation sociale, tous les indicateurs individuels qui composent l'indice ont été extraits des données de recensement Canadien de 2006 et de 1996.

Finalement, une jointure spatiale par superposition des couches (Figure 4-5) a été utilisée afin d'associer les adresses résidentielles géocodées aux indices de défavorisation mesurés au niveau des unités géographiques de recensement (secteurs de dénombrement en 1996 et aires de diffusion en 2006). Ces unités géographiques faisaient office de proxy pour représenter le voisinage des résidences des participants.

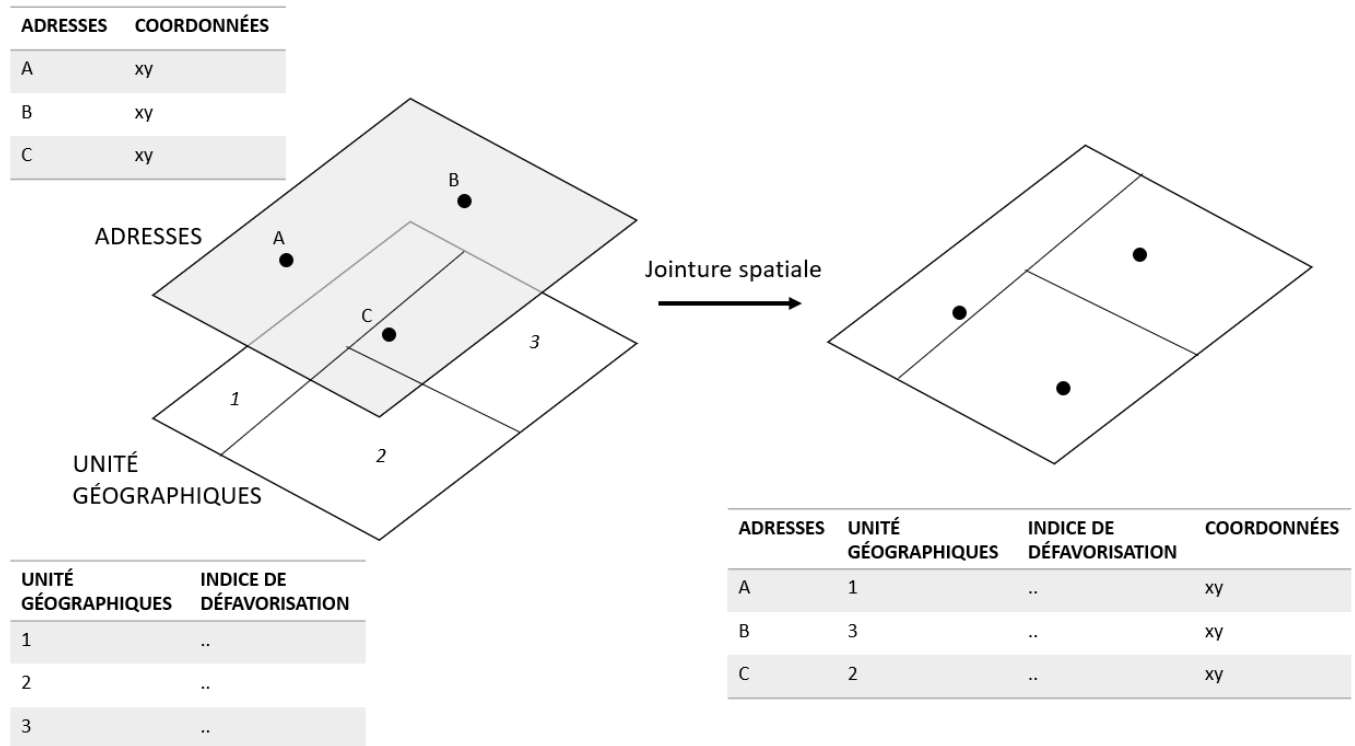


Figure 4-5 Principe de la jointure spatiale

Modes de vie

Plusieurs informations concernant des comportements et modes de vie liés à la santé ont été recueillis dans PROtEuS. La durée et la fréquence de consommation par jour, mois ou année de tabac (cigarettes, cigares, pipes ou tabac à chiquer) et de verres d'alcool (bière, vin et spiritueux) ont notamment été récoltées. Les verres d'alcool correspondaient aux portions couramment utilisées pour la bière, le vin et les spiritueux, soit respectivement 375 ml, 125 ml et 45 ml. La fréquence de consommation de portions usuelles de différents aliments était également rapportée, incluant la consommation de fruits et légumes. Il a par ailleurs été demandé aux participants de décrire leur niveau d'activité physique au travail, pendant les loisirs et à la maison selon trois niveaux : très actif, moyennement actif, peu actif.

Visites chez le médecin

La fréquence de visites chez un médecin était rapportée dans le questionnaire PROtEuS sous la section de l'historique médicale personnelle. Les sujets devaient déclarer s'ils visitaient usuellement un médecin : moins d'une fois par année, environ une à trois fois par année, ou plus de trois fois par année.

Cancer de la prostate

Les informations concernant le cancer de la prostate étaient recueillies à travers les dossiers médicaux des patients.

Grade du cancer. Le degré d'agressivité du cancer de la prostate a été défini à partir du score de Gleason, lui-même extrait des rapports de pathologie. Les scores de Gleason ont été attribués à partir des biopsies à visée diagnostique ainsi que lors de la prostatectomie, le cas échéant. Ainsi, un score de Gleason supérieur ou égal 7 [4+3] définissait un cancer de haut-grade (ou cancer agressif) alors qu'un score inférieur ou égal à 7 [3 + 4] indiquait un cancer de type non agressif (Wright *et al.*, 2009). Une autre définition, plus stricte, caractérisait un cancer de la prostate agressif par un score de Gleason supérieur ou égal à 8, alors qu'un score inférieur ou égal à 7 indiquait un cancer non-agressif (Hurwitz *et al.*, 2021).

Dépistage. Une section du questionnaire portait sur l'historique de dépistage du cancer de la prostate. Les participants ont notamment été questionnés pour savoir s'ils avaient déjà subi un test ou un examen médical afin de détecter un cancer de la prostate, et de quel type de test/examen il s'agissait : prise de sang pour détecter l'APS, examen rectal digital, biopsie de la prostate, ou autre. L'année au cours de laquelle le dernier test a eu lieu était également demandée. Il faut noter que la raison pour laquelle le test a été réalisé n'a pas été recueillie (e.g., présence de symptômes), ce qui empêche de faire la distinction entre un test réel de dépistage et un test dit de « confirmation » à visée diagnostique.

4.2.4 Analyses statistiques

Les analyses statistiques pour l'objectif 2, 3 et 5 ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS (version 9.4 SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord, États-Unis) et R (version 3.6.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

Objectif 2

L'objectif 2 consistait à déterminer les associations entre plusieurs indicateurs liés à l'isolement social et le risque de cancer de la prostate. Ces indicateurs comprenaient le nombre de personnes vivant avec le sujet (deux ans avant le diagnostic ou l'entretien, et à l'âge de 40 ans), le nombre d'enfants et de frères et sœurs. L'issue étudiée était le cancer primaire incident de la prostate. La variable dépendante a ainsi été modalisée comme une variable binaire : cas de cancer de la prostate incident, témoins qui n'ont pas eu de diagnostic de la maladie.

Pour cela, des régressions logistiques non conditionnelles ont été utilisées afin d'estimer les RC et les IC à 95 %. Des modèles polytomiques ont été utilisés pour estimer les associations séparément selon le degré d'agressivité de la tumeur (cas de cancer agressif, cas de cancer non-agressif vs témoins).

Les modèles ont été ajustés pour des facteurs de confusion potentiels, identifiés à l'aide de DAGs. Les co-variables retenues comprenaient : l'âge, l'ascendance ethnique (européenne, africaine, asiatique, autre), ainsi que certaines autres variables (état matrimonial, nombre d'enfants et nombre des personnes vivant avec le sujet à 40 ans) utilisées soit comme variables d'ajustement, soit comme variables d'exposition selon les modèles. L'âge a été rentré dans les modèles en tant que variable continue après confirmation de la linéarité du logit.

En supposant que les données manquantes manquaient au hasard, des imputations multiples par la méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov ont été réalisées.

En guise d'analyse de sensibilité, les sujets qui n'avaient pas été dépistés pour le cancer de la prostate dans les 2 ans précédant l'entretien ou le diagnostic ont été exclus afin d'évaluer l'impact possible du dépistage dans les associations observées et pour diminuer la probabilité d'avoir des cas de cancer de la prostate non-diagnostiqués parmi les sujets témoins.

Des analyses additionnelles ont également été conduites dans le but d'évaluer l'impact d'un ajustement sur le statut socio-économique. Deux variables représentant le statut socio-économique ont été utilisées : le plus haut niveau de scolarité atteint (primaire, secondaire, collégial, universitaire) et la position socio-économique européenne du plus long emploi occupé (salarier, employés cols blancs de niveau supérieur, petite bourgeoisie ou travailleurs indépendants, employés cols blancs de niveau inférieur, ouvriers qualifiés, ouvriers semi-qualifiés ou non-qualifiés). Les résultats sont présentés au chapitre 6.7.

Objectif 3

L'objectif 3 visait à évaluer l'association entre la défavorisation sociale contextuelle et le risque de cancer de la prostate. Les données qui ont été utilisées pour répondre à cet objectif sont structurées, dans le sens où les sujets sont regroupés au sein d'unités géographiques (Figure 4-6).

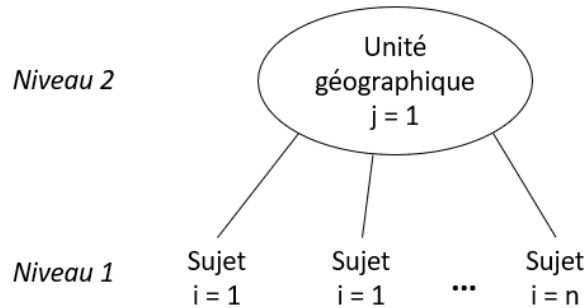


Figure 4-6 Structure hiérarchique, PROtEuS 2005-2012

Un modèle multiniveau est normalement tout indiqué dans une analyse contextuelle lorsqu'il s'agit de modéliser des données qui possèdent une structure hiérarchisée, constituée de différents niveaux d'agrégation emboîtés les uns dans les autres. Il permet de s'affranchir des biais qui seraient alors liés au non-respect de certaines des hypothèses des modèles de régression classique, telles que la non-indépendance des observations et les problèmes de corrélation des résidus au sein des différents niveaux.

Néanmoins, il a été conclu, après consultation auprès de chercheurs statisticiens et épidémiologistes, que le modèle multiniveau ne serait pas le plus approprié dans notre cas pour estimer les effets que l'on cherchait à estimer, et ce, pour plusieurs raisons. Premièrement, le coefficient de corrélation intra-classe était inférieur à 1% pour les deux périodes étudiées (2006 et 1996). Bien que ce point soit débattu dans la littérature, certains auteurs soutiennent que le modèle hiérarchique n'est pas forcément nécessaire si ce coefficient est suffisamment proche de zéro car les estimations multiniveaux sont alors similaires aux estimations traditionnelles (Goldstein, 2002; Peugh, 2010). Deuxièmement, le nombre d'individus par unités géographiques de recensement est très faible dans notre étude, avec une médiane de 1 sujet. Seulement 15 % des unités comportaient deux cas de cancer de la prostate ou plus. Des cartes représentant la distribution des sujets (total, cas, témoins) selon les unités géographiques sont présentées en ANNEXE VIII. Le Tableau 19-1, détaille par ailleurs les unités géographiques comportant 5 individus ou plus, qui sont au nombre de 30 pour 1996 (1,8%), et 41 pour 2006 (1,7%). En l'occurrence, le problème lié au fait que les individus d'un même groupe partagent des caractéristiques communes qui peuvent affecter

l'issue principale est minime. Avec un faible coefficient de corrélation intra-classe et un faible nombre d'observations par cluster, l'erreur de type I est particulièrement réduite (Musca *et al.*, 2011). Finalement, l'étude PROtEuS n'a pas été spécifiquement conçue pour l'analyse de données présentant des structures complexes possédant différents niveaux et requérant une sélection des sujets à l'intérieur de chaque niveau. Les cas et les témoins n'ont pas été échantillonnés de façon aléatoire dans les secteurs géographiques dans lesquels ils résident, c'est-à-dire qu'aucun échantillonnage en grappe n'a été réalisé. Pour ces raisons, l'utilisation d'un modèle multiniveau ne serait pas justifié, et ne serait par ailleurs pas performant puisqu'il conduirait à des calculs qui n'arriveraient pas forcément à un stade de convergence (Clarke & Wheaton, 2007).

Des modèles de régression logistique classique non conditionnels ont donc été utilisés dans le but d'estimer les RC et les IC à 95% de l'association entre la défavorisation sociale contextuelle et le risque de cancer de la prostate. L'issue était le cancer primaire incident de la prostate, modalisée en tant que variable binaire (cas de cancer de la prostate incident vs témoins qui sont sans diagnostic de la maladie). Des modèles de régression logistique polytomique ont été utilisés pour évaluer les associations séparément selon le niveau d'agressivité du cancer (cas de cancer agressif, cas de cancer non-agressif vs témoins).

En analyses additionnelles, des modèles d'équations d'estimation généralisées (*Generalized Estimating Equations*, GEE) avec des matrices échangeables ont néanmoins été réalisés, prenant en considération le regroupement des sujets dans les unités géographiques. Des résultats similaires à ceux obtenus avec les modèles classiques auraient tendance à indiquer que les estimations observées en analyses principales ne seraient pas fortement biaisées par la non prise en compte de la corrélation intra-cluster.

Pour cet objectif, les expositions d'intérêt correspondaient à 1) l'indice de défavorisation sociale et 2) ses différents indicateurs pris séparément, c'est-à-dire la proportion d'individus de 15 ans et plus vivant seuls, la proportion d'individus de 15 ans et plus séparés, divorcés ou veufs et la proportion de familles monoparentales dans l'unité géographique où résident les individus.

Pour chacune des expositions, trois modèles furent réalisés. Le premier était un modèle minimalement ajusté sur l'âge (en continu).

Pour le modèle 2, les facteurs de confusion potentiels furent sélectionnés à l'aide d'un DAG. Ils incluaient l'âge au diagnostic pour les cas ou à l'entrevue pour les témoins (en continu), l'ascendance ethnique (européenne, africaine, asiatique, autre), le revenu familial (<20 000 \$ CAD, 20 000-29 999 \$ CAD, 30 000-

49 999 \$ CAD, 50 000-79 999 \$ CAD, $\geq 80,000$ \$ CAD), le plus haut niveau de scolarité atteint (primaire, secondaire, collégial, universitaire) et l'indice de défavorisation matérielle (représenté en quintiles).

Par ailleurs, dans le but d'étudier les associations indépendamment de l'isolement social au niveau individuel, les co-variables individuelles suivantes, disponibles dans PROtEuS, ont été ajoutées dans le modèle 3 : l'état matrimonial (marié ou en union libre, séparé ou divorcé, célibataire, veuf, membre d'un ordre religieux), le nombre d'enfants, le nombre de frères et sœurs et le nombre de personnes vivant avec le sujet deux ans avant la date de diagnostic/entrevue. Les variables continues ont été incluses en tant que telles dans le modèle sous forme de termes linéaires après vérification de la linéarité. Nous avons également évalué la modification d'effet potentielle de l'association entre la défavorisation sociale du quartier sur le risque de cancer de la prostate par les variables individuelles d'isolement social, à la fois sur une échelle multiplicative et sur une échelle additive.

Pour tenir compte des valeurs manquantes, des imputations multiples par la méthode de Monte par chaînes de Markov ont été réalisées en faisant la supposition que les données étaient manquantes au hasard.

Dans un second temps, nous avons examiné les patterns de changement dans la défavorisation sociale du quartier entre 1996 et l'année du recrutement. Quatre patterns ont été étudiés : les sujets qui vivaient dans un quartier à faible défavorisation sociale aux deux moments ont été classés dans la catégorie « faible-faible », ceux qui sont passés d'une défavorisation élevée à faible ou d'une défavorisation faible à élevée étaient dans la catégorie « élevé-faible » ou « faible-élevé » respectivement, et ceux qui sont restés dans un quartier caractérisé par une forte défavorisation ont été classés dans la catégorie « élevé-élevé ». Par ailleurs, les analyses ont été restreintes aux sujets dépistés récemment (dans les deux avant la date de diagnostic ou d'interview), afin de déterminer l'effet des tests de dépistage/diagnostic dans les associations observées, et d'éliminer les possibles cas latents non-diagnostiqués parmi les sujets témoins. Une définition plus stricte pour caractériser les cancers agressifs a été utilisée (score de Gleason ≥ 8), et les E-valeurs ont été calculées pour évaluer la robustesse des résultats à la présence éventuelle de confusion résiduelle (VanderWeele & Ding, 2017).

Objectif 5

L'objectif 5 visait à étudier le lien entre la composition des ménages et différents comportements liés à la santé, afin d'apporter des pistes concernant les mécanismes potentiellement impliqués dans les associations observées entre la composition des ménages et le risque de cancer de la prostate.

Des régressions logistiques non conditionnelles ont permis d'estimer les RC et les IC à 95% pour les associations entre la composition des ménages et les variables binarisées suivantes :

- Consommation récente de fruits et légumes : portion journalière de fruits et légumes supérieure ou égale à 5 vs inférieure à 5.
- Consommation excessive d'alcool : consommation de plus de 14 verres d'alcool par semaine vs 14 verres ou moins, selon la définition des NIH (National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism).
- Statut tabagique : fumeur actuel vs non-fumeur actuel.
- Niveau d'activité physique global : activité physique à un niveau très actif vs activité physique modéré ou faible.
- Dépistage du cancer de la prostate : oui vs non.

Une analyse logistique de type polytomique a été appliquée pour estimer l'association entre la composition des ménages et la fréquence moyenne de visites chez le médecin (en 3 catégories : moins d'une fois par année, une à trois fois par année, plus de trois fois par année).

Selon le nombre de comportements adoptés par les individus en accord avec les recommandations de santé publique, un score de comportements « sains » a été créé. C'est-à-dire qu'un point était accordé pour chacune des conditions suivantes rencontrées :

- Manger 5 fruits et légumes ou plus par jour,
- Ne pas être un gros buveur (consommation de 14 verres ou moins d'alcool par semaine),
- Ne pas fumer,
- Être très actif physiquement.

Un score élevé indiquait un nombre élevé de comportements sains. Pour étudier la relation entre la composition des ménages et ce score, une régression quasi-poisson a été utilisée afin de tenir compte de la légère sous-dispersion des observations (Lee *et al.*, 2021).

Comme pour les objectifs précédents, les facteurs de confusion potentiels considérés pour l'inclusion dans les modèles ont été déterminés à l'aide de DAGs. Ils incluaient : l'âge, l'ascendance ethnique (européenne, africaine, asiatique, autres), le nombre de problèmes de santé chroniques (0, 1, 2, ≥ 3) et la classification socio-économique européenne du plus long emploi occupé utilisée en tant qu'indicateur du statut socio-économique (salarial, employés cols blancs de niveau supérieur, petite bourgeoisie ou travailleurs

indépendants, employés cols blancs de niveau inférieur, ouvriers qualifiés, ouvriers semi-qualifiés ou non-qualifiés) (Harrison & Rose, 2006).

Finalement, des imputations multiples par la méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov ont été appliquées pour tenir compte des données manquantes.

Puissance statistique

L'estimation de la puissance statistique est difficile étant donné que nous ne disposons pas de données antérieures concernant les prévalences des différentes expositions d'intérêt pour la population étudiée ainsi que l'amplitude des associations attendues. En Figure 4-7, nous avons calculé la puissance statistique attendue pour différents pourcentages d'exposition et valeurs de RC. Les résultats suggèrent que celle-ci devrait être relativement élevée malgré des valeurs de RC faible. Par exemple, pour détecter un RC de 1,4 avec une prévalence d'exposition supérieure ou égale à 10 %, la puissance statistique sera supérieure à 92 % pour tous les cas. Si l'on considère seulement les cas agressifs, la puissance statistique sera supérieure à 82 % pour des prévalences supérieures ou égales à 25 %.

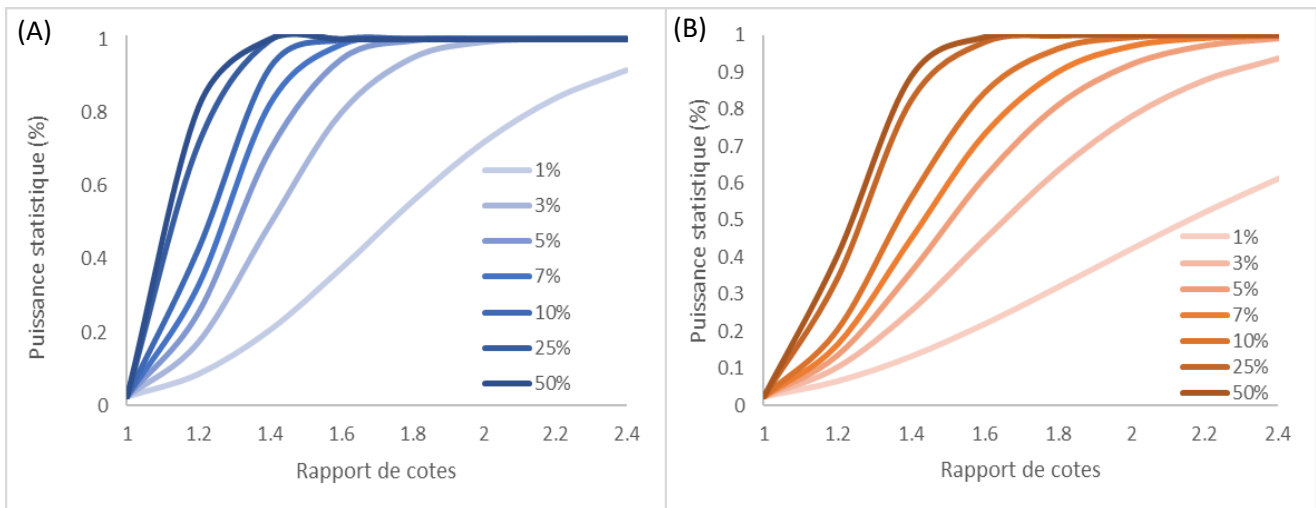


Figure 4-7 Puissance statistique estimée pour (A) 1931 cas et (B) 436 cas agressifs (Gleason ≥ 8 ou égal à 7[4 + 3]), selon différentes prévalences d'exposition

4.3 Objectif 4 – Examen de la portée

4.3.1 Schéma d'étude

Dans le but de fournir un aperçu de l'état actuel des connaissances concernant l'association entre les relations sociales et le dépistage du cancer de la prostate, un examen de la portée (ou *scoping review*) a été réalisé.

Ce type d'examen vise à dresser un portrait de la nature et l'étendue de la recherche effectuée dans un domaine ou sur un sujet complexe en délimitant les principaux concepts et en mettant en évidence les lacunes dans les connaissances existantes. Il s'agit d'une méthode de synthétisation de l'information principalement utilisée lorsque le sujet d'intérêt n'a pas encore été examiné de manière exhaustive dans la littérature, comme cela est le cas pour le sujet étudié ici, ou présente une nature trop complexe et/ou trop hétérogène qui ne se prête pas à une revue de la littérature systématique classique.

L'examen de la portée effectué dans le cadre de cette thèse a été réalisé conformément aux directives PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*) (Tricco *et al.*, 2018).

4.3.2 Procédures de recherche

La recherche a consisté en l'interrogation des bases de données suivantes : *PubMed*, *Cochrane central register*, *Scopus*, et *Web of science*. La littérature pertinente retenue incluait toutes les études qui examinaient l'association entre différents indicateurs relatifs aux relations sociales et le dépistage du cancer de la prostate, publiées jusqu'au 1^{er} février 2021 (c.-à-d. la date à laquelle la recherche a été effectuée). Aucune restriction concernant la langue de publication n'a été établie. Les mots-clés utilisés dans la recherche comprennent des termes relatifs au cancer de la prostate, au dépistage (incluant le test de l'APS et l'examen rectal digital) et aux relations sociales. Nous avons également effectué une recherche manuelle dans les références bibliographiques des articles inclus, ainsi qu'une analyse des revues de la littérature afin d'identifier des articles supplémentaires à inclure.

4.3.3 Sélection des articles

Une première sélection a été faite sur la base du titre des articles et de leur résumé. Pour être retenu dans cet examen de la portée, les études devaient rapporter une mesure d'association entre au moins un

indicateur relatif aux relations sociales et un test de dépistage du cancer de la prostate. Aucun critère concernant l'âge ou l'ascendance des populations d'étude n'était imposé. Ensuite, les textes intégraux des articles sélectionnés ont été parcourus pour exclure :

- Les commentaires, revues de littérature et études qualitatives,
- Les études dont les résultats concernaient le dépistage d'un cancer autre que le cancer de la prostate,
- Les études qui investiguaient des expositions autre que les indicateurs de relations sociales.

4.3.4 Collecte des informations

A l'aide d'un formulaire d'extraction de données approuvé par tous les co-auteurs, les informations suivantes ont été extraites et synthétisées pour chaque étude retenue : premier auteur, année de publication, pays, schéma d'étude, objectif de l'étude, taille et caractéristique de la population, indicateurs des relations sociales, issue, facteurs de confusion et les résultats obtenus.

5 PREMIER ARTICLE : “MARITAL STATUS AND PROSTATE CANCER INCIDENCE: A POOLED ANALYSIS OF 12 CASE-CONTROL STUDIES FROM THE PRACTICAL CONSORTIUM”

État matrimonial et incidence du cancer de la prostate : une analyse poolée de 12 études cas-témoins du Consortium PRACTICAL

Auteurs :

Charlotte Salmon¹, Lixin Song^{2,3}, Kenneth Muir^{4,5}, UKGPCS collaborators⁶, Nora Pashayan^{7,8}, Alison M. Dunning⁸, Jyotsna Batra^{9,10}, APCB BioResource (Australian Prostate Cancer BioResource)^{9,10}, Suzanne Chambers^{11,12}, Janet L. Stanford^{13,14}, Elaine A. Ostrander¹⁵, Jong Y. Park¹⁶, Hui-Yi Lin¹⁷, Olivier Cussenot^{18,19}, Géraldine Cancel-Tassin^{19,18}, Florence Menegaux²⁰, Emilie Cordina-Duverger²⁰, Manolis Kogevinas^{21,22,23,24}, Javier Llorca^{25,24}, Radka Kaneva²⁶, Chavdar Slavov²⁷, Azad Razack²⁸, Jasmine Lim²⁸, Manuela Gago-Dominguez^{29,30}, Jose Esteban Castelao³¹, Zsofia Kote-Jarai³², Rosalind A. Eeles^{32,33}, on behalf of the PRACTICAL Consortium*, Marie-Élise Parent^{1,34}

¹Epidemiology and Biostatistics Unit, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut national de la recherche scientifique, University of Quebec, Laval, QC, Canada

²Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, US

³School of Nursing, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, US

⁴Division of Population Health, Health Services Research and Primary Care, University of Manchester, Oxford Road, Manchester, M13 9PL, UK

⁵Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, CV4 7AL, UK

⁶<http://www.icr.ac.uk/our-research/research-divisions/division-of-genetics-and-epidemiology/oncogenetics/research-projects/ukgpcs/ukgpcs-collaborators>

⁷Department of Applied Health Research, University College London, London, WC1E 7HB, UK

⁸Centre for Cancer Genetic Epidemiology, Department of Oncology, University of Cambridge, Strangeways Laboratory, Worts Causeway, Cambridge, CB1 8RN, UK

⁹Australian Prostate Cancer Research Centre-Qld, Institute of Health and Biomedical Innovation and School of Biomedical Sciences, Queensland University of Technology, Brisbane QLD 4059, Australia

¹⁰Translational Research Institute, Brisbane, Queensland 4102, Australia

¹¹University of Technology, Sydney

¹²Cancer Council Queensland, Fortitude Valley, QLD 4006, Australia

¹³Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington, 98109-1024, USA

¹⁴Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Washington, Seattle, Washington 98195, USA

¹⁵National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, 50 South Drive, Rm. 5351, Bethesda, MD 20892, USA

¹⁶Department of Cancer Epidemiology, Moffitt Cancer Center, 12902 Magnolia Drive, Tampa, FL 33612, USA

¹⁷School of Public Health, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA 70112, USA

¹⁸Sorbonne Universite, GRC n°5 , AP-HP, Tenon Hospital, 4 rue de la Chine, F-75020 Paris, France

¹⁹CeRePP, Tenon Hospital, F-75020 Paris, France.

²⁰Paris-Saclay University, UVSQ, Inserm, Gustave Roussy, CESP, "Exposome and Heredity" team, 94805, Villejuif, France

²¹ISGlobal, Barcelona, Spain

²²IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

²³Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

²⁴CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 28029 Madrid, Spain

²⁵University of Cantabria, 39005, Santander, Spain

²⁶Molecular Medicine Center, Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University of Sofia, Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria

²⁷Department of Urology and Alexandrovska University Hospital, Medical University of Sofia, 1431 Sofia, Bulgaria

²⁸Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Malaya, 50603 Kuala Lumpur, Malaysia

²⁹Genomic Medicine Group, Galician Foundation of Genomic Medicine, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Servicio Galego de Saúde, SERGAS, 15706, Santiago de Compostela, Spain

³⁰University of California San Diego, Moores Cancer Center, Department of Family Medicine and Public Health, University of California San Diego, La Jolla, CA 92093-0012, USA

³¹Genetic Oncology Unit, CHUVI Hospital, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Biomédica Galicia Sur (IISGS), 36204, Vigo (Pontevedra), Spain

³²The Institute of Cancer Research, London, SM2 5NG, UK

³³Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, SW3 6JJ, UK

³⁴School of Public Health, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

* Additional members from the PRACTICAL consortium are provided in the Supplementary Material. Information on the consortium can be found at <http://practical.icr.ac.uk/>.

Titre de la revue :

European Journal of Epidemiology (facteur d'impact 2021 : 12.44)

Publié le 18 Juillet 2021

<https://doi.org/10.1007/s10654-021-00781-1>

Contribution des auteurs :

Charlotte Salmon a conceptualisé l'étude et l'analyse, effectué l'analyse et préparé le manuscrit. Marie-Élise Parent a supervisé l'acquisition des données du consortium, participé à la conception de l'étude et revu le manuscrit. Tous les auteurs ont participé à l'interprétation des données et ont apporté d'importantes contributions intellectuelles au manuscrit.

5.1 Abstract

While being in a committed relationship is associated with a better prostate cancer prognosis, little is known about how marital status relates to its incidence. Social support provided by marriage/relationship could promote a healthy lifestyle and an increased healthcare seeking behavior.

We investigated the association between marital status and prostate cancer risk using data from the PRACTICAL Consortium. Pooled analyses were conducted combining 12 case-control studies based on histologically-confirmed incident prostate cancers and controls with information on marital status prior to diagnosis/interview. Marital status was categorized as married/partner, separated/divorced, single, or widowed. Tumours with Gleason scores ≥ 8 defined high-grade cancers, and low-grade otherwise. NCI-SEER's summary stages (local, regional, distant) indicated the extent of the cancer. Logistic regression was used to derive odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI) for the association between marital status and prostate cancer risk, adjusting for potential confounders.

Overall, 14,760 cases and 12,019 controls contributed to analyses. Compared to men who were married/with a partner, widowed men had an OR of 1.19 (95%CI 1.03-1.35) of prostate cancer, with little difference between low- and high-grade tumours. Risk estimates among widowers were 1.14 (95%CI 0.97-1.34) for local, 1.53 (95%CI 1.22-1.92) for regional, and 1.56 (95%CI 1.05-2.32) for distant stage tumours. Single men had elevated risks of high-grade cancers.

Our findings highlight elevated risks of incident prostate cancer among widowers, more often characterized by tumours that had spread beyond the prostate at the time of diagnosis. Social support interventions and closer medical follow-up in this sub-population are warranted.

Keywords: Marital status; Prostate cancer; Consortium; Pooled analysis; Meta-analysis

5.2 Introduction

Prostate cancer is one of the most common cancers in men worldwide, and a leading cause of cancer death (International Agency for Research on Cancer, 2018b). Its etiology remains poorly understood. The only risk factors clearly identified are age, ancestry, a family history of prostate cancer, and some 270 genetic susceptibility variants estimated to explain about one-third of the familial relative risk (Conti *et al.*, 2021; Thun *et al.*, 2017). None of these factors is modifiable, precluding the establishment of preventive strategies.

Striking geographic variations in incidence, which cannot be fully explained by detection practices (Klassen & Platz, 2006), and evidence from migration studies (Loeb *et al.*, 2013) suggest that exogenous factors such as environmental and lifestyle factors likely play a role in its development. Around 40% of prostate cancer etiology would be explained by exogenous factors (Mucci *et al.*, 2016). Underlying circumstances affecting behavior, such as marital status, could thus influence prostate cancer development.

There is fairly consistent epidemiological evidence of an association between marital status and health (Robards *et al.*, 2012; Verbrugge, 1979). Being in a committed relationship has been found to be globally associated with a healthier lifestyle, such as less smoking and alcohol consumption, better diet, more physical activity, and with maintaining a healthy body weight (Eng *et al.*, 2005; Pettee *et al.*, 2006; Schoeppe *et al.*, 2018; Teachman, 2016). As these factors are suspected to contribute to prostate cancer risk (Thun *et al.*, 2017), they may explain, at least in part, an association between marital status and risk of this cancer. Moreover, social support provided by marriage may play a stress-buffering role, and motivate maintaining these healthy lifestyle behaviors (Watt *et al.*, 2014). Conversely, because women are more likely to engage in regular health care such as preventive care visit (i.e., screenings), for themselves and their family members (Blumberg *et al.*, 2014; Stafford *et al.*, 2018), marriage could increase the likelihood of screening and earlier detection of disease among spouses (Keating *et al.*, 2011; Meiser *et al.*, 2007).

Most in-depth investigations of the association between marital status and prostate cancer have focused on cancer prognosis rather than incidence. Findings suggest that unmarried men have a higher risk of adverse prostate cancer outcomes and mortality (Aizer *et al.*, 2013; Knipper *et al.*, 2019; Tyson *et al.*, 2013). This has raised the possibility that widowers might benefit from routine screening (Lehrer & Rosenzweig, 2016). Results from the handful of studies reporting on incidence are inconsistent (Andersson *et al.*, 1996; Cox *et al.*, 2006a; Fincham *et al.*, 1990; Harvei & Kravdal, 1997; Hayes *et al.*, 1992; La Vecchia

et al., 1993; Lund Nilsson *et al.*, 2000; Meijer *et al.*, 2013; Newell *et al.*, 1987; Randi *et al.*, 2004; Wren *et al.*, 2013), and to our knowledge, none has examined relationships with cancer grade at diagnosis. Moreover, studies to date should be interpreted with caution as in many, observations were hampered by small sample sizes and limited statistical power (Andersson *et al.*, 1996; Hayes *et al.*, 1992; La Vecchia *et al.*, 1993; Randi *et al.*, 2004), or presented no adjustment (Fincham *et al.*, 1990; Newell *et al.*, 1987; Wren *et al.*, 2013). Finally, there was heterogeneity in the definition of marital status and of prostate cancer stages across studies, making comparison across studies difficult.

We present here evidence on the association between marital status and risk of incident prostate cancer, overall and by cancer grade and stage, using data from the Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome (PRACTICAL) consortium.

5.3 Methods

5.3.1 Study Population

The study population included subjects integrated in the PRACTICAL consortium, a large international collaborative group established in 2008 which has assembled a large amount of genetic and epidemiologic data from multiple prostate cancer studies, with a primary aim to identify genetic risk factors. PRACTICAL currently consists of 133 study groups, including clinical trials, case-control and cohort studies, distributed all around the world, mostly in Europe and North America. A detailed description of the study groups is available at <http://practical.icr.ac.uk>. All individual studies were approved by local ethics committees and adhered to the principles of the Declaration of Helsinki.

Overall, 57 studies agreed to contribute their data to the present analysis. We excluded 34 studies that had more than 90% missing data on marital status, or that did not have information on it, for either all cases or all controls. Cohort studies typically had information on marital status at baseline, without further updates in status. To avoid heterogeneity due to differences in study design and timing of collection of marital status information, only case-control studies were selected. As a result, analyses were conducted on data from 12 case-control studies.

5.3.2 Exposure

Epidemiologic data were provided in accordance with the pre-established PRACTICAL data dictionary. Marital status was classified as married/partner, divorced/separated, single (i.e., never married), or widowed at prostate cancer diagnosis or interview (index date). For all analyses, individuals identified as married/with a partner constituted the reference category.

5.3.3 Outcome

Cases were men newly diagnosed with primary, histologically-confirmed invasive prostate cancer. Controls were men with no history of prostate cancer, frequency-matched to cases on age, ancestry and geographical region.

The degree of aggressiveness of prostate cancer was defined using the Gleason score, which reflects cell differentiation (Penney *et al.*, 2013). Following a recent recommendation (Hurwitz *et al.*, 2021), a tumour with a Gleason score ≥ 8 was considered as high-grade (Wright *et al.*, 2009) whereas a score ≤ 7 indicated a low-grade cancer. We also used an alternate definition of high-grade tumours (Gleason scores ≥ 7 [4 + 3]) (Wright *et al.*, 2009), but as results were similar to those based on scores ≥ 8 , only the latter are presented here.

According to the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (Ruhl *et al.*, 2018), cancer stage was defined as local when the cancer was confined to the prostate, regional if there was direct extension involving adjacent local structures and local lymph nodes, and distant for direct extension beyond local structures or metastasis.

5.3.4 Covariates

Potential confounders, identified using a directed acyclic graph (DAG, Supplementary Fig.1), were age at diagnosis for cases or at interview for controls (modelled as continuous, after confirming the linearity of the logit), and ancestry (European, African, Asian and other). Additional variables, not retained in the DAG but used to describe the study population, included first-degree family history of prostate cancer (no, yes), education (none, primary or secondary school, university degree, and professional qualification), overall physical activity from either occupation or leisure activities (low activity or sedentary, moderate

activity, high or energetic activity), current alcohol intake (no, yes), smoking status (never smoker, ex-smoker, current smoker), and current or recent body mass index (BMI) in kg/m².

5.3.5 Statistical analyses

Pooled analysis

Unconditional logistic regression was used to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the association between marital status and prostate cancer risk, combining data of individual participants from the 12 studies. Polytomous models were fitted to examine associations separately by cancer stage (local, regional, and distant compared to controls) and aggressiveness (low- and high-grade, compared to controls). Cases were excluded from the analyses by cancer stage and grade (27% and 12%, respectively) in the event of corresponding missing information. Sub-analyses were conducted to evaluate whether associations with marital status varied according to ancestry.

In order to take into account potential heterogeneity among studies and inherent confounding effects, all analyses were adjusted for individual study sites in addition to the potential confounding factors identified by the DAG (age and ancestry). Results based on a minimal model adjusting only for age and study (data not shown) were virtually the same as those based on the fully adjusted model.

Overall, 2.8% of subjects had missing data on at least one of the covariates included in the model (0.8% for age, 2.0% for ancestry). Assuming that missing data were missing at random, multiple imputations were performed using three imputed data sets (White *et al.*, 2011). No imputation was performed for the marital status variable and only subjects with such information were included.

In order to evaluate the impact of missing data on marital status, we also performed analyses excluding studies having more than 25% of missing values for marital status. Finally, to evaluate the robustness of our findings to residual confounding, we calculated E-values (VanderWeele & Ding, 2017), which indicate the minimum strength of association that an unmeasured confounder would need to have to explain away the associations observed in the pooled analysis.

Meta-analysis

We performed a meta-analysis for the association between marital status and overall prostate cancer risk to visualize study-specific results, and to explore study heterogeneity. Study-specific risk estimates were derived using multivariable unconditional logistic regression models. Age-adjusted summary ORs and 95% CIs were assessed by a random effect model using the DerSimonian and Laird method (DerSimonian & Laird, 1986). Tests of heterogeneity between studies were performed using the Cochran's Q test and the index of consistency I^2 statistics. A p-value of the Cochran's Q test < 0.1 was considered to be indicative of heterogeneity. Observed values of I^2 between 30% and 60%, 50 and 90% and 75% and 100%, suggested moderate, substantial and considerable heterogeneity, respectively (Higgins & Green, 2011).

A subgroup meta-analysis was performed, restricted to studies with less than 25% of missing values for marital status.

All analyses were carried out using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) and R 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5.4 Results

5.4.1 Case-control studies characteristics

Characteristics of the 12 studies included in the analyses are displayed in Supplementary Table 1. The majority were conducted in Europe (two in the United Kingdom, two in Spain, two in France and one in Bulgaria). Two studies took place in the United States, and one each in Canada, Australia and Malaysia.

Subjects' characteristics differed slightly among studies. The mean age of participants ranged from 59.5 years to 68.6 years. All studies included a majority of subjects of European ancestry, except for the Malaysian study where nearly all subjects were of Asian descent. The most common marital status category at index date across studies was "married/with a partner".

5.4.2 Study population

The study population for analysis consisted of 14,760 cases and 12,019 controls with complete information on marital status. The mean age at diagnosis was 62.6 years for cases (standard deviation [sd]

= 7.1) and 60.4 years at interview for controls (sd=7.7) (Table 5-1). Most individuals were of European ancestry. Cases were more likely than controls to be of African ancestry and to have a first-degree family history of prostate cancer (age-adjusted ORs = 1.89; 95% CI = 1.61-2.23 and 1.85; 95% CI = 1.71-1.99, respectively). A higher proportion of cases than controls had no education, primary or secondary school levels, or a university degree, although education was missing for a substantial number of controls. Overall physical activity level and alcohol intake distributions were fairly similar between cases and controls. Compared to controls, cases had a higher proportion of ex-smokers and a slightly higher mean BMI.

Table 5-1 Selected characteristics of cases and controls, PRACTICAL consortium

Characteristics	Cases (N=14,760)		Controls (N=12,019)	
Marital status, n (%)				
Married/partner	12,201	(82.7)	9,989	(83.1)
Separated/divorced	1,056	(7.2)	901	(7.5)
Single	746	(5.1)	684	(5.7)
Widowed	757	(5.1)	445	(3.7)
Age at diagnosis / interview, n (mean ± SD)	14,560	(62.6 ± 7.1)	11,989	(60.4 ± 7.7)
Ancestry, n (%)				
European	12,924	(87.6)	11,156	(92.8)
African	519	(3.5)	256	(2.1)
Asian	259	(1.8)	292	(2.4)
Other	525	(3.6)	292	(2.4)
Missing	533	(3.6)	23	(0.2)
Family history of prostate cancer in a first degree relative, n (%)				
No	10,692	(72.4)	7,767	(64.6)
Yes	3,313	(22.5)	1,504	(12.5)
Missing	755	(5.1)	2,748	(22.9)
Education, n (%)				
None	1,792	(12.1)	642	(5.3)
Primary or secondary school	6,700	(45.4)	3,461	(28.8)
University degree	3,590	(24.3)	1,782	(14.8)
Professional qualification	1,697	(11.5)	994	(8.3)
Missing	981	(6.7)	5,140	(42.8)
Overall physical activity, n (%)				
Low activity or sedentary	1,919	(13.0)	1,715	(14.3)
Moderate activity	2,146	(14.5)	1,415	(11.8)
High or energetic activity	4,034	(27.3)	2,690	(22.4)
Missing	6,661	(45.1)	6,199	(51.6)

Alcohol intake, n (%)				
No	2,474	(16.8)	1,614	(13.4)
Yes	10,854	(73.5)	8,543	(71.1)
<i>Missing</i>	1,432	(9.7)	1,862	(15.5)
Smoking status, n (%)				
Never	5,287	(35.8)	3,712	(30.9)
Ex-smoker	7,008	(47.5)	4,850	(40.4)
Smoker	1,862	(12.6)	1,739	(14.5)
<i>Missing</i>	603	(4.1)	1,718	(14.3)
Body Mass Index (kg/m ²), n (mean ± SD)				
	13,613	(28.1 ± 6.6)	9,702	(27.1 ± 4.5)

Overall, 82.7% of cases and 83.1% of controls were married or with a partner. About 7.3% of study subjects were separated/divorced, and 5.3% were single, with little differences between cases and controls. Cases were more often widowers (5.1%) than controls (3.7%).

5.4.3 Pooled analysis of marital status and prostate cancer risk

Table 5-2 shows the ORs for the association between marital status and the risk of prostate cancer overall, and by cancer stage and grade. As compared to men who were married/with a partner, widowed men had a higher risk of prostate cancer overall (OR = 1.19; 95% CI = 1.03-1.35) while those who were separated/divorced or single had a similar risk of the disease.

In analyses focusing on tumour stage at diagnosis, widowhood was associated with an OR of 1.14 (95%CI 0.97-1.34) of a local stage, of 1.53 (95%CI 1.22-1.92) of a regional stage, and of 1.56 (95% CI = 1.05-2.32) of a distant stage prostate cancer. There was no evidence that separated/divorced men and single men had different odds of cancer stages than those who were married/with a partner.

When considering tumour grades, widowed men had similarly increased odds of low- and high-grade tumours. For single men, we observed a 21% increase in odds of being diagnosed with a high-grade tumour, compared to those married/with a partner (1.21; 95% CI = 1.00-1.50). Risk estimates were comparable between men separated/divorced and those who were married/with a partner.

Analyses using complete sets of data, without imputations for covariates, yielded similar results (data not shown).

Supplementary table 2 presents associations between marital status, distant stage at diagnosis and high-grade tumours, according to the main ancestry groups. While risk estimates were imprecise owing to small numbers, there were suggestions of increased risk of distant stage cancers among widowers and of high-grade cancers among single men of European descent. Associations were particularly strong for widowers of Asian descent, in particular for distant stage and high-grade tumours, while no relationships emerged for men of African ancestry.

When restricting analyses to the six studies with less than 25% of missing values for marital status (median=1.8%), including 9,459 cases and 6,770 controls, results were consistent with those based on the full sample, with elevated risks of distant stage cancers among widowers and of high-grade tumours among single men (Table 5-3).

Table 5-2 Pooled ORs and 95% CI for the association between marital status and prostate cancer risk overall, and by cancer stage and grade, PRACTICAL consortium

	Overall				By cancer stage									By cancer grade					
					Local			Regional			Distant			Low-grade Gleason score ≤ 7			High-grade Gleason score ≥ 8		
	n _{co}	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)
Marital status																			
Married/ partner	9,989	12,201	1	Reference	6,981	1	Reference	1,646	1	Reference	368	1	Reference	9,233	1	Reference	1,567	1	Reference
Separated/ divorced	901	1,056	1.04	(0.94-1.15)	509	1.02	(0.89-1.16)	120	0.95	(0.77-1.16)	27	1.18	(0.78-1.77)	802	1.02	(0.91-1.13)	109	0.92	(0.74-1.13)
Single	684	746	1.02	(0.91-1.15)	350	0.89	(0.76-1.03)	102	0.99	(0.79-1.25)	22	1.01	(0.65-1.58)	566	0.99	(0.88-1.12)	111	1.21	(1.00-1.50)
Widowed	445	757	1.19	(1.03-1.35)	435	1.14	(0.97-1.34)	118	1.53	(1.22-1.92)	33	1.56	(1.05-2.32)	573	1.18	(1.02-1.35)	102	1.11	(0.88-1.40)

^aadjusted for age, study and ancestry

Table 5-3 Pooled analysis restricted to the six case-control studies having less than 25% of missing data on marital status. Pooled ORs and 95% CI for the association between marital status and prostate cancer risk, overall and by cancer stage and grade, PRACTICAL consortium

	Overall				By cancer stage									By cancer grade					
					Local			Regional			Distant			Low-grade Gleason score ≤ 7			High-grade Gleason score ≥ 8		
	n _{co}	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)	n _{ca}	OR ^a	(95% CI)
Marital status																			
Married/ partner	5,565	7,773	1	Reference	4,754	1	Reference	782	1	Reference	196	1	Reference	6,056	1	Reference	892	1	Reference
Separated/ divorced	589	753	1.06	(0.94-1.19)	367	1.09	(0.93-1.28)	75	1.04	(0.79-1.36)	19	1.54	(0.93-2.55)	596	1.04	(0.92-1.18)	73	0.97	(0.75-1.27)
Single	377	487	1.06	(0.92-1.23)	229	0.95	(0.78-1.17)	40	0.93	(0.65-1.32)	11	1.35	(0.71-2.56)	379	1.01	(0.87-1.18)	76	1.62	(1.24-2.11)
Widowed	239	446	0.91	(0.77-1.09)	285	0.82	(0.66-1.03)	41	1.16	(0.80-1.67)	17	1.50	(0.96-2.61)	356	0.90	(0.75-1.08)	53	0.89	(0.65-1.23)

^aadjusted for age, study and ancestry

Based on E-value estimations, an unmeasured confounder would have to be related to both exposure and outcome according to an OR of 1.67 each (E-value for the lower 95% CI = 1.21) to fully explain the observed odds ratio of 1.19 for widowed men in the pooled analysis. The E-value was higher when considering distant stage (estimate = 2.49; lower 95% CI = 1.28). For single men, the E-value was 1.74 for high-grade prostate cancer (lower 95% CI = 1.16).

5.4.4 Meta-analysis

Forest plots of study-specific ORs and 95% CI for the association between marital status and prostate cancer risk are shown in Figures 5-1, -2 and-3.

The meta-OR for overall prostate cancer across the 11 studies from which an association among widowed men could be estimated was 1.19 (95% CI = 0.79-1.78). However, substantial to considerable heterogeneity was detected ($Q=70.77$, $p<0.001$, $I^2=86\%$) (Figure 5-1). In accordance with findings from the pooled analyses, we observed an increased risk of diagnosis at a more advanced disease stage among widowers, with a random effect summary OR of 1.15 (95% CI = 0.69-1.91) for local, 1.46 (95% CI = 1.04-2.03) for regional, and 1.73 (95% CI = 0.97-3.09) for distant stage. Corresponding heterogeneity levels, based on I^2 values, were high for local stage, but low to moderate for regional and distant stage cancers.

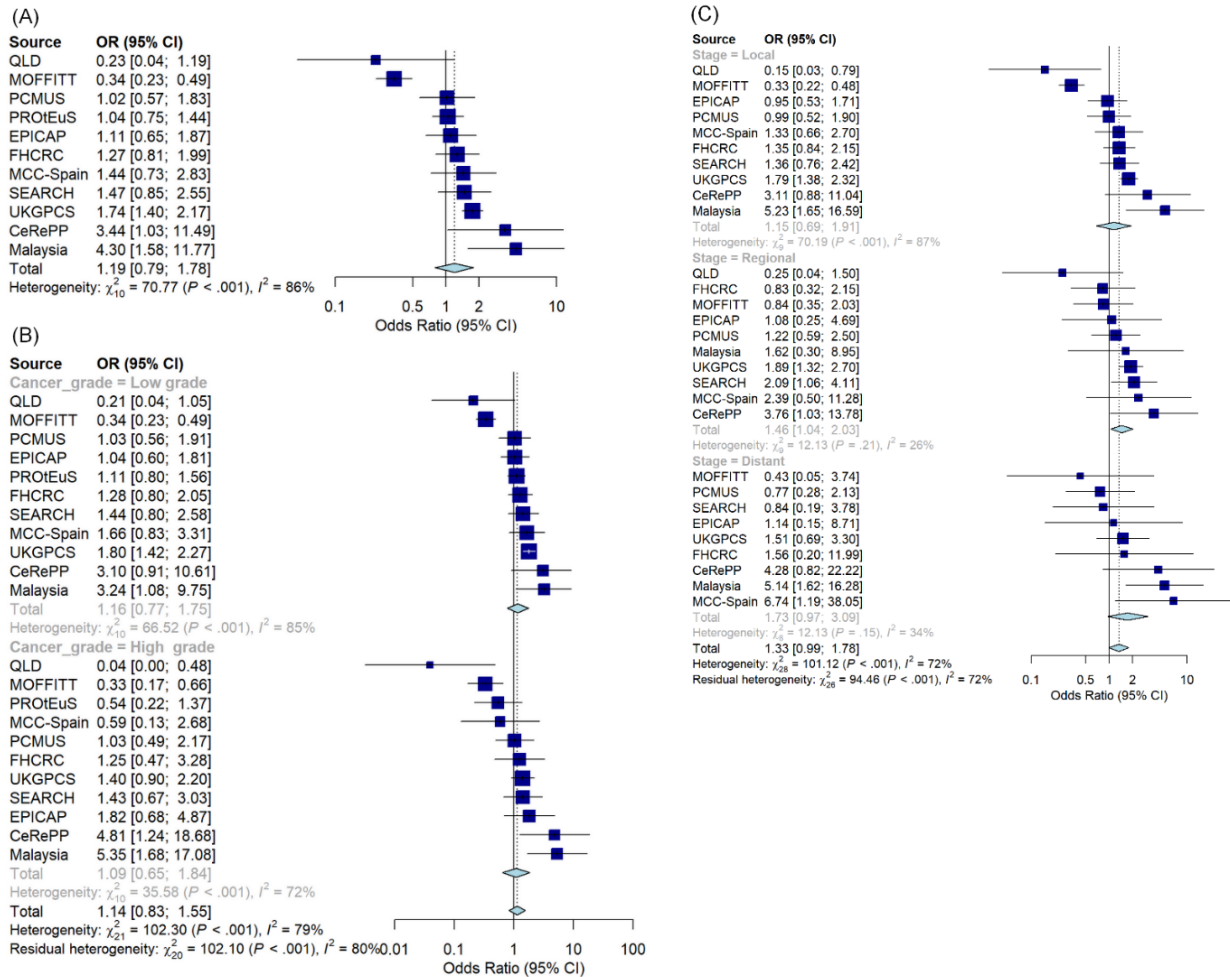


Figure 5-1 Forests plot of studies comparing widowed men to those who are married or with partner, overall (a) and according to cancer grade (b) and stage (c)

Separated/divorced men showed no elevation in odds of being diagnosed with prostate cancer, overall and according to cancer stage and grade (Figure 5-2). The overall random effect summary OR was 1.06 (95% CI = 0.95-1.19) for overall prostate cancer, with no evidence of heterogeneity among the 10 studies which had collected information on this status ($Q=9.39$, $p=0.40$, $I^2=4\%$).

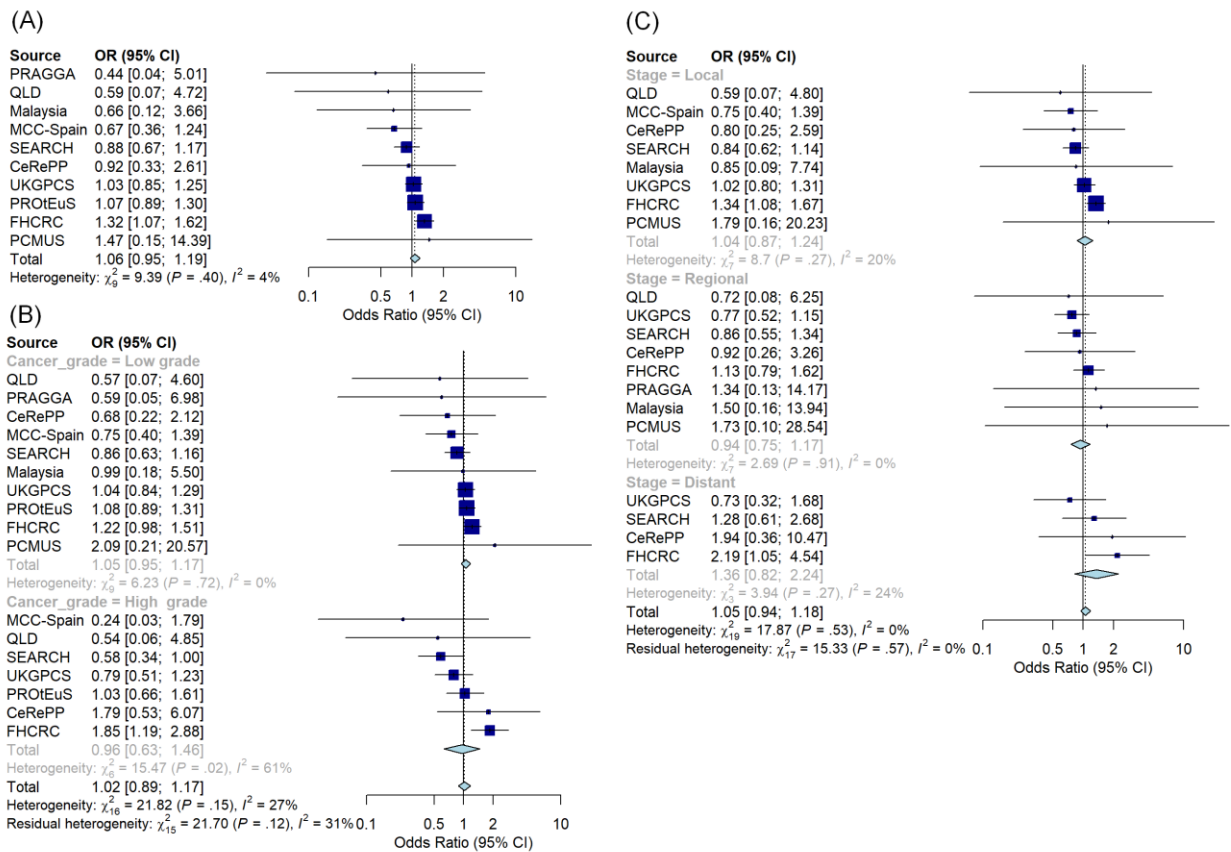


Figure 5-2 Forest plots of studies comparing separated and divorced men to those who are married or with partner, overall (a) and according to cancer grade (b) and stage (c)

For single men, 10 studies were included, in which substantial heterogeneity was detected ($Q=24.39$, $p=0.004$, $I^2=63\%$) (Figure 5-3). The random effect summary OR for overall prostate cancer was 0.96 (95% CI = 0.76-1.22), suggesting no association, although risks of high-grade tumours were somewhat elevated (OR = 1.22, 95% CI = 0.77-1.92).

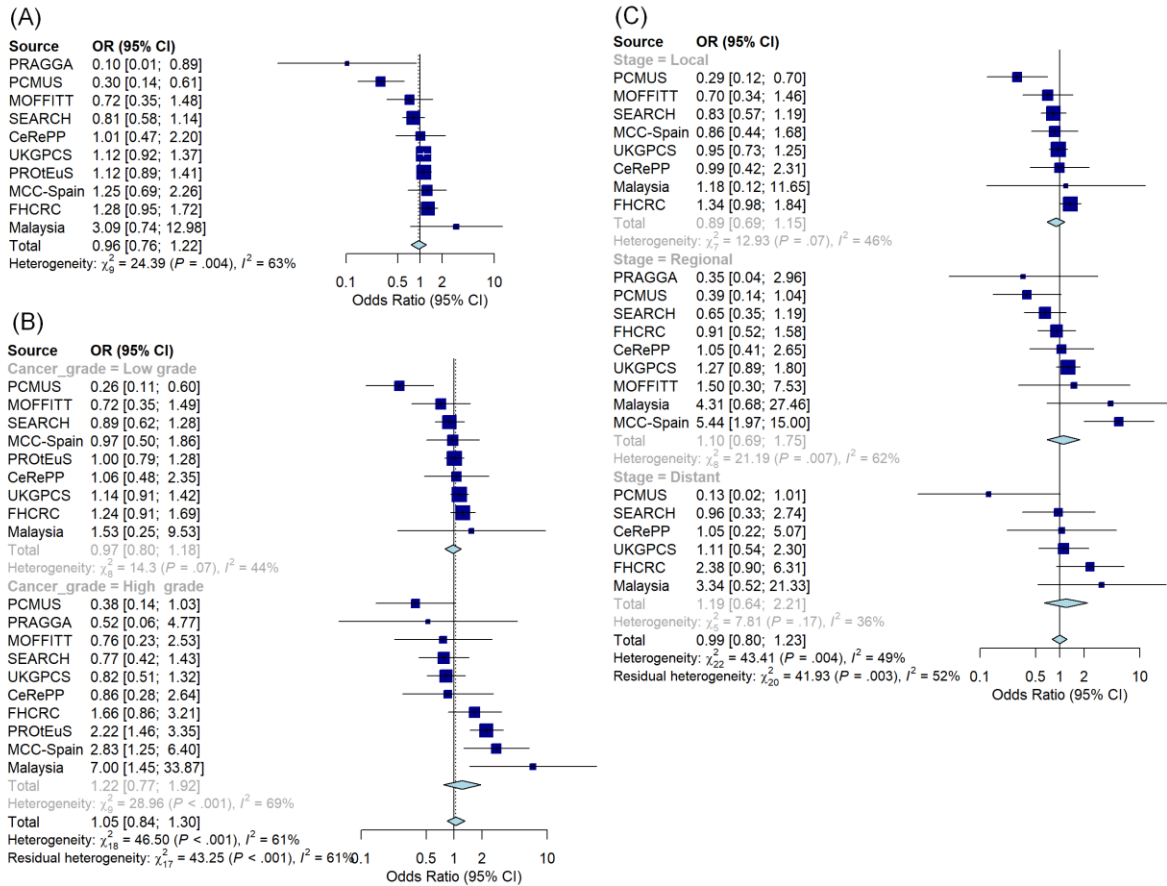


Figure 5-3 Forests plot of studies comparing single men to those who are married or with partner, overall (a) and according to cancer grade (b) and stage (c)

After restricting the meta-analysis to studies with less than 25% of missing values for marital status, results similar to those in the main analysis were found, with globally less heterogeneity between studies (Supplementary Tables 3 and 4). An elevated risk of overall prostate cancer was observed among widowed men (random effect summary OR = 1.31, 95% CI = 1.00-1.72, $Q=7.75$, $p=0.1708$, $I^2=36\%$). In analyses focusing on cancer stage, widowhood was associated with a random effect summary OR of 1.40 (95%CI 0.97-2.02) for local stage, of 1.55 (95%CI 0.97-2.48) for regional stage, and of 2.46 (95% CI = 1.05-5.78) for distant stage. Moreover, as observed in the pooled analysis, elevated risks of high-grade cancers were found among single men, with a random effect summary OR of 1.89 (95% CI = 1.09-3.28).

5.5 Discussion

Our overall findings show that widowers had elevated risks of being diagnosed with prostate cancer, particularly with tumours that had spread at the time of detection. To our knowledge, our study is the first to have investigated specifically the association between marital status and prostate cancer grade at diagnosis. Single men were found to be at increased risk of high-grade prostate cancer. By contrast, there was no evidence that separated/divorced men had higher risk of prostate cancer than men who were married/with a partner. Results were consistent across pooled, meta- and sensitivity analyses.

Associations between marital status and prostate cancer incidence have been reported previously. However, in the vast majority of reports, marital status was not the main focus of the analyses (Andersson *et al.*, 1996; Cox *et al.*, 2006a; Fincham *et al.*, 1990; Hayes *et al.*, 1992; Meijer *et al.*, 2013; Wiren *et al.*, 2013) and was presented as an ancillary result, without an in-depth investigation. Most studies observed that men who were not married had lower risks than those who were married (Andersson *et al.*, 1996; Harvei & Kravdal, 1997; Hayes *et al.*, 1992; Meijer *et al.*, 2013; Newell *et al.*, 1987; Wiren *et al.*, 2013). In particular, a nationwide population-based case-control study conducted in Sweden observed a 31% increased risk of developing prostate cancer among married men, compared to those who were never married (OR = 1.31; 95% CI = 1.29-1.33) (Wiren *et al.*, 2013). This elevation in risk was largest for low-risk prostate cancer (based on stage, grade and prostate-specific antigen (PSA) level), leading to the interpretation that these findings might reflect a higher uptake of PSA testing among married men. Conversely, a few studies reported no association with marital status (Cox *et al.*, 2006a; La Vecchia *et al.*, 1993; Lund Nilsen *et al.*, 2000; Randi *et al.*, 2004). Only one study, conducted in Alberta, Canada, suggested an increased risk of overall prostate cancer among never married men (OR = 1.93; 95% CI = 1.08-3.44), while no association emerged for separated, divorced or widowed men (Fincham *et al.*, 1990).

A recent systematic review investigated the association between marital status and cancer stage at diagnosis across several cancer sites (Buja *et al.*, 2018). Of the three studies reporting on prostate cancer, two found a decreased risk of presenting with metastatic disease or advanced stage among married men compared to unmarried men, and one reported an increase of locally advanced prostate cancer among separated, divorced, or widowed men. Findings for widowers concur with ours.

Marriage or partnership can affect prostate cancer risk through different pathways. It is one of the most important sources of emotional support and social interaction. Being in a committed relationship has been

found to be related with a healthier diet, less smoking and alcohol consumption (Schoeppe *et al.*, 2018; Watt *et al.*, 2014), which may relate to prostate cancer risk (Thun *et al.*, 2017). Moreover, married men are more likely to adopt and maintain healthy behaviors as marriage and its symbolic meaning is accompanied by a sense of responsibility and norms that increase their will to stay healthy in order to take care of their family members (Umberson *et al.*, 2010). Social support provided by marriage can also influence health outcomes through stress-buffering mechanisms. It increases the ability to cope with stress by providing the needed material and psychological resources and therefore reduces the negative effects of stressful events, such as the adoption of unhealthy lifestyle behaviours and the activation of physiological responses detrimental to health (Cohen, 2004).

In our study, widowed men had a higher risk of prostate cancer than single or separated/divorced men. This may reflect the emotional impact of widowhood and its related health effect. The “widowhood effect” or the increased risk of mortality, including from cancer, among widowed persons compared with those who remain married is well documented (Sullivan & Fenelon, 2014). Explanations include what is called the selection effect into widowhood, which makes widowers more likely to die or to develop disease because of shared household characteristics and behaviours with the lost one, the direct effect of the psychological shock, and lifestyle modifications accompanied by widowhood (Sullivan & Fenelon, 2014; Thierry, 2000).

We found that widowed men were more likely than those who were married/with a partner to be diagnosed at a more advanced stage. This is in line with the notion that marriage promotes health seeking behaviors which increase the likelihood to be diagnosed at an earlier stage of the disease, because women are more likely to seek regular care, such as screenings, for themselves and their husband (Blumberg *et al.*, 2014; Norcross *et al.*, 1996). This is supported by a recent study, which suggests that married/with a partner men are more likely than never married, divorced, separated, or widowed men to undergo screening and prostate biopsy (Tangen *et al.*, 2016). Without the encouragement of a spouse to seek medical attention, cancer in widowed men may remain undetected and diagnosis can be delayed, leading to a more advanced disease and poorer prognosis.

For single men, we observed different odds ratios according to cancer grade. The latter appears to differentiate early in the carcinogenesis process, with no evidence of direct progression from low- to high-grade prostate cancers (VanderWeele *et al.*, 2014). This suggests that low- and high-grade prostate cancers may have different etiologies and sets of risk factors. This is supported by findings where risk

factors varied according to cancer grade (Demoury *et al.*, 2016; World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014). It may thus be that the underlying etiological factors behind marital status are associated with different prostate cancer grades.

We are not aware of previous studies investigating associations between marital status and prostate cancer incidence across ethnic groups. Albeit based on limited numbers, our findings are suggestive of elevated risks of distant stage and high-grade cancers among widowed and single men of European descent. These risks were particularly pronounced for men of Asian descent, but not among men of African ancestry. Cultural differences in reaching out for regular medical follow-ups, in the absence of a partner providing social support, might explain these observations.

This study presents some limitations. First, a sizable proportion of cases (52%) and controls (32%) in the 12 studies included had missing information on marital status (Supplementary Tables 5 and 6). In order to evaluate whether their exclusion from the analyses could have resulted in selection bias, we compared study participants and those excluded for lack of information. Subjects without marital status information tended to have a slightly higher BMI, to smoke and to have more often a family history of prostate cancer, but they were less likely to have received no education. However, within the sample of subjects with complete information, none of these variables was associated with marital status. Furthermore, restricting analyzes to studies with less than 25% of missing data for marital status reduced heterogeneity across studies and reinforced findings for widowers (distant cancers) and single men (high-grade cancers). These observations provide reassurance against selection issues operating in the study and explaining our findings. An additional indicator of the comparability of our study population to others comes from our replication of higher risks, in a similar order of magnitude, of prostate cancer among men of African descent and those with a first-degree family history of the disease.

Secondly, even if we adjusted for the specific study contributing to the pooled analyses, we cannot rule out that the observed associations could have been explained, at least in part, by the heterogeneity among studies. This could reflect variation in terms of study population, healthcare access and screening practices, recruitment of participants and assessment of exposures. However, our meta-results, taking into account study heterogeneity using a random effect model, generated results that were consistent with those from the pooled analyses. Furthermore, heterogeneity was lower in our sub-analysis of studies with fewer missing values for marital status and the overall interpretation of findings was unaltered.

Another limitation relates to errors inherent in the studies included in the analyses, such as a possible misclassification of reports on marital status, although we would expect reporting error to be non-differential between cases and controls, attenuating the associations observed. Moreover, the duration of the marital status captured at diagnosis/interview was not known.

Information on screening practices was not available, hampering our ability to evaluate the possible underlying role of screening in our findings. Nevertheless, a stratified analysis according to study countries, which may serve as a crude proxy for screening practices, suggested no difference in the results (data not shown).

Finally, the data at hand had too sparse information to conduct formal mediation analyses to identify the causes behind the associations observed.

Our study has several strengths. The PRACTICAL consortium is a unique resource for identifying risk factors that can be related to prostate cancer risk by combining a large amount of data from many studies. Inclusion of 14,760 prostate cancer cases and 12,019 population controls provided high statistical power and the ability to effectively investigate associations with cancer stage and grade. In addition, we made a comprehensive assessment of potential confounders using a DAG, although none emerged here as particularly important. Through the E-value, we estimated the strength of association that an unmeasured factor would require to explain away the association that we observed (VanderWeele & Ding, 2017). The results suggest that relatively weak confounder associations could explain some of the results. Thus, residual confounding by unmeasured confounders is possible, although few risk factors for prostate cancer have yet been clearly identified. Our ability to conduct several sensitivity analyses confirmed the robustness of our findings.

5.6 Conclusion

In this analysis of 12 case-controls studies, we found an increased risk of prostate cancer among widowed men, more often characterized by tumours that had spread at the time of diagnosis. Single men had greater risks of high-grade cancers. Future studies based on variations of marital status over time, considering ethnic sub-groups as well as screening practices, are indicated. Moreover, it would be of interest to perform a causal mediation analysis to better understand the possible underlying role of lifestyle and other factors. Should the current results be confirmed, they can provide new insights for

prostate cancer prevention by targeting vulnerable populations, such as widowed men, and reducing health disparities through social support intervention.

Acknowledgements

The PRACTICAL consortium. This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research, European Commission's Seventh Framework Programme Grant Agreement No. 223175 (HEALTH-F2-2009-223175), Cancer Research UK Grants C5047/A7357, C1287/A10118, C1287/A16563, C5047/A3354, C5047/A10692, C16913/A6135, and The National Institute of Health (NIH) Cancer Post-Cancer GWAS initiative Grant: No. 1 U19 CA 148537-01 (the GAME-ON initiative). We would also like to thank the following for funding support: The Institute of Cancer Research and The Everyman Campaign, The Prostate Cancer Research Foundation, Prostate Research Campaign UK (now PCUK), The Orchid Cancer Appeal, Rosetrees Trust, The National Cancer Research Network UK, The National Cancer Research Institute (NCRI) UK. We are grateful for support of NIHR funding to the NIHR Biomedical Research Centre at The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust. The Prostate Cancer Program of Cancer Council Victoria also acknowledge grant support from The National Health and Medical Research Council, Australia (126402, 209057, 251533, 396414, 450104, 504700, 504702, 504715, 623204, 940394, 614296), VicHealth, Cancer Council Victoria, The Prostate Cancer Foundation of Australia, The Whitten Foundation, PricewaterhouseCoopers, and Tattersall's. EAO, DMK, and EMK acknowledge the Intramural Program of the National Human Genome Research Institute for their support. CS is the recipient of a doctoral fellowship from the Fonds de recherche du Québec - Santé. Additional funding and acknowledgments from individual studies in PRACTICAL are provided in supplementary materials.

5.7 Supplementary material

The PRACTICAL Consortium (<http://practical.icr.ac.uk/>):

Artitaya Lophatananon¹, Maya Ghossaini², Judith A. Clements^{3,4}, Lisa Horvath^{5,6}, Leire Moya^{3,4}, Gail P. Risbridger^{7,8}, Wayne Tilley⁹, Gemma Castaño-Vinyals^{10,11,12,13}, Antonio Alcaraz¹⁴, Vanio Mitev¹⁵, Soo-Hwang Teo¹⁶, Maria Elena Martinez¹⁷, David E. Neal^{18,19,20}, Jenny L. Donovan²¹, Freddie C. Hamdy^{22,23}, Richard M. Martin^{21,24,25}, Børge G. Nordestgaard^{26,27}, Sune F. Nielsen^{26,27}, Stig E. Bojesen^{26,27}, Peter Iversen²⁸, Martin Andreas Røder²⁸, Robert J. MacInnis^{29,30}, Melissa C. Southey^{31,29,32}, Graham G. Giles^{29,30,31}, Roger L. Milne^{29,30,31}, Alicja Wolk^{33,34}, Niclas Håkansson³³, Christopher A. Haiman³⁵, Fredrick R. Schumacher^{36,37}, Loic Le Marchand³⁸, Xin Sheng³⁵, William J. Blot^{39,40}, Wei Zheng³⁹, Catherine M. Tangen⁴¹, Phyllis J. Goodman⁴¹, Ian M. Thompson Jr.⁴², Sonja I. Berndt⁴³, Stephen Chanock⁴³, Gerald L. Andriole⁴⁴, Robert N. Hoover⁴³, Mitchell J. Machiela⁴³, Hermann Brenner^{45,46,47}, Xin Gao⁴⁵, Bernd Holleccek⁴⁸, Ben Schöttker⁴⁵, Esther M. John⁴⁹, Marija Gamulin⁵⁰, Davor Lesel⁵¹, Tomislav Kulis⁵², Frank Claessens⁵³, Steven Joniau⁵⁴, Thomas Van den Broeck^{53,54}

¹Division of Population Health, Health Services Research and Primary Care, University of Manchester, Oxford Road, Manchester, M13 9PL, UK

²Open Targets, Wellcome Sanger Institute, Hinxton, Saffron Walden, CB10 1SA, UK

³Australian Prostate Cancer Research Centre-Qld, Institute of Health and Biomedical Innovation and School of Biomedical Sciences, Queensland University of Technology, Brisbane QLD 4059, Australia

⁴Translational Research Institute, Brisbane, Queensland 4102, Australia

⁵Chris O'Brien Lifehouse (COBLH), Camperdown, Sydney, NSW 2010, Australia

⁶Garvan Institute of Medical Research, Sydney NSW 2010, Australia

⁷Department of Anatomy and Developmental Biology, Biomedicine Discovery Institute, Monash University, Melbourne, Victoria 3800, Australia

⁸Prostate Cancer Translational Research Program, Cancer Research Division, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC 3000, Australia

⁹Dame Roma Mitchell Cancer Research Laboratories, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

¹⁰ISGlobal, Barcelona, Spain

- ¹¹IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain
- ¹²Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain
- ¹³CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 28029 Madrid, Spain
- ¹⁴Department and Laboratory of Urology. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona. Spain. C/Villarroel 170; 08036 Barcelona, Spain
- ¹⁵Molecular Medicine Center, Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University of Sofia, Sofia, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria
- ¹⁶Cancer Research Malaysia (CRM), Outpatient Centre, Subang Jaya Medical Centre, Subang Jaya, Selangor, Malaysia
- ¹⁷University of California San Diego, Moores Cancer Center, Department of Family Medicine and Public Health, University of California San Diego, La Jolla, CA 92093-0012, USA
- ¹⁸Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Room 6603, Level 6, John Radcliffe Hospital, Headley Way, Headington, Oxford, OX3 9DU, UK
- ¹⁹University of Cambridge, Department of Oncology, Box 279, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge CB2 0QQ, UK
- ²⁰Cancer Research UK, Cambridge Research Institute, Li Ka Shing Centre, Cambridge, CB2 0RE, UK
- ²¹Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, BS8 2PS, UK
- ²²Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford, OX1 2JD, UK
- ²³Faculty of Medical Science, University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK
- ²⁴National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre, University of Bristol, Bristol, BS8 1TH, UK
- ²⁵Medical Research Council (MRC) Integrative Epidemiology Unit, University of Bristol, Bristol, BS8 2BN, UK.
- ²⁶Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, 2200 Copenhagen, Denmark
- ²⁷Department of Clinical Biochemistry, Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, Herlev, 2200 Copenhagen, Denmark
- ²⁸Copenhagen Prostate Cancer Center, Department of Urology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, DK-2730 Herlev, Copenhagen, Denmark

²⁹Cancer Epidemiology Division, Cancer Council Victoria, 615 St Kilda Road, Melbourne, VIC 3004, Australia

³⁰Centre for Epidemiology and Biostatistics, Melbourne School of Population and Global Health, The University of Melbourne, Grattan Street, Parkville, VIC 3010, Australia

³¹Precision Medicine, School of Clinical Sciences at Monash Health, Monash University, Clayton, Victoria 3168, Australia

³²Department of Clinical Pathology, The Melbourne Medical School, The University of Melbourne, Melbourne, VIC 3010, Australia.

³³Unit of Cardiovascular and Nutritional Epidemiology, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden

³⁴Department of Surgical Sciences, Uppsala University, 75185 Uppsala, Sweden

³⁵Center for Genetic Epidemiology, Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California/Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA 90015, USA

³⁶Department of Population and Quantitative Health Sciences, Case Western Reserve University, Cleveland, OH 44106-7219, USA

³⁷Seidman Cancer Center, University Hospitals, Cleveland, OH 44106, USA.

³⁸Epidemiology Program, University of Hawaii Cancer Center, Honolulu, HI 96813, USA

³⁹Division of Epidemiology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, 2525 West End Avenue, Suite 800, Nashville, TN 37232 USA.

⁴⁰International Epidemiology Institute, Rockville, MD 20850, USA

⁴¹SWOG Statistical Center, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA 98109, USA

⁴²CHRISTUS Santa Rosa Hospital – Medical Center, San Antonio, Texas 78229, USA

⁴³Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, Maryland, 20892, USA

⁴⁴Washington University School of Medicine, 660 S. Euclid Avenue, Campus Box 8242, St. Louis, MO 63110, USA

⁴⁵Division of Clinical Epidemiology and Aging Research, German Cancer Research Center (DKFZ), D-69120, Heidelberg, Germany

⁴⁶German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), D-69120 Heidelberg, Germany

⁴⁷Division of Preventive Oncology, German Cancer Research Center (DKFZ) and National Center for Tumor Diseases (NCT), Im Neuenheimer Feld 460, 69120 Heidelberg, Germany

⁴⁸Saarland Cancer Registry, 66119 Saarbrücken, Germany

⁴⁹Departments of Epidemiology & Population Health and of Medicine, Division of Oncology, Stanford Cancer Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94304 USA

⁵⁰Department of Oncology, University Hospital Centre Zagreb, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

⁵¹Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, D-20246 Hamburg, Germany

⁵²Department of Urology, University Hospital Center Zagreb, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

⁵³Molecular Endocrinology Laboratory, Department of Cellular and Molecular Medicine, KU Leuven, BE-3000, Belgium

⁵⁴Department of Urology, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, Box 7003 41, BE-3000 Leuven, Belgium

Additional funding and acknowledgments from individual studies in PRACTICAL

COSM

COSM is funded by The Swedish Research Council (grant for the Swedish Infrastructure for Medical Population-based Life-course Environmental Research – SIMPLER), the Swedish Cancer Foundation.

CPCS1 / CPCS2

Department of Clinical Biochemistry, Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, Herlev Ringvej 75, DK-2730 Herlev, Denmark

We thank participants and staff of the Copenhagen General Population Study for their important contributions.

EPICAP

The EPICAP study was supported by grants from Ligue Nationale Contre le Cancer; Institut National du Cancer (INCa); Fondation ARC; Fondation de France; Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES); Ligue départementale du Val de Marne.

The EPICAP study group would like to thank all urologists, Antoinette Anger and Hasina Randrianasolo (study monitors), Anne-Laure Astolfi, Coline Bernard, Oriane Noyer, Marie-Hélène De Campo, Sandrine Margaroline, Louise N'Diaye, Sabine Perrier-Bonnet (Clinical Research nurses)

ESTHER

The ESTHER study was supported by a grant from the Baden Württemberg Ministry of Science, Research and Arts.

The ESTHER group would like to thank Hartwig Ziegler, Sonja Wolf, Volker Hermann, Heiko Müller, Karina Dieffenbach, Katja Butterbach for valuable contributions to the study.

FHCRC

The FHCRC studies were supported by grants R01-CA080122, R01-CA056678, R01-CA082664, and R01-CA092579, and K05-CA175147 from the US National Cancer Institute, National Institutes of Health, with additional support from the Fred Hutchinson Cancer Research Center (P30-CA015704).

We thank all the individuals who participated in these studies.

KULEUVEN

F.C. and S.J. are holders of grants from FWO Vlaanderen (G.0684.12N and G.0830.13N), the Belgian federal government (National Cancer Plan KPC_29_023), and a Concerted Research Action of the KU Leuven (GOA/15/017). TVDB is holder of a doctoral fellowship of the FWO.

Malaysia

The study was funded by the University Malaya High Impact Research Grant (HIR/MOHE/MED/35 to A.R).

We thank all associates in the Urology Unit, University of Malaya, Cancer Research Malaysia (CRM) and the Malaysian Men's Health Initiative (MMHI).

MCC-Spain

"The study was partially funded by the ""Accion Transversal del Cancer"", approved on the Spanish Ministry Council on the 11th October 2007, by the Instituto de Salud Carlos III-FEDER (PI08/1770, PI09/00773-Cantabria, PI11/01889-FEDER, PI12/00265, PI12/01270, PI12/00715, PI15/00069), by the Fundación Marqués de Valdecilla (API 10/09), by the Spanish Association Against Cancer (AECC) Scientific Foundation and by the Catalan Government DURSI grant 2009SGR1489. Samples: Biological samples were stored at the Parc de Salut MAR Biobank (MARBiobanc; Barcelona) which is supported by Instituto de Salud Carlos III FEDER (RD09/0076/00036). Also sample collection was supported by the Xarxa de Bancs de Tumors de Catalunya sponsored by Pla Director d'Oncologia de Catalunya (XBTC). ISGlobal is a member of the CERCA Programme, Generalitat de Catalunya."

We acknowledge the contribution from Esther Gracia-Lavedan in preparing the data. We thank all the subjects who participated in the study and all MCC-Spain collaborators.

MCCS

Melbourne Collaborative Cohort Study (MCCS) cohort recruitment was funded by VicHealth and Cancer Council Victoria. The MCCS was further augmented by Australian National Health and Medical Research Council grants 209057, 396414 and 1074383 and by infrastructure provided by Cancer Council Victoria. Cases and their vital status were ascertained through the Victorian Cancer Registry and the Australian Institute of Health and Welfare, including the National Death Index and the Australian Cancer Database.

MEC

The MEC was supported by NIH grants CA063464, CA054281, CA098758, and CA164973.

MOFFITT

The Moffitt group was supported by the US National Cancer Institute (R01CA128813, PI: J.Y. Park).

PCMUS

The PCMUS study was supported by the Bulgarian National Science Fund, Ministry of Education and Science (contract DOO-119/2009; DUNK01/2-2009; DFNI-B01/28/2012) with additional support from the Science Fund of Medical University - Sofia (contract 51/2009; 81/2009; 28/2010;).

PLCO

This PLCO study was supported by the Intramural Research Program of the Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, NIH

The authors thank Drs. Christine Berg and Philip Prorok, Division of Cancer Prevention at the National Cancer Institute, the screening center investigators and staff of the PLCO Cancer Screening Trial for their contributions to the PLCO Cancer Screening Trial. We thank Mr. Thomas Riley, Mr. Craig Williams, Mr. Matthew Moore, and Ms. Shannon Merkle at Information Management Services, Inc., for their management of the data and Ms. Barbara O'Brien and staff at Westat, Inc. for their contributions to the PLCO Cancer Screening Trial. We also thank the PLCO study participants for their contributions to making this study possible.

PRAGGA

PRAGGA was supported by Programa Grupos Emergentes, Cancer Genetics Unit, CHUVI Vigo Hospital, Instituto de Salud Carlos III, Spain.

PRAGGA wishes to thank Victor Muñoz Garzón, Manuel Enguix Castelo, Sara Miranda Ponte, Carmen M Redondo, Manuel Calaza, Francisco Gude Sampedro, Joaquín González-Carreró and the staff of the Department of Pathology and Biobank of University Hospital Complex of Vigo, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), SERGAS, Vigo, Spain; Máximo Fraga, José Antúnez and the Biobank of University Hospital Complex of Santiago, Santiago de Compostela, Spain; and Maria Torres, Angel Carracedo and the Galician Foundation of Genomic Medicine.

ProtecT

ProtecT would like to acknowledge the support of The University of Cambridge, Cancer Research UK. Cancer Research UK grants [C8197/A10123] and [C8197/A10865] supported the genotyping team. We would also like to acknowledge the support of the National Institute for Health Research which funds the Cambridge Bio-medical Research Centre, Cambridge, UK. We would also like to acknowledge the support of the National Cancer Research Prostate Cancer: Mechanisms of Progression and Treatment (PROMPT) collaborative (grant code G0500966/75466) which has funded tissue and urine collections in Cambridge. We are grateful to staff at the Wellcome Trust Clinical Research Facility, Addenbrooke's Clinical Research Centre, Cambridge, UK for their help in conducting the ProtecT study. We also acknowledge the support of the NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, the NIR HTA (ProtecT grant) and the NCRI / MRC (ProMPT grant) for help with the bio-repository. The UK Department of Health funded the ProtecT study through the NIHR Health Technology Assessment Programme (projects 96/20/06, 96/20/99). The ProtecT trial and its linked ProMPT and CAP (The Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer) studies are supported by Department of Health,

England; Cancer Research UK grant number C522/A8649, C11043/A4286, C18281/A8145, C18281/A11326, and C18281/A15064, Medical Research Council of England grant number G0500966, ID 75466 and The NCRI, UK. The epidemiological data for ProtecT were generated through funding from the Southwest National Health Service Research and Development. DNA extraction in ProtecT was supported by USA Dept of Defense award W81XWH-04-1-0280, Yorkshire Cancer Research and Cancer Research UK. The authors would like to acknowledge the contribution of all members of the ProtecT study research group.

Richard Martin was supported by a Cancer Research UK Programme Grant (C18281/A19169) and the National Institute for Health Research Bristol Nutrition Biomedical Research Centre based at University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust and the University of Bristol.

The views and opinions expressed therein are those of the authors and do not necessarily reflect those of the Department of Health of England. The bio-repository from ProtecT is supported by the NCRI (ProMPT) Prostate Cancer Collaborative and the Cambridge BMRC grant from NIHR.

We thank the National Institute for Health Research, Hutchison Whampoa Limited, the Human Research Tissue Bank (Addenbrooke's Hospital), and Cancer Research UK. The authors would like to thank those men with prostate cancer and the subjects who have donated their time and their samples to the Cambridge Biorepository, which were used in this research. We also would like to acknowledge to support of the research staff in S4 who so carefully curated the samples and the follow-up data (Jo Burge, Marie Corcoran, Anne George, and Sara Stearn).

PROtEuS

PROtEuS was supported financially through grants from the Canadian Cancer Society [13149, 19500, 19864, 19865, 705562], the Cancer Research Society, in partnership with the Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche, de la science et de la technologie du Québec, and the Fonds de la recherche du Québec – Santé, and by the Canadian Institutes of Health Research [CCP-155423, PJT 159704]. PROtEuS would like to thank its collaborators and research personnel, and the urologists who collaborated in subjects recruitment.

QLD

The QLD research is supported by The National Health and Medical Research Council (NHMRC) Australia Project Grants [390130, 1009458] and NHMRC Career Development Fellowship, Cancer Australia PdCCRS and Cancer Council Queensland funding to J Batra

The QLD team would like to acknowledge and sincerely thank the urologists, pathologists, data managers and patient participants who have generously and altruistically supported the QLD cohort.

SCCS

SCCS is funded by NIH grant R01 CA092447, and SCCS sample preparation was conducted at the Epidemiology Biospecimen Core Lab that is supported in part by the Vanderbilt-Ingram Cancer Center (P30 CA68485). Data on SCCS cancer cases used in this publication were provided by the Alabama Statewide Cancer Registry; Kentucky Cancer Registry, Lexington, KY; Tennessee Department of Health, Office of Cancer Surveillance; Florida Cancer Data System; North Carolina Central Cancer Registry, North Carolina Division of Public Health; Georgia Comprehensive Cancer Registry; Louisiana Tumor Registry; Mississippi Cancer Registry; South Carolina Central Cancer Registry; Virginia Department of Health, Virginia Cancer Registry; Arkansas Department of Health, Cancer Registry, 4815 W. Markham, Little Rock, AR 72205. The Arkansas Central Cancer Registry is fully funded by a grant from National Program of Cancer Registries, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data on SCCS cancer cases from Mississippi were collected by the Mississippi Cancer Registry which participates in the National Program of Cancer Registries (NPCR) of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The contents of this publication are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the CDC or the Mississippi Cancer Registry.

SEARCH

SEARCH is funded by a programme grant from Cancer Research UK [C490/A10124] and supported by the UK National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at the University of Cambridge. The University of Cambridge has received salary support in respect of PP from the NHS in the East of England through the Clinical Academic Reserve.

SFPCS

SFPCS was funded by California Cancer Research Fund grant 99-00527V-10182

SWOG-PCPT/ SWOG-SELECT

PCPT / SELECT is funded by Public Health Service grants U10CA37429 and 5UM1CA182883 from the National Cancer Institute.

The authors thank the site investigators and staff and, most importantly, the participants from PCPT /SELECT who donated their time to this trial.

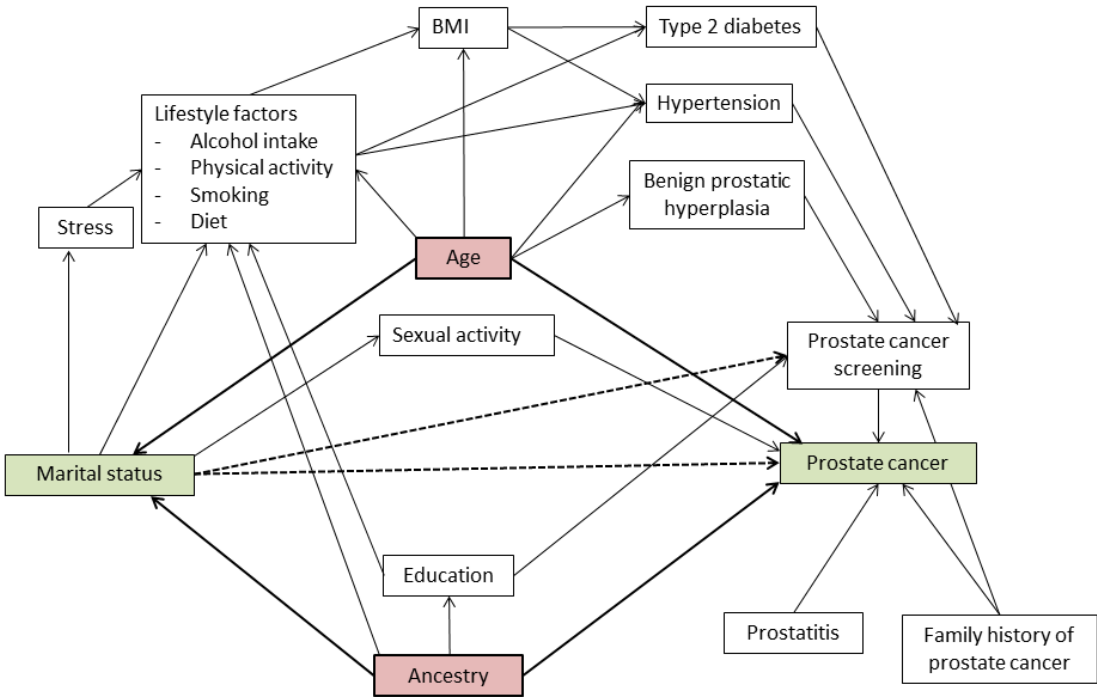
SWOG-SELECT

UKGPCS

UKGPCS would also like to thank the following for funding support: The Institute of Cancer Research and The Everyman Campaign, The Prostate Cancer Research Foundation, Prostate Research Campaign UK (now Prostate Action), The Orchid Cancer Appeal, The National Cancer Research Network UK, The National Cancer Research Institute (NCRI) UK. We are grateful for support of NIHR funding to the NIHR Biomedical Research Centre at The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust. UKGPCS should also like to acknowledge the NCRN nurses, data managers and Consultants for their work in the UKGPCS.

UKGPCS would like to thank all urologists and other persons involved in the planning, coordination, and data collection of the study. KM and AL were in part supported from the NIHR Manchester Biomedical Research Centre

SUPPLEMENTARY FIGURES



Supplementary Figure 1 Directed acyclic graph for the association between marital status and prostate cancer

SUPPLEMENTARY TABLES

Supplementary table 1 Characteristics of the case-control studies included in the pooled analyses of marital status and prostate cancer risk

Study Acronym (Country)	Name	n Ca /n Co	Marital status					Age at diagnosis /interview		Ancestry					
			Married /partner	Separated /divorced	Single	Widowed	Missing	n	mean ± SD	European	African	Asian	Other	Missing	
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CeRePP (France)	French Prostate Case-Control Study	1,059 /809	670 (35.9)	19 (1.0)	36 (1.9)	31 (1.7)	1112 (59.5)	1,868	65.5 ± 8.3	1,684 (90.2)	184 (9.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
EPICAP (France)	EPIde miology of Prostate CAncer	819 /879	1,426 (84.0)	N/A ^a	N/A ^a		58 (3.4)	214 (12.6)	1,698	65.2 ± 6.1	1,478 (87.0)	28 (1.7)	0 (0.0)	192 (11.3)	0 (0.0)
FHCRC (USA)	Fred Hutchinson Prostate Cancer Studies	1,754 /1,642	2,690 (79.2)	434 (12.8)	190 (5.6)	81 (2.4)	0 (0.0)	3,396	59.5 ± 7.1	3,074 (90.5)	322 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
MCC- Spain (Spain)	Multi Case Control Study-Spain	536 /437	842 (86.5)	44 (4.5)	48 (4.9)	38 (3.9)	1 (0.1)	973	66.8 ± 7.8	963 (99.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.9)	1 (0.1)	
MOFFITT (USA)	The Moffitt Group	1,222 /686	955 (50.1)	14 (0.7)	55 (2.9)	191 (10.0)	693 (36.3)	1,887	62.9 ± 8.8	1,527 (80.0)	232 (12.2)	2 (0.1)	125 (6.6)	22 (1.2)	
Malaysia (Malaysia)	Prostate cancer study in Malaysia	205 /204	352 (86.1)	6 (1.5)	9 (2.2)	28 (6.9)	14 (3.4)	409	68.6 ± 6.8	1 (0.2)	0 (0.0)	408 (99.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	
PCMUS (Bulgaria)	Prostate Cancer study Medical University Sofia	398 /324	219 (30.3)	5 (0.7)	39 (5.4)	79 (10.9)	380 (52.6)	693	68.2 ± 8.4	720 (99.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	

PRAGGA (Spain)	PRostate cAncer Genetics in Galicia	133 /127	160 (61.5)	6 (2.3)	18 (6.9)	4 (1.5)	72 (27.7)	260	63.8 ± 10.4	259 (99.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
PROtEuS (Canada)	Prostate Cancer and Environment Study	1,938 /1,994	2,933 (74.6)	506 (12.9)	336 (8.6)	156 (4.0)	1 (0.0)	3,914	64.2 ± 6.9	3,311 (84.2)	215 (5.5)	92 (2.3)	288 (7.3)	26 (0.7)
QLD (Australia)	Prostate Cancer Supportive Care and Patient Outcomes Project (ProsCan), The QldMen and the Red Cross study	3,999 /1,591	1,242 (22.2)	88 (1.6)	45 (0.8)	47 (0.8)	4,168 (74.6)	5,380	61.8 ± 8.5	3,845 (68.8)	0 (0.0)	24 (0.4)	41 (0.7)	1,680 (30.1)
SEARCH (UK)	Study of Epidemiology and Risk factors in Cancer Heredity	4,793 /1,551	4,140 (65.3)	338 (5.3)	226 (3.6)	133 (2.1)	1,507 (23.8)	6,341	60.9 ± 6.7	4,782 (75.4)	24 (0.4)	20 (0.3)	6 (0.1)	1,512 (23.8)
UKGPCS (UK)	U.K. Genetic Prostate Cancer Study and The Prostate Cancer Research Foundation Study	14,187 /7,532	6,561 (30.2)	497 (2.3)	428 (2.0)	356 (1.6)	13,877 (63.9)	19,307	60.5 ± 7.5	16,357 (75.3)	469 (2.2)	119 (0.6)	900 (4.1)	3,874 (17.8)

^a In EPICAP, the questionnaire did not elicit whether subjects were separated/divorced or single.

Supplementary Table 2 Pooled OR and 95% CI for the association between marital status and prostate cancer, for distant stage and high-grade tumours, according to ancestry, PRACTICAL consortium

	Overall			Distant stage			High-grade (Gleason score ≥ 8)		
	n _{co}	n _{ca}	OR ^a (95% CI)	n _{ca}	OR ^a (95% CI)		n _{ca}	OR ^a (95% CI)	
All subjects									
Married/with a partner	9,989	12,201	1 Reference	368	1 Reference		1,567	1 Reference	
Separated/divorced	901	1,056	1.04 (0.94-1.13)	27	1.18 (0.78-1.77)		109	0.92 (0.74-1.13)	
Single	684	746	1.02 (0.91-1.15)	22	1.01 (0.65-1.58)		111	1.21 (1.00-1.50)	
Widowed	445	757	1.19 (1.03-1.35)	33	1.56 (1.05-2.32)		102	1.11 (0.88-1.40)	
European ancestry									
Married/with a partner	9,312	10,744	1 Reference	301	1 Reference		2,271	1 Reference	
Separated/divorced	810	881	1.04 (0.94-1.16)	22	1.07 (0.69-1.68)		161	0.96 (0.77-1.20)	
Single	640	647	1.02 (0.90-1.15)	16	0.84 (0.50-1.42)		154	1.13 (0.90-1.42)	
Widowed	394	652	1.25 (1.10-1.44)	21	1.29 (0.80-2.08)		124	1.10 (0.85-1.42)	
Asian ancestry									
Married/with a partner	266	219	1 Reference	48	1 Reference		78	1 Reference	
Separated/divorced	9	7	0.88 (0.27-2.83)	0	N/A N/A		0	N/A N/A	
Single	6	7	1.79 (0.57-5.63)	2	3.39 (0.53-21.70)		4	4.36 (1.12-16.94)	
Widowed	11	26	2.47 (1.15-5.28)	10	5.71 (1.79-18.27)		15	3.72 (1.43-9.66)	

African ancestry

Married/with a partner	160	338	1	Reference	5	1	Reference	50	1	Reference
Separated/divorced	52	102	1.05	(0.70-1.57)	3	1.89	(0.39-9.09)	17	0.96	(0.41-2.21)
Single	26	41	0.80	(0.46-1.41)	2	1.68	(0.30-9.50)	7	0.58	(0.15-2.22)
Widowed	18	38	0.60	(0.31-1.14)	1	1.42	(0.13-15.41)	6	0.86	(0.29-2.51)

^aadjusted for age and study

Supplementary table 3 Meta-analysis of the association between marital status and prostate cancer risk, overall and by cancer grade, restricting to studies with less than 25% of missing data on marital status, PRACTICAL consortium

	Overall						By cancer grade											
							Low-grade Gleason score ≤ 7			High-grade Gleason score ≥ 8								
	No. of studies	OR	(95% CI)	Q	p-value	I ²	No. of studies	OR	(95% CI)	Q	p-value	I ²	No. of studies	OR	(95% CI)	Q	p-value	I ²
Marital status																		
Married/ with a partner		1	Reference					1	Reference					1	Reference			
Separated/divorced	5	1.04	(0.84-1.28)	8.19	0.0847	51%	5	1.05	(0.92-1.22)	4.74	0.320	16%	4	0.94	(0.50-1.76)	12.87	0.005	77%
Single	5	1.11	(0.90-1.38)	6.18	0.1859	35%	5	1.04	(0.88-1.22)	2.22	0.690	0%	5	1.89	(1.09-3.28)	12.29	0.020	67%
Widowed	6	1.31	(1.00-1.72)	7.75	0.1708	36%	6	1.26	(1.02-1.56)	10.67	0.460	0%	6	1.35	(0.74-2.46)	10.67	0.060	53%

Supplementary table 4 Meta-analysis of the association between marital status and prostate cancer risk by cancer stage, restricting to studies with less than 25% of missing data on marital status, PRACTICAL consortium

	By cancer stage														
	Local					Regional					Distant				
	No. of studies	OR (95% CI)	Q	p-value	I ²	No. of studies	OR (95% CI)	Q	p-value	I ²	No. of studies	OR (95% CI)	Q	p-value	I ²
Marital status															
Married/ partner	1	Reference				1	Reference				1	Reference			
Separated/ divorced	4	1.00 (0.70-1.42)	7.74	0.050	61%	3	1.03 (0.78-1.35)	1.06	0.790	0%	2	1.68 (0.99-2.83)	1.01	0.310	1%
Single	4	1.04 (0.77-1.40)	4.31	0.230	30%	4	1.61 (0.63-4.12)	14.98	0.002	80%	3	1.73 (0.87-3.45)	2.11	0.350	5%
Widowed	5	1.40 (0.97-2.02)	6.66	0.150	40%	5	1.55 (0.97-2.48)	2.94	0.570	0%	5	2.46 (1.05-5.78)	5.54	0.240	28%

Supplementary table 5

Comparison of excluded and included subjects, based on missing data for marital status of the 12 case-control studies, PRACTICAL

Characteristics	Included N = 26,779		Excluded N = 22,040	
Age at diagnosis / interview, n (mean \pm SD)	26,549	(61.6 \pm 7.4)	19,577	(62.0 \pm 8.2)
Ancestry, n (%)				
European	24,080	(91.8)	13,921	(89.9)
African	775	(3.0)	699	(4.5)
Asian	551	(2.1)	114	(0.7)
Other	817	(3.1)	747	(4.8)
Missing	556		6,559	
Family history of prostate cancer in a first degree relative, n (%)				
No	18,459	(79.3)	10,515	(72.6)
Yes	4,817	(20.7)	3,963	(27.4)
Missing	3,503		7,562	
Education, n (%)				
None	2,434	(11.8)	69	(2.8)
Primary or secondary school	10,161	(49.2)	1,259	(51.9)
University degree	5,372	(26.0)	497	(20.5)
Professional qualification	2,691	(13.0)	603	(24.8)
Missing	6,121		19,612	

Overall physical activity, n (%)				
Low activity or sedentary	3,634	(26.1)	36	(34.3)
Moderate activity	3,561	(25.6)	22	(21.0)
High or energetic activity	6,724	(48.3)	47	(44.8)
Missing	12,860		21,935	
Alcohol intake, n (%)				
No	4,088	(17.4)	395	(16.5)
Yes	19,397	(82.6)	1,998	(83.5)
Missing	3,294		19,647	
Smoking status, n (%)				
Never	9,012	(36.7)	1,116	(34.0)
Ex-smoker	11,858	(48.5)	1,267	(38.6)
Smoker	3,601	(14.7)	897	(27.4)
Missing	2,044		18,760	
Body Mass Index (kg/m ²), n (mean ± SD)	23,315	(27.7 ± 5.9)	3,195	(31.8 ± 14.2)

Supplementary table 6 Comparison of excluded and included subjects, based on missing data for marital status of the 12 case-control studies according to case-control status, PRACTICAL

Characteristics	Included		Excluded	
	Cases N = 14,760	Controls N = 12,019	Cases N = 16,979	Controls N = 6352
Age at diagnosis / interview, n (mean ± SD)	14,560 (62.6 ± 7.1)	11,989 (60.4 ± 7.7)	16,254 (62.2 ± 7.8)	3,323 (61.1 ± 9.7)
Ancestry, n (%)				
European	12,924 (90.8)	11,156 (93.0)	10,870 (89.1)	3,051 (93.1)
African	519 (3.7)	256 (2.1)	545 (4.5)	154 (4.7)
Asian	259 (1.8)	292 (2.4)	96 (0.8)	18 (0.6)
Other	525 (3.7)	292 (2.4)	694 (5.7)	53 (1.6)
Missing	533	23	4,078	2,481
Family history of prostate cancer in a first degree relative, n (%)				
No	10,692 (76.3)	7,767 (83.8)	7,772 (67.8)	2,743 (90.9)
Yes	3,313 (23.7)	1,504 (16.2)	3,687 (32.2)	276 (9.1)
Missing	755	2,748	4,824	2,738
Education, n (%)				
None	1,792 (13.0)	642 (9.3)	41 (5.4)	28 (1.7)
Primary or secondary school	6,700 (48.6)	3,461 (50.3)	484 (63.8)	775 (46.4)
University degree	3,590 (26.1)	1,782 (25.9)	93 (12.3)	404 (24.2)
Professional qualification	1,697 (12.3)	994 (14.5)	141 (18.6)	462 (27.7)
Missing	981	5,140	15,524	4,088

Overall physical activity, n (%)					
Low activity or sedentary	1,919 (23.7)	1,715 (29.5)	30 (37.5)	6 (24.0)	
Moderate activity	2,146 (26.5)	1,415 (24.3)	15 (18.8)	7 (28.0)	
High or energetic activity	4,034 (49.8)	2,690 (46.2)	35 (43.8)	12 (48.0)	
Missing	6,661	5,199	16,203	5,732	
Alcohol intake, n (%)					
No	2,474 (18.6)	1,614 (15.9)	78 (20.9)	317 (15.7)	
Yes	10,854 (81.4)	8,543 (84.1)	296 (79.1)	1,702 (84.3)	
Missing	1,472	1,686	15,909	3,738	
Smoking status, n (%)					
Never	5,287 (37.4)	3,712 (36.1)	277 (30.5)	750 (32.8)	
Ex-smoker	7,008 (49.5)	4,850 (47.1)	353 (38.9)	914 (40.0)	
Smoker	1,862 (13.1)	1,739 (16.9)	277 (30.5)	620 (27.2)	
Missing	603	1,718	15,376	3,473	
Body Mass Index (kg/m ²), n (mean ± SD)	13,613 (28.1 ± 6.6)	9,702 (27.1 ± 4.5)	1,101 (33.6 ± 16.2)	2,094 (30.9 ± 13.0)	±

5.8 Analyses additionnelles

5.8.1 Ajustement sur le niveau d'éducation

Le Tableau 5-1 présente les RC pour l'association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate globalement, et selon le stade et le grade du cancer, après ajustement sur l'âge, l'ascendance, et le niveau d'éducation. Des résultats hautement similaires à ceux obtenus en analyses principales (ajustés seulement sur l'âge et la descendance) ont été obtenus : les hommes veufs présentaient des risques plus élevés de cancer globalement et à un stade avancé de la maladie, et un risque plus élevé de cancer de type agressif était observé chez les hommes célibataires, comparativement aux hommes mariés/partenaire.

Tableau 5-1 RC poolés et IC à 95 % pour l'association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate, globalement et par stade et grade de cancer, consortium PRACTICAL

	Global				Par stade du cancer									Par grade du cancer					
					Local			Régional			Distant			Bas-grade Score de Gleason ≤ 7			Haut-grade Score de Gleason ≥ 8		
	n _{té}	n _{ca}	RC ^a	(IC 95%)	n _{ca}	RC ^a	(IC 95%)	n _{ca}	RC ^a	(IC 95%)	n _{ca}	RC ^a	(IC 95%)	n _{ca}	RC ^a	(IC 95%)	n _{ca}	RC ^a	(IC 95%)
État matrimonial																			
Marié/ Partenaire	9989	12201	1	Référence	6981	1	Référence	1646	1	Référence	368	1	Référence	9233	1	Référence	1567	1	Référence
Séparé/ Divorcé	901	1056	1,04	(0,93-1,15)	509	1,02	(0,89-1,16)	120	0,94	(0,76-1,15)	27	1,16	(0,77-1,74)	802	1,02	(0,91-1,13)	109	0,91	(0,73-1,12)
Célibataire	684	746	1,02	(0,91-1,16)	350	0,88	(0,76-1,03)	102	0,99	(0,80-1,24)	22	1,01	(0,65-1,58)	566	0,99	(0,7-1,12)	111	1,20	(0,99-1,49)
Veuf	445	757	1,20	(1,05-1,37)	435	1,15	(0,98-1,36)	118	1,54	(1,23-1,94)	33	1,57	(1,06-2,32)	573	1,19	(1,03-1,37)	102	1,10	(0,87-1,40)

^aajusté sur l'âge, l'ascendance et le niveau d'éducation

5.8.2 Méta-régressions

Les résultats de la méta-régression pour le risque de cancer global et par grade suggèrent que plusieurs facteurs modifieraient les effets du célibat sur le risque de cancer de haut-grade (Tableau 5-2). Une plus forte association entre le célibat et le risque de cancer de haut-grade est observée dans les études populationnelles par rapport aux études conduites dans un milieu médical/hospitalier, ainsi que dans les études ayant moins de 25% de données manquantes pour l'état matrimonial comparativement aux études ayant plus de 25% de données manquantes. Par ailleurs, une année plus contemporaine de recrutement des cas résultait en une plus forte association. A contrario, l'augmentation de la proportion de descendants européens tendait à diminuer l'association observée.

Tableau 5-2 Méta-régression des sources potentielles d'hétérogénéité pour l'association entre l'état matrimonial (séparé/divorcé, célibataire, veuf ; par rapport aux hommes mariés/partenaire) et le risque de cancer de la prostate, globalement et par grade du cancer.

Exposition (ref. marié/partenaire)	Global						Grade du cancer											
							Bas-grade Gleason score ≤ 7					Haut-grade Gleason score ≥ 8						
	N	Coef.	SE	IC 95%	p-valeur	R ²	N	Coef.	SE	IC 95%	p-valeur	R ²	N	Coef.	SE	IC 95%	p-valeur	R ²
Séparé/divorcé						26%	Aucune hétérogénéité détecté											
Design					0,350												0,258	40%
Milieu médical/hospitalier	4			Référence									4			Référence		
Populationnel	6	0,13	0,14	-0,15 ; 0,41									3	0,41	0,37	-0,31 ; 1,14		
Région					0,152	55%											0,070	61%

Europe	6			Référence					4			Référence						
Amérique	2	0,23	0,13	-0,02 ; 0,48					3	0,60	0,33	-0,05 ; 1,23						
Asie/Océanie	2	-0,40	0,68	-1,74 ; 0,94														
Début du recrutement des cas (année, continu)	5	-0,01	0,02	-0,04 ; 0,03	0,854	0%			5	-0,01	0,05	-0,11 ; 0,09	0,836	0%				
Données manquantes pour l'état matrimonial					0,844	0%							0,999	0%				
> 25%	5			Référence					4			Référence						
< 25%	5	0,04	0,20	-0,35 ; 0,43					3	0,00	0,51	-1,00 ; 1,00						
Age moyen (continu)	10	-0,04	0,03	-0,11 ; 0,02	0,207	0%			7	-0,04	0,10	-0,24 ; 0,16	0,669	0%				
Pourcentage de descendants européens (continu)	10	-0,01	0,01	-0,02 ; 0,01	0,760	0%			7	-0,06	0,04	-0,15 ; 0,02	0,133	0%				
Célibataire																		
Design					0,104	26%							0,277	0%				
														<0,001				
														70%				
Milieu médical/hospitalier	5			Référence			5					Référence						
Populationnel	5	0,40	0,24	-0,08 ; 0,87			4	0,24	0,23	-0,20 ; 0,69		5	1,08	0,21	0,60 ; 1,57			
Région					0,212	0%							0,466	0%				
														0,114	39%			
Europe	6			Référence			5					Référence						
Amérique/Asie/Océanie	4	0,37	0,29	-0,21 ; 0,94			4	0,16	0,22	-0,28 ; 0,60		4	0,77	0,43	-0,23 ; 1,78			
Début du recrutement des cas (année, continu)	6	0,003	0,01	-0,02 ; 0,03	0,819	0%		-0,01	0,01	-0,03 ; 0,02	0,507	0%	6	0,08	0,02	0,04 ; 0,12	0,006	80%

Données manquantes pour l'état matrimonial					0,100	0%					0,345	0%				0,023	59%	
> 25%	5			Référence			5			Référence			5			Référence		
< 25%	5	0,49	0,30	-0,09 ; 1,08			4	0,24	0,25	-0,25 ; 0,73			5	0,99	0,36	0,18 ; 1,82		
Age (continu)	10	-0,04	0,05	-0,13 ; 0,05	0,373	3%	9	-0,003	0,01	-0,01 ; -0,01	0,463	0%	10	0,05	0,08	-0,11 ; 0,21	0,517	0%
Pourcentage de descendants européens (continu)	10	-0,02	0,01	-0,03 ; 0,01	0,065	35%	9	-0,01	0,01	-0,02 ; 0,01	0,370	0%	10	-0,02	0,01	-0,04 ; -0,00	0,038	31%
Veuf																		
Design					0,842	0%					0,853	0%					0,785	0%
Milieu médical/hospitalier	5			Référence			5			Référence			5			Référence		
Populationnel	6	0,09	0,44	-0,77 ; 0,95			6	0,08	0,42	-0,75 ; 0,91			6	-0,17	0,62	-1,39 ; 1,05		
Région					0,257	18%					0,297	12%					0,233	32%
Europe	6			Référence			6			Référence			6			Référence		
Amérique	3	-0,66	0,42	-1,48 ; 0,15			3	-0,64	0,41	-1,46 ; 0,17			3	-0,92	0,55	-2,00 ; 0,16		
Asie/Océanie	2	0,02	0,65	-1,24 ; 1,29			2	-0,27	0,66	-1,56 ; 1,02			2	-0,03	0,81	-1,62 ; 1,56		
Début du recrutement (continu)	7	-0,03	0,04	-0,11 ; 0,05	0,421	0%	7	-0,03	0,04	-0,11 ; 0,05	0,456	0%	7	-0,04	0,05	-0,14 ; 0,06	0,437	0%
Données manquantes pour l'état matrimonial					0,274	0%					0,257	0%					0,428	0%
> 25%	6			Référence			6			Référence			6			Référence		
< 25%	5	0,46	0,42	-0,37 ; 1,29			5	0,46	0,41	-0,34 ; 1,25			5	0,48	0,60	-0,70 ; 1,65		

Age (continu)	11	0,06	0,07	-0,08 ; 0,20	0,403	0%	11	0,05	0,07	-0,09 ; 0,19	0,480	0%	11	0,09	0,10	-0,10 ; 0,29	0,335	0%
Pourcentage de descendants européens (continu)	11	-0,01	0,01	-0,03 ; 0,00	0,161	3%	11	-0,01	0,01	-0,02 ; 0,01	0,320	0%	11	-0,02	0,01	-0,04 ; 0,003	0,109	16%

Le Tableau 5-3 présente les résultats de la méta-régression pour le risque de cancer selon le stade de la maladie. Ils suggèrent que l'association entre le fait d'être séparé/divorcé sur le risque d'être diagnostiqué d'un cancer au stade local serait plus forte dans les études conduites en Amérique, Asie et Océanie comparativement aux études conduites en Europe (Coef. = 0,35 ; IC 95% = 0,007 ; 0,63).

Tableau 5-3 Méta-régression des sources potentielles d'hétérogénéité pour l'association entre l'état matrimonial (séparé/divorcé, célibataire, veuf ; par rapport aux hommes mariés/partenaire) sur le risque de cancer de la prostate par stade de la maladie.

Exposition (ref. marié/partenaire)	Stade du cancer																		
	Local						Régional						Distant						
	N	Coef.	SE	IC 95%	p-valeur	R ²	N	Coef.	SE	IC 95%	p-valeur	R ²	N	Coef.	SE	IC 95%	p-valeur	R ²	
Séparé/divorcé	Aucune hétérogénéité détecté																		
Design					0,323	35%													
Milieu médical/hospitalier	4			Référence														NA	
Populationnel	4	0,21	0,21	-0,20 ; 0,62															
Région					0,010	89%													
Europe	5			Référence														NA	
Amérique/Asie/Océanie	3	0,35	0,14	0,07 ; 0,63															
Début du recrutement (année, continu)	4	-0,004	0,03	-0,06 ; 0,06	0,894	0%							3	0,11	0,05	-0,59 ; 0,80	0,303	0%	
Données manquantes pour l'état matrimonial					0,948	0%												0,307	0%
> 25%	4			Référence									2			Référence			

< 25%	4	0,02	0,29	-0,54 ; 0,58						2	0,64	0,47	-1,38 ; 2,65					
Age moyen (continu)	8	-0,06	0,04	-0,15 ; 0,03	0,166	52%				4	0,01	0,18	-0,34 ; 0,36					
Pourcentage de descendants européens (continu)	8	-0,005	0,01	-0,03 ; 0,02	0,663	12%				4	-0,02	0,09	-0,20 ; 0,15	0,774	0%			
Célibataire																		
Design					0,075	69%			0,242	9%				0,115	0%			
Milieu médical/hospitalier	5			Référence			5			Référence				4			Référence	
Populationnel	3	0,39	0,22	-0,04 ; 0,82			4	0,71	0,54	-0,35 ; 1,78				2	1,03	0,51	-0,39 ; 2,45	
Région					0,170	49%				0,601	0%					0,115	0%	
Europe	5			Référence			6			Référence				4			Référence	
Amérique/Asie/Océanie	2	0,34	0,24	-0,14 ; 0,81			2	0,36	0,66	-1,21 ; 1,94				2	1,03	0,51	-0,39 ; 2,45	
Début du recrutement (continu)	5	0,003	0,03	-0,05 ; 0,05	0,905	0%	5	0,06	0,05	-0,04 ; 0,17	0,201	0%	3	0,09	0,07	-0,05 ; 0,22	0,202	0%
Données manquantes pour l'état matrimonial					0,275	0%				0,324	0%					0,290	0%	
> 25%	4			Référence			4			Référence				3			Référence	
< 25%	4	0,31	0,29	-0,25 ; 0,87			5	0,60	0,60	-0,74 ; 1,95				3	0,77	0,63	-0,99 ; 2,53	
Age (continu)	8	-0,08	0,04	-0,16 ; 0,01	0,070	17%	9	0,06	0,09	-0,11 ; 0,23	0,487	0%	6	-0,07	0,09	-0,24 ; 0,09	0,386	0%
Pourcentage de descendants européens (continu)	8	-0,007	0,01	-0,03 ; 0,02	0,537	2%	9	-0,02	0,01	-0,04 ; 0,01	0,182	10%	6	-0,01	0,01	-0,03 ; 0,01	0,284	0%
Veuf																		

Design					0,909	0%				0,160	29%			0,064	20%			
Milieu médical/ hospitalier	5		Référence				5		Référence			5		Référence				
Populationnel	5	0,07	0,60	-1,32 ; 1,46			5	-0,57	0,37	-1,43 ; 0,29		4	1,08	0,49	-0,08 ; 2,25			
Région					0,586	0%					0,070	20%			0,652	0%		
Europe	6		Référence				6		Référence			6		Référence				
Amérique	2	-0,76	0,71	-2,43 ; 0,91			2	-0,78	0,31	-1,53 ; 0,04		3	0,33	0,70	-1,32 ; 1,99			
Asie/Océanie	2	-0,14	0,89	-2,25 ; 1,96			2	-1,01	0,57	-2,35 ; 0,33								
Début du recrutement (continu)	6	-0,04	0,05	-0,13 ; 0,05	0,395	0%	6	-0,05	0,03	-0,10 ; 0,01	0,191	0%	6	0,006	0,05	-0,10 ; 0,11	0,914	0%
Données manquantes pour l'état matrimonial					0,309	0%					0,865	0%				0,282	30%	
> 25%	5		Référence				5		Référence			5		Référence				
< 25%	5	0,60	0,55	-0,68 ; 1,88			5	0,07	0,39	-0,83 ; 0,97		4	0,67	0,57	-0,69 ; 2,04			
Age (continu)	10	0,07	0,09	-0,10 ; 0,24	0,418	0%	10	0,01	0,06	-0,11 ; 0,12	0,876	0%	9	0,09	0,09	-0,12 ; 0,30	0,335	0%
Pourcentage de descendants européens (continu)	10	-0,02	0,01	-0,03 ; 0,01	0,188	7%	10	0,001	0,01	-0,02 ; 0,02	0,921	0%	9	-0,01	0,007	-0,03 ; 0,002	0,100	0%

6 DEUXIÈME ARTICLE : “FAMILY STRUCTURE AND LIVING ARRANGEMENTS AS INDICATORS OF SOCIAL ISOLATION AND PROSTATE CANCER RISK”

Structure familiale et composition des ménages comme indicateurs d’isolement sociale, et risque de cancer de la prostate

Auteurs :

Charlotte Salmon¹, Amélie Quesnel-Vallée^{2,3}, Marie-Élise Parent^{1,4,5}

¹Unité d’épidémiologie et de biostatistique, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut national de la recherche scientifique, Université du Québec, 531 boul. des Prairies, Laval (QC), Canada, H7V 1B7

²Department of Sociology, McGill University, 3460 McTavish Street, Montreal (QC), Canada, H3A 0E6

³Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, 2001 McGill College Avenue, Montreal (QC), Canada H3A 1G1

⁴Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montreal, 7101, avenue du Parc, Montréal (QC), Canada, H3N 1X9

⁵Centre Hospitalier de l’Université de Montréal Research Centre, 850 rue Saint-Denis, Montreal (QC), Canada, H2X 0A9

Titre de la revue :

Preventive Medicine (facteur d’impact 2022 : 4.64)

En évaluation depuis le 21 novembre 2022

Contribution des auteurs :

Charlotte Salmon a conceptualisé l'étude, effectué l'analyse et préparé le manuscrit. Marie-Élise Parent a participé à la conceptualisation de l'étude et révisé le manuscrit. Amélie Quesnel-Vallée a participé à l'interprétation des données et a fourni une révision critique.

6.1 Abstract

Social isolation has been linked to a poorer prostate cancer prognosis. Whether it also influences its incidence is unknown. We investigated the association between family structure and living arrangements as potential indicators of social isolation, and prostate cancer risk, globally and according to disease aggressiveness.

Data from the Prostate Cancer & Environment Study (PROtEuS), a case-control population-based study conducted between 2005-2012 in Montreal, Canada, were used. The study population comprised 1,931 incident cases of prostate cancer, aged ≤ 75 years, and 1994 age-matched (± 5 years) population controls. In-person interviews collected information on family composition and living arrangements recently and at age 40. Logistic regression estimated odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs), adjusting for potential confounders.

Single men had an increased risk of high-grade prostate cancer at diagnosis (OR 1.80; 95% CI 1.29-2.51), compared to men currently married or with a partner. Having at least one daughter was associated with a lower risk of aggressive cancer (OR 0.76; 95% CI 0.61-0.96) while no association was found with having son(s). An inverse dose-response relationship was observed between the number of people living with the subject 2 years before diagnosis/interview and prostate cancer risk (p-trend <0.001).

These results suggest a protective role of a rich personal environment on the risk of developing prostate cancer. As several of the associations studied here are novel, replication is required.

Keywords: Prostate cancer; Social isolation; Family structure; Living arrangements; Case-control study

6.2 Introduction

While prostate cancer is the most frequently diagnosed cancer among men in 112 countries (Sung *et al.*, 2021), ways to prevent it have yet to be identified. Only a few risk factors, none of which is modifiable, have been clearly established: advanced age, first-degree family history of this cancer and Sub-Saharan ancestry (Cuzick *et al.*, 2014; Platz & Giovannucci, 2006). Some 30% of the familial risk is of genetic origin (Thun *et al.*, 2017) and environmental, biological and social factors likely interplay to create geographical disparities in incidence (Klassen & Platz, 2006).

Recent studies suggest that the social environment influences prostate cancer survival. Isolated individuals, experiencing limited social contacts, have poorer prostate cancer outcomes (Kamen *et al.*, 2015; Tyson *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2019). Expanded social ties are associated with a healthier lifestyle, better adherence to treatment and lower all-cause mortality (Aizer *et al.*, 2013; Kravdal, 2003; Umberson & Montez, 2010; Watt *et al.*, 2014). They can be a source of health-related information and of physical and emotional support (Umberson & Montez, 2010). The richness of the social environment is thus likely to influence health, including prostate cancer, across its full continuum. Surprisingly, only a handful of studies have explored whether the social environment relates to prostate cancer incidence.

The family can form the basis of multiple relationships, which may vary according to their link, closeness, and influence. Moreover, the size and composition of a family, and the living arrangements, can foster engagements in social relationships, or conversely, result in social isolation (Umberson, 1987). In this study, we examined how the family structure and living arrangements are associated with prostate cancer risk, overall, and by aggressiveness.

6.3 Methods

6.3.1 Study population

We used data from the Prostate Cancer & Environment Study (PROtEuS), a population-based case-control study conducted in 2005-2012 in Montreal, Quebec, Canada. Its methodology has been described previously (Blanc-Lapierre *et al.*, 2018; Parent *et al.*, 2013). Eligible subjects were males, residents of Greater Montreal (comprising 39 electoral districts), aged ≤ 75 years at the time of diagnosis or selection, registered in the continually updated provincial electoral list and Canadian citizens.

Cases, newly diagnosed with a histologically confirmed primary prostate tumor (ICD-10, code C61), were actively ascertained in pathology departments of seven French-speaking hospitals of the study area between September 2005 and December 2009. According to the Quebec tumor registry, this covered 80% of all prostate cancer cases diagnosed in the area during the study period. Concomitantly, controls were randomly selected from the electoral list of French-speaking men, and frequency-matched to cases by age (± 5 years). Eligible controls had no history of prostate cancer. Study participants represented 79% of eligible cases and 55% of eligible controls. The main reasons for non-participation in the study were refusal (86%) and inability to trace (11%). In all, 1,931 prostate cancer cases, including 436 aggressive cancers, and 1,994 controls were included in the analyses.

Ethics committees of all participating institutions approved the study and subjects provided written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

6.3.2 Data collection

In-person interviews elicited information on socio-economic, demographic, environmental, lifestyle factors, family structure and living arrangements. Proxy respondents (3.1% for cases and 3.8% for controls) were used when eligible subjects had died or were too ill to participate. Information was collected on prostate cancer testing by prostate specific antigen (PSA) and/or digital rectal examination (DRE) within the 5 years preceding the diagnosis/interview (index date). Prostate cancer aggressiveness, defined by the Gleason score, was extracted from biopsy pathology reports at diagnosis.

Marital status and family structure

We collected the subjects' marital status at index date (married/in common-law relationship, separated/divorced, single, widowed, member of religious order), and the number of life partners, i.e., the number of spouses or common-law partners the subject had had during his lifetime.

To inform on family size and composition, detailed information about children, daughters and sons (including adopted), was collected, including their age at index date. We also sought information on the number of full/half siblings alive at index date, as well as their gender and birth order in relation to the subject.

Living arrangements

Subjects reported on the number of people they lived with 2 years before the index date and well as when they were 40 years of age.

6.3.3 Statistical analyses

Unconditional logistic regression was used to estimate odds ratio (ORs) and 95% confidence intervals (95% CI) for the association between exposures and prostate cancer risk. ORs for low-grade tumors (defined by a Gleason score ≥ 8 or equal to 7 [4+3]) and high-grade tumors (Gleason scores ≤ 6 or equal to 7 [3+4]) (Chan *et al.*, 2000) were estimated using polytomous models.

Directed Acyclic Graphs (DAGs), specific for each exposure, were used to identify potential confounders (see Supplementary materials). Factors considered for inclusion included: age, ancestry, education, family income, body mass index, history of anxiety and stress generally and in the workplace, family history of prostate cancer, as well as marital status, number of children, and number of persons living with the subject at age 40.

Continuous variables were entered as such in the models after confirming linearity of the logit or otherwise as polynomials functions. Tests for trend were conducted by replacing each category with the median of the original variable and then modeling each value as a continuous variable.

Approximately 14.5% participants had missing data on at least one of the variables included in the models. We performed multiple imputation using 15 data sets (White *et al.*, 2011) assuming that data were missing at random.

Inclusion of undiagnosed prostate cancers among controls could lead to an attenuation of estimated odds ratios. We conducted a sensitivity analysis excluding controls who reported not having been recently tested for prostate cancer in the last 2 years (N = 503). Associations were also examined using a more stringent definition of cancer aggressiveness, identifying high-grade tumors as those with a Gleason score ≥ 8 (Hurwitz *et al.*, 2021). Finally, the robustness of results to unmeasured confounding was evaluated by calculating E-values (VanderWeele & Ding, 2017).

All analyses were carried out using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

6.4 Results

6.4.1 Study population

Selected characteristics of cases and controls are displayed in Table 6-1. As expected, cases were more likely than controls to be of African ancestry, to have a first-degree relative with a prostate cancer history and to have been tested for prostate cancer in the 2-year period prior to diagnosis or interview. Controls were slightly older than cases, while cases tended to have a lower body mass index, on average. There were marginal group differences in terms of annual family income, level of education, fruit and vegetable consumption, smoking habits, and alcohol consumption.

Table 6-1 Selected characteristics of prostate cancer cases and controls, Montréal, Canada, 2005-2012

Characteristics	Controls (N = 1994)		Cases (N = 1931)	
	n	(%)	n	(%)
Ancestry				
European	1,686	(84.6)	1,691	(87.6)
African	89	(4.5)	129	(6.7)
Asian	72	(3.6)	24	(1.2)
Other	133	(6.7)	75	(3.9)
<i>Do not know</i>	14	(0.7)	12	(0.6)
Highest level of education				
Elementary	431	(21.6)	451	(23.4)
High School	576	(28.9)	573	(29.7)
College	375	(18.8)	313	(16.2)
University	610	(30.6)	589	(30.5)
<i>Missing</i>	2	(0.1)	5	(0.3)
Annual family income (\$CAN)				
< 20,000	245	(12.3)	225	(11.7)
20,000-29,999	252	(12.6)	264	(13.7)
30,000-49,999	462	(23.2)	448	(23.2)
50,000-79,999	410	(20.6)	423	(21.9)
≥ 80,000	428	(21.5)	424	(22.0)
<i>Prefers not to respond / do not know</i>	197	(9.9)	147	(7.6)
First degree relative with history of prostate cancer				

No	1,738	(87.2)	1,411	(73.1)
Yes	196	(9.8)	449	(23.3)
<i>Do not know</i>	60	(3.0)	71	(3.7)
Timing of last prostate cancer test (PSA and/or DRE)				
In the last 2 years	1,511	(75.8)	1,911	(99.0)
More than 2 years ago	235	(11.8)	1	(0.1)
Never tested	191	(9.6)	3	(0.2)
<i>Do not know</i>	57	(2.9)	16	(0.8)
	Mean	± SD	Mean	± SD
Age at index date (years)	64.8	± 6.9	63.6	± 6.8
Body mass index (kg/m ²)	27.2	± 4.4	26.8	± 4.0
Smoking (pack-years)	18.8	± 21.9	17.6	± 21.4
Alcohol intake (drink-years)	73.4	± 136.2	72.9	± 119.8
Daily frequency of fruits and vegetables consumption	4.5	± 2.1	4.4	± 2.1

6.4.2 Marital status and family structure

Table 6-2 presents results for the association between marital status, family structure and prostate cancer risk, overall and by tumor aggressiveness. No association emerged between marital status and overall prostate cancer risk. However, single men had an 80% increase in odds of being diagnosed with high-grade prostate cancer (OR = 1.81; 95% CI = 1.29-2.52) compared to those who were married or in a common-law relationship. We found no association between the number of life partners over the lifetime and prostate cancer risk.

Table 6-2 ORs and 95% CI for the association between family structure and prostate cancer risk, overall and by tumor aggressiveness, Montréal, Canada, 2005-2012

	Overall prostate cancer				Low-grade tumor			High-grade tumor		
	N Controls	N Cases	OR	95% CI	N Cases	OR	95% CI	N Cases	OR	95% CI
MARITAL STATUS										
Marital status ¹										
Married/ in common-law relationship	1,504	1,426	1	Reference	1,112	1	Reference	312	1	Reference
Separated/Divorced	249	256	1.04	0.86-1.26	201	1.04	0.85-1.28	55	1.04	0.76-1.43
Single	151	164	1.05	0.83-1.32	108	0.85	0.65-1.11	56	1.81	1.29-2.52
Widower	83	73	1.05	0.75-1.45	60	1.16	0.82-1.65	12	0.67	0.36-1.24
Member of religious order	7	12	1.87	0.73-4.78	11	2.28	0.87-5.92	1	0.65	0.08-5.29
Number of life partners ²										
1	1,318	1,236	1	Reference	943	1	Reference	287	1	Reference
2	389	371	0.94	0.80-1.11	304	1.00	0.84-1.19	67	0.76	0.57-1.02
3	124	154	1.13	0.87-1.47	117	1.10	0.84-1.45	37	1.25	0.83-1.87
4	58	60	0.91	0.62-1.33	49	0.95	0.64-1.43	11	0.76	0.39-1.49
≥ 5	42	42	0.91	0.58-1.43	28	0.80	0.48-1.32	14	1.29	0.68-2.46
<i>p-trend</i>			0.8513			0.7437			0.7641	
CHILDREN²										
Has a child (ref. no child)	1,667	1,584	0.99	0.81-1.20	1,237	1.02	0.82-1.26	344	0.89	0.65-1.23
Has at least one son (ref. no son)	1,294	1,217	1.00	0.87-1.15	947	1.01	0.87-1.19	268	0.96	0.76-1.21
Has at least one daughter (ref. no daughter)	1,280	1,192	0.95	0.83-1.10	944	1.01	0.87-1.18	245	0.78	0.62-0.98
Children composition										
No children	327	347	1	Reference	255	1	Reference	92	1	Reference
Only daughter(s)	373	367	0.97	0.76-1.22	290	1.00	0.78-1.29	76	0.85	0.58-1.25
Only son(s)	387	392	1.01	0.80-1.27	293	0.99	0.77-1.28	99	1.04	0.72-1.51

Most daughters than sons	240	193	0.86	0.65-1.13	154	0.92	0.69-1.24	39	0.67	0.42-1.06
Most sons than daughters	240	228	1.03	0.79-1.34	169	1.02	0.76-1.37	58	1.01	0.66-1.55
Equal number of sons and daughters	426	404	0.97	0.76-1.22	331	1.05	0.82-1.35	72	0.70	0.47-1.04
First child										
First child is a boy	827	823	1	Reference	631	1	Reference	190	1	Reference
First child is a girl	829	752	0.90	0.78-1.04	601	0.94	0.81-1.09	150	0.80	0.63-1.00
First children are twins	10	9	0.94	0.37-2.36	5	0.70	0.23-2.07	4	1.70	0.53-5.51
SIBLINGS¹										
Has a sibling (ref. no sibling)	1,850	1,804	1.10	0.85-1.41	1,402	1.20	0.92-1.60	400	0.88	0.60-1.29
Has older sibling (ref. no older sibling)	1,265	1,297	1.15	0.99-1.33	999	1.14	0.97-1.33	296	1.20	0.95-1.53
Has younger sibling (ref. no younger sibling)	1,487	1,393	1.01	0.85-1.19	1,080	1.07	0.87-1.33	312	0.84	0.65-1.07
Has a brother (ref. no brother)	1,536	1,518	1.10	0.95-1.30	1,184	1.15	0.97-1.37	332	0.97	0.76-1.26
Has an older brother (ref. no older brother)	854	884	1.11	0.94-1.30	688	1.11	0.92-1.34	194	1.10	0.88-1.39
Has a younger brother (ref. no younger brother)	1,122	1,207	1.01	0.83-1.22	862	1.04	0.90-1.21	244	0.95	0.75-1.19
Has a sister (ref. no sister)	1,553	1,513	1.04	0.89-1.22	1,188	1.12	0.94-1.33	325	0.86	0.68-1.10
Has an older sister (ref. no older sister)	952	941	1.03	0.90-1.17	733	1.04	0.90-1.19	206	1.00	0.82-1.24
Has a younger sister (ref. no younger sister)	1,075	1,039	1.04	0.91-1.19	817	1.09	0.94-1.25	221	0.91	0.73-1.13

¹ Adjusted for age, ancestry

² Adjusted for age, ancestry, marital status

Having a child was not associated with prostate cancer risk globally, but results differed depending on the gender of the child. Men who had at least one daughter had a lower risk of high-grade prostate cancer (OR = 0.78, 95% CI = 0.62-0.98). The p-value for trend associated with the number of daughters was 0.066 (Supplementary table 1). In contrast, having sons was not related to prostate cancer. Men who had only daughters, more daughters than sons or an equal number of daughters and sons presented a reduced odds of prostate cancer compared to men who had no children. Among subjects with at least one child, those whose oldest child was a daughter had a reduced risk of prostate cancer in comparison with those whose first child was a son (OR = 0.80; 95% CI = 0.63-1.00).

Having a sibling (any gender) was not associated with prostate cancer overall. However, when considering the birth order in the family, a modest increase in odds of prostate cancer was observed for men who had an older sibling (OR = 1.15; 95% CI = 0.99-1.33), with little differences between cancer grades. Having brother(s) or sister(s) had little influence on risk estimates (details Supplementary table 1).

6.4.3 Living arrangements

No association was found according to the number of persons living with the subjects at age 40 (Table 6-3). Interestingly, the number of persons living with the subject 2 years before the interview or diagnosis was inversely associated with prostate cancer risk in an exposure-response manner (p-value for trend < 0.001). For men living with 3 persons around the index date, the OR was 0.63 (95% CI = 0.49-0.82), which decreased to 0.52 (95% CI = 0.32-0.84) for subjects living with 5 persons or more. Associations were similar irrespective of tumor aggressiveness.

Table 6-3 ORs and 95% CI for the association between living arrangements and prostate cancer risk, overall and by tumor aggressiveness, Montréal, Canada, 2005-2012

	Overall prostate cancer				Low-grade tumor			High-grade tumor		
	N Controls	N Cases	OR	95% CI	N Cases	OR	95% CI	N Cases	OR	95% CI
LIVING ARRANGEMENT										
Number of persons living with the subject 2 years earlier ¹										
1	1,108	1,144	1	Reference	876	1	Reference	267	1	Reference
2	258	237	0.75	0.61-0.91	194	0.76	0.61-0.95	42	0.66	0.46-0.95
3	174	148	0.63	0.49-0.82	125	0.65	0.49-0.85	23	0.54	0.33-0.88
4	80	44	0.36	0.23-0.54	35	0.34	0.22-0.53	9	0.40	0.19-0.84
≥ 5	54	42	0.52	0.32-0.84	35	0.52	0.31-0.88	7	0.49	0.21-1.17
Living alone	320	316	0.88	0.69-1.13	227	0.86	0.66-1.13	88	0.93	0.62-1.40
<i>p-trend</i>				<.0001			<.0001			0.0010
Number of persons living with the subject at age 40 ²										
1	293	290	1	Reference	216	1	Reference	73	1	Reference
2	299	298	1.03	0.79-1.33	237	1.11	0.84-1.47	61	0.81	0.53-1.22
3	686	640	1.03	0.80-1.32	517	1.12	0.85-1.47	122	0.76	0.50-1.47
4	355	319	1.11	0.82-1.49	244	1.12	0.81-1.55	74	1.06	0.66-1.72
≥ 5	206	217	1.34	0.95-1.90	167	1.44	0.90-2.10	50	1.06	0.60-1.85
Living alone	155	167	1.07	0.80-1.43	111	0.98	0.71-1.35	56	1.30	0.85-2.00
<i>p-trend</i>				0.2849			0.0868			0.3926

¹ Adjusted for age, ancestry, marital status, number of children, number of persons living with the subject at age 40

² Adjusted for age, ancestry, marital status, number of children

6.4.4 Supplementary analyses

After restricting analyses to subjects recently tested for prostate cancer (Supplementary Table 2-3), risk estimates remained largely unchanged, albeit slightly more pronounced for single men (OR = 2.23; 95% CI = 1.56-3.19).

Using a more stringent criteria for defining high-grade cancers (Gleason ≥ 8), associations were stronger for high-grade prostate cancer among men having a daughter (OR = 0.71; 95% CI = 0.53-0.97) and among single men (OR = 2.11; 95% CI = 1.40-3.20), while other findings were similar to those from the main analyses (data not shown).

Finally, the E-value calculation suggested that to explain away the observed OR of 0.52 (95% CI = 0.32-0.84) for men living with 5 people or more, an unmeasured confounding factor would need to be associated with both the exposure and prostate cancer by an OR of 3.26 (E-value = 3.26; lower limit 95% CI = 1.67). The E-value for the association with single men was 3.02 for high-grade prostate cancer (lower limit 95% CI = 1.90), and 1.88 (lower limit 95% CI = 1.16) for men with one daughter or more.

6.5 Discussion

In this large population-based case-control study, we investigated the association between factors that may reflect the opportunity for personal contacts, or reversely potential social isolation, and influence prostate cancer risk. Single men were found to have elevated risks of high-grade prostate cancer than those with a partner. Nevertheless, the number of life partners was not associated with prostate cancer risk. Having one or more daughter(s) was inversely associated with prostate cancer risk, while no association was found with having at least one son. Men who resided with more than one person around the index date has a lower risk of prostate cancer, irrespective of tumor aggressiveness.

6.5.1 Comparison with literature

Previous studies investigating the relationship between marital status and prostate cancer risk have shown conflicting results. Unmarried men were most often found to have lower risks of prostate cancer compared to married ones (Andersson *et al.*, 1996; Harvei & Kravdal, 1997; Hayes *et al.*, 1992; Meijer *et al.*, 2013; Newell *et al.*, 1987; Wiren *et al.*, 2013). In a Swedish case-control study, this association was most pronounced for low-risk prostate cancer, possibly reflecting a higher uptake of PSA tests among

married men. In line with our findings, another Canadian case-control study reported an increased risk of prostate cancer among single men compared to married ones (OR = 1.93; 95% CI = 1.08-3.44) (Fincham *et al.*, 1990). Other studies, often based on small samples, reported no association (Cox *et al.*, 2006b; La Vecchia *et al.*, 1993; Nilsen *et al.*, 2000; Randi *et al.*, 2004). In our recent pooled analysis combining 12 case-control studies from the PRACTICAL international consortium (including PROtEuS) (Salmon *et al.*, 2021), results were consistent with the current study, indicating an increased risk of high-grade prostate cancer among single men. Moreover, widowed men had a greater risk of being diagnosed with prostate cancer, overall, and at a more advanced stage. The present study did not have information on cancer stage.

Our findings contrast with those of a meta-analysis observing that childless men had a lower risk of prostate cancer compared with fathers (Mao *et al.*, 2016). The authors hypothesized that this relationship could relate to androgen levels. Childless men, some of whom can suffer from infertility, may have impaired testicular function (Dohle *et al.*, 2003) and lower testosterone levels, while prostate cancer is thought to be testosterone dependent (Crawford, 2009). However, this study was limited by potential residual confounding and substantial heterogeneity across studies. Jørgensen & Frisch pointed out to the paradoxical inverse associations between childlessness and the number of children in prostate cancer (Jørgensen & Frisch, 2008). While some evidence suggests that childless men are at reduced risk of prostate cancer, a national cohort study conducted in Denmark reported a reduced risk of prostate cancer with increasing number of children among fathers, with no interaction with the gender of children (Jørgensen *et al.*, 2008). Current evidence linking fatherhood to prostate cancer risk is contradictory, and no unifying biological theory explaining the findings has yet been identified, suggesting that social and/or behavioral factors might be implicated.

Research evaluating the association between the number of siblings and prostate cancer risk is limited. A registry-based study investigated relationships between the number of siblings and the risk of solid tumors, including prostate cancer (Altieri & Hemminki, 2007). The total number of siblings was not associated with prostate cancer risk. However, having five or more younger siblings compared to none was associated with a decreased risk of prostate cancer (relative risk = 0.78), while having ≥ 5 older siblings was associated a 38% increase in risk. In our study, an increased risk was observed among men who had an older sibling, while no associations emerged for those who had a younger sibling.

Finally, regarding living arrangements, our findings contrast with those of Elovainio *et al.* (Elovainio *et al.*, 2021). In this Finnish nationwide population-based cohort study, living alone was associated with a lower incidence of prostate cancer. Screening practices in the population were not reported. We can hypothesize that this finding may reflect an under-detection of prostate cancer among men living alone due to a lower tendency to undergo screening.

6.5.2 Potential mechanisms

Our results suggest that single men and men living alone have a higher risk of prostate cancer. This may reflect a lower opportunity for close social contacts on a daily basis. Social isolation has long been known to have a negative effect on health. There is ample evidence that links social isolation to cardiovascular diseases and mental health outcomes, such as depression (Leigh-Hunt *et al.*, 2017). Several underlying biological mechanisms have been proposed. They include elevations in resting blood pressure, impaired humoral and cellular immunity, and activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal and sympathetic adrenal medullary axes with effects on inflammatory processes (Cacioppo & Hawkley, 2003; Leigh-Hunt *et al.*, 2017; Shankar *et al.*, 2011). Nevertheless, only limited evidence pertains to cancer (Kraav *et al.*, 2021; Orlewska *et al.*, 2018).

A potential explanation for a role of social isolation in prostate cancer may relate to the influence of the social environment on health behaviors. Close social relationships (e.g. spouses and family) are central sources of social support, including emotional support (e.g., caring for the loved one, concern about health) (Umberson *et al.*, 2010), instrumental support (e.g., assisting with arrangements to access medical care) and informational support (e.g., about preventive health behaviors or prostate cancer symptoms and screening) (Cacioppo & Hawkley, 2003; Umberson & Montez, 2010). Having multiple social ties can act as a buffer against the negative impact of stressful events, and belonging to a social group, particularly the family, encourages the adoption of preventive health behaviors by fostering a sense of personal control and obligation (Umberson & Montez, 2010). In contrast, it has been demonstrated that socially isolated individuals, including some unmarried men, are more likely to adopt health risky behaviors, such as smoking, alcohol consumption or unhealthy diet (Schoeppe *et al.*, 2018; Watt *et al.*, 2014). As these factors are suspected to be involved in prostate cancer risk (Demoury *et al.*, 2016; Islami *et al.*, 2014; Markozannes *et al.*, 2016; Trudeau *et al.*, 2020b), it might be through these that family structure would relate to prostate cancer risk.

The social support model reflects a hierarchical system in order of family closeness, in which individuals receive support from their spouses, followed by their adult child, other relatives, friends, and finally other formal sources (Cantor & Little, 1985). Thus, in the absence of a spouse, the role of caregiver is often filled by children. Among the latter, women constitute the majority of family carers (Horowitz, 1985) and take on more responsibilities, tasks and hours of care than their male counterparts (Lee *et al.*, 1993; Li *et al.*, 2021). Several explanations can be provided for this predominance of women in supporting their parents. Women are more likely than men to provide emotional support to others (Kahn *et al.*, 2011; Raley & Bianchi, 2006), to have stronger emotional bonds with their parents than sons (Rossi & Rossi, 2018), to feel a stronger sense of filial obligation (Silverstein *et al.*, 2006), and cultural attribution of gender roles identifies nurturing tasks and socialization with the female role rather than the male role (Lee *et al.*, 1993). In addition, women are more likely to have consistent contact with older generations (Rossi & Rossi, 2018). It has been shown that having at least one daughter leads to a greater likelihood that parents will receive phone calls and in-person visits from their children (Spitze & Logan, 1990). Health information behaviors also differ between men and women. Women are more interested in health-related information, more actively seek this information and are more attentive as how the products they buy affect their health (Ek, 2013; Tong *et al.*, 2014). Thus, daughters could be more likely to share information with their father on how to take care of their health. All these gender differences could explain our results about children, whereas men with daughters are at decreased risk of the disease.

We observed that men who had an older sibling had a slightly higher risk of prostate cancer (although CIs included the null value) than those who did not. Altieri *et al.*, who observed that having several older siblings increased cancer risk, suggested that such finding might be explained by a detection bias (Altieri & Hemminki, 2007). Indeed, we would expect that men with a sibling, particularly one who is older, are more likely to be aware of the symptoms of prostate cancer, and to undergo medical examination and screening, leading to a higher probability of being diagnosed with low-grade prostate cancer. More numerous older siblings could also imply high parental age at conception, which as been shown to be associated with prostate cancer risk in some studies (Lope *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 1999). However, the biologic mechanism for this association is not clear.

6.5.3 Strengths and limitations

Our study presents some limitations. Social isolation not only refers to the structure of one's social network, but also to the amount of interactions a person has with their social environment as well as the perceived quality of these interactions by the subject (Veazie *et al.*, 2019). This information was not available here, nor on opportunities for contacts outside of the family. To our knowledge, our study is the first to document that daughters may play a particularly beneficial role in prostate cancer risk, pointing to new research perspectives.

The exposure variables collected here were probably not subject to substantial reporting error. Comparison of socio-demographic characteristics of participants and non-participants in our study (Trudeau *et al.*, 2020a), support the absence of major selection bias.

Living with several people emerged as beneficial in our study. However, this only rarely reflected living in a senior residence, as only 12 study subjects declared living with at least 10 other people.

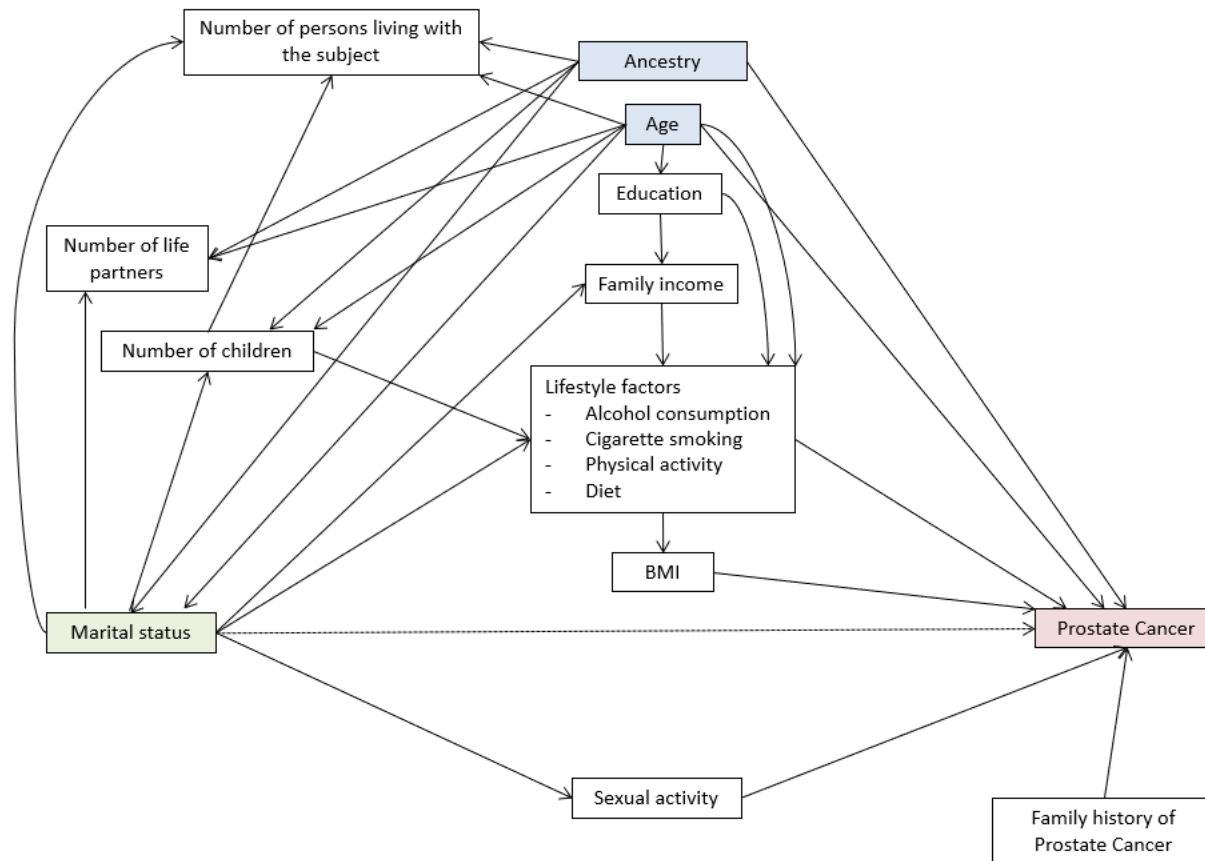
While there was no screening program in place during the study period, our study population underwent regular prostate cancer testing as part of their routine yearly medical exams, covered by a universal access to healthcare. A study in the US indeed showed that men who had regular health care access were much more likely to have undergone PSA screening than were men who had no such access (Seo & Lee, 2010). Over 75% of controls had been tested by PSA and/or DRE in the two years prior to their participation in our study. This proportion is in accordance with values observed among men aged 65-70 years living in Ontario, Canada and who reported in 2005 having undergone PSA screening in the previous two years (Strumpf *et al.*, 2010). Hence, in light of the high screening rates in our population at the time of study and of the availability of information on screening habits, we can reasonably rule out detection as an explanation for our observations, which is unlike many other studies of prostate cancer risk factors. Other study strengths include its sample size, information on cancer aggressiveness and on potential confounders identified using DAGs. While confounding remains possible, E-value results suggest that the associations studied were robust overall.

6.5.4 Conclusion

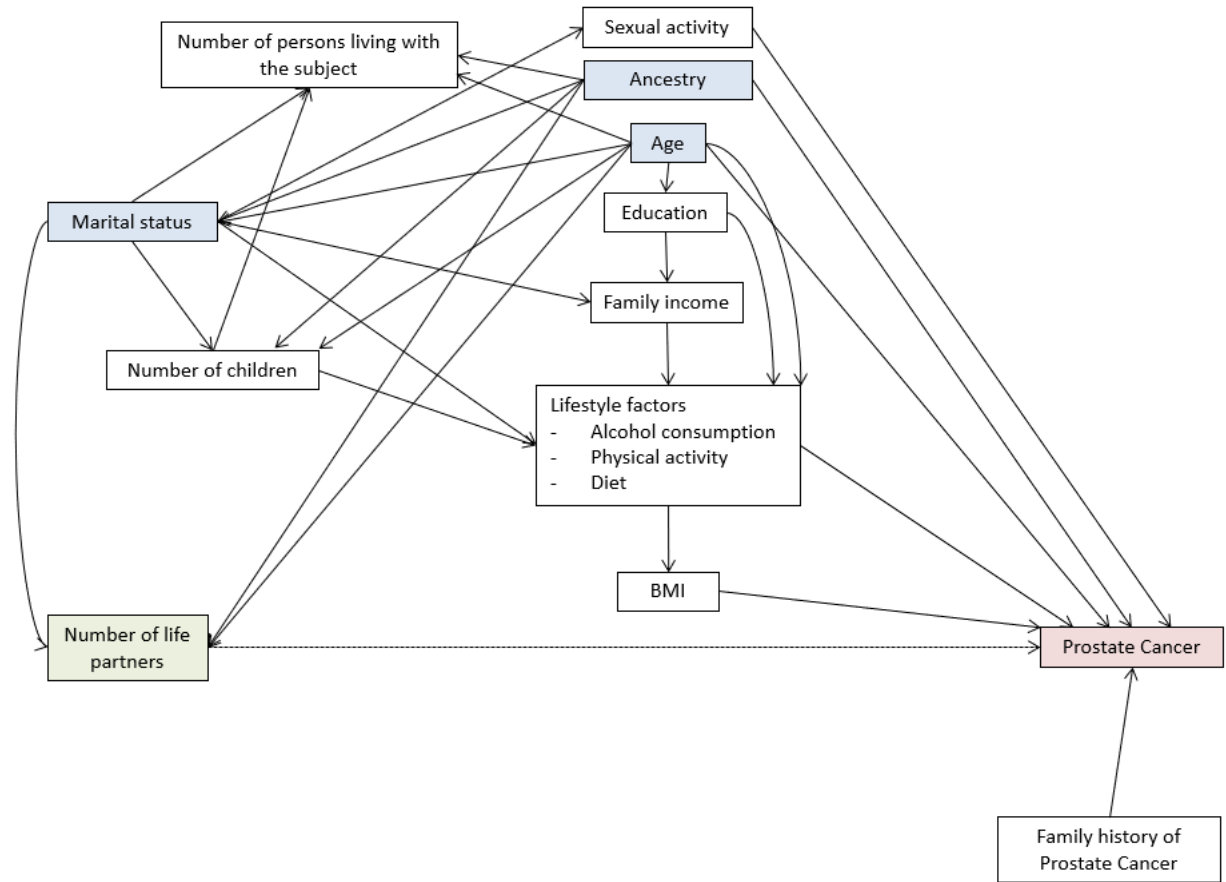
Our findings support the notion that the opportunity for regular, close social contacts at home may have a protective effect against prostate cancer risk. Daughters seem to play an important role in that respect.

Several of our observations are novel and require replication. The possible underlying mechanisms also deserve further attention. This line of research could have a significant impact on public health, whether by identifying vulnerable populations or by orienting prevention strategies.

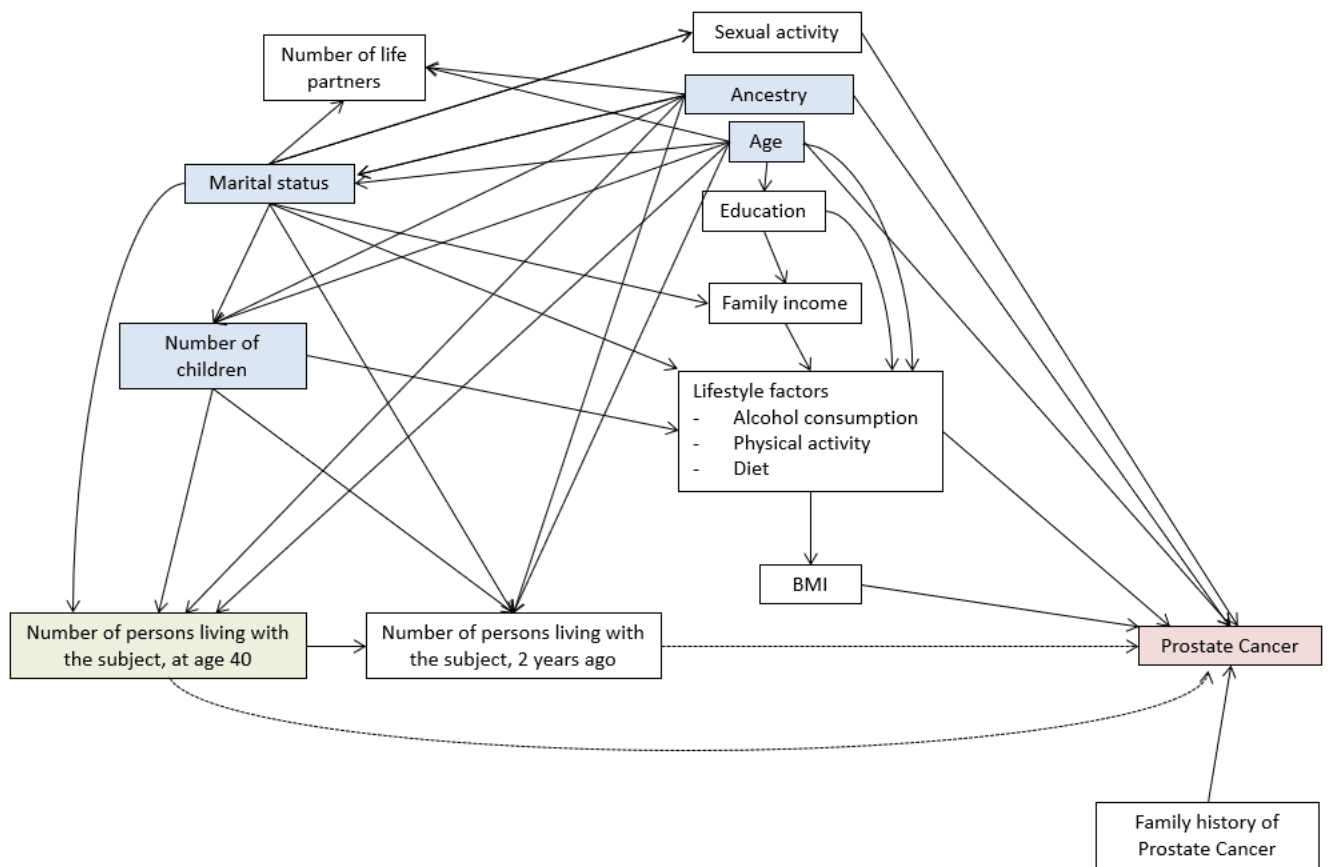
6.6 Supplementary materials



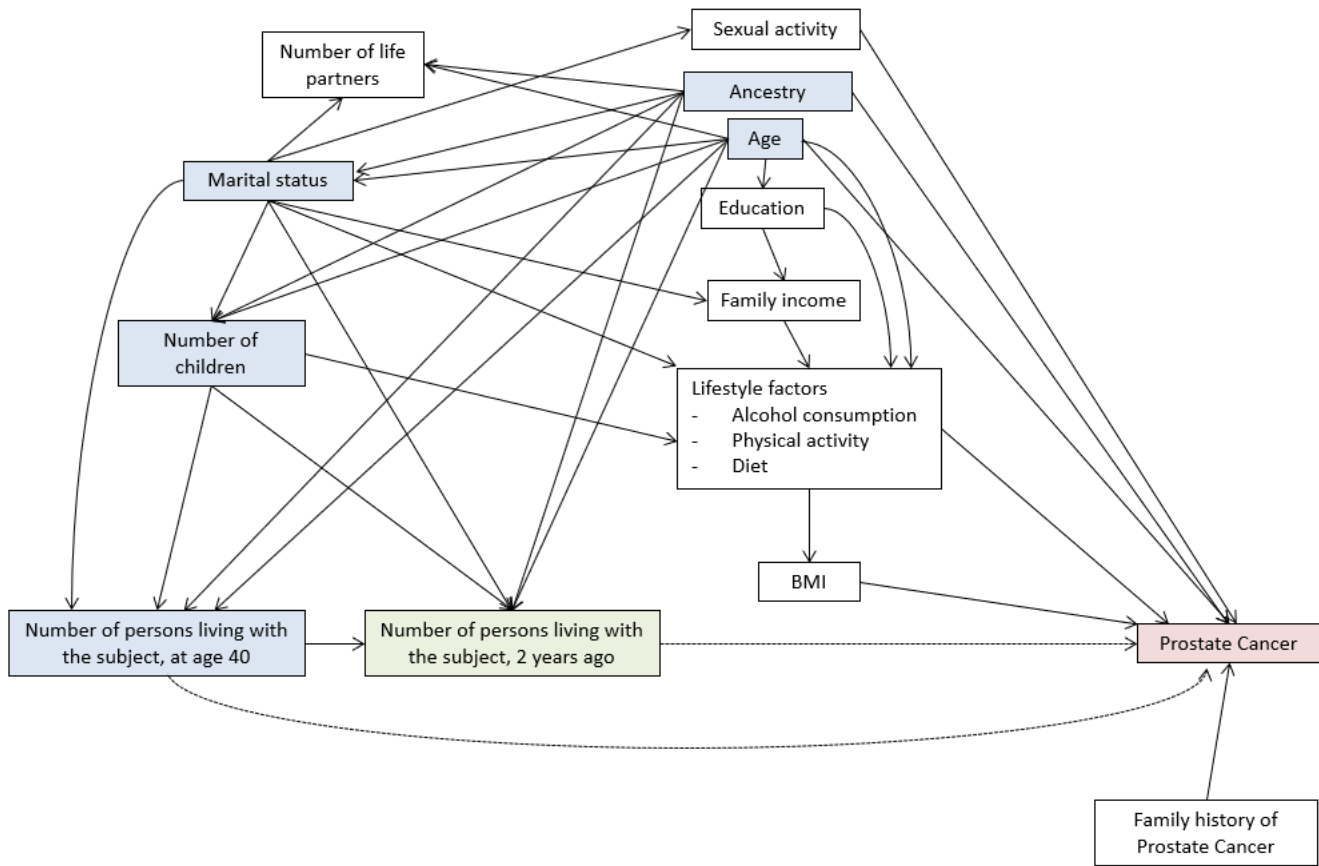
Supplementary figure 1 Directed acyclic graph for the association between marital status and prostate cancer



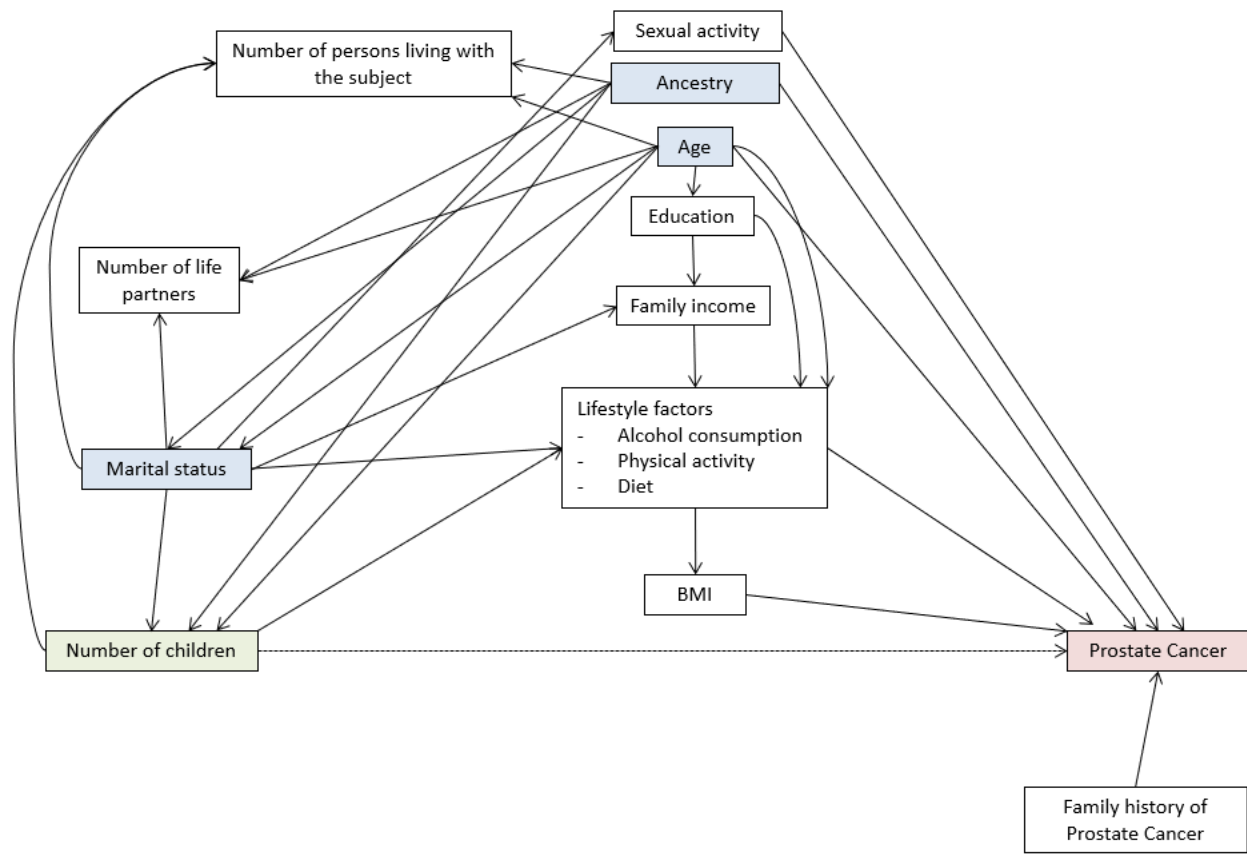
Supplementary figure 2 Directed acyclic graph for the association between number of life partners and prostate cancer



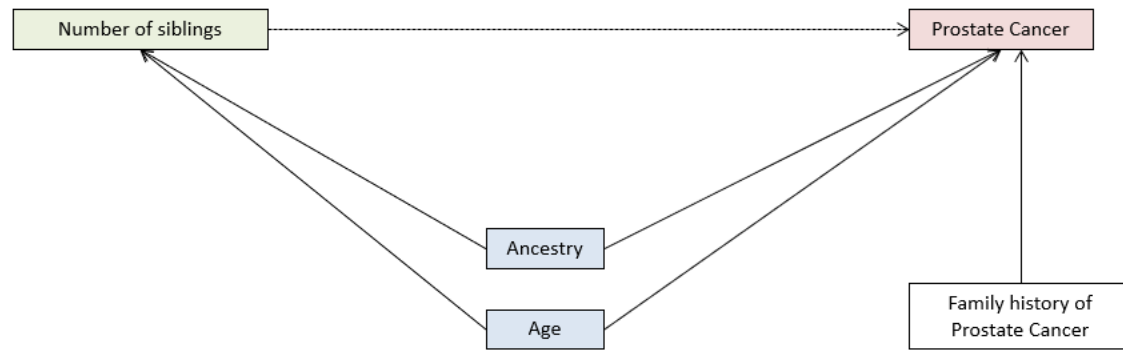
Supplementary figure 3 Directed acyclic graph for the association between the number persons living with the subject at age 40 and prostate cancer



Supplementary figure 4 Directed acyclic graph for the association between the number persons living with the subject 2 years ago and prostate cancer



Supplementary figure 5 Directed acyclic graph for the association between the number of children and prostate cancer



Supplementary figure 6 Directed acyclic graph for the association between the number of siblings and prostate cancer

Supplementary table 1 ORs and 95% CI for the association between the number of children and siblings and prostate cancer risk, overall and by tumor aggressiveness, Montréal, Canada, 2005-2012

	N Controls	Overall prostate cancer				Low-grade tumor			High-grade tumor		
		N Cases	OR	95% CI		N Cases	OR	95% CI	N Cases	OR	95% CI
CHILDREN²											
Number of children											
0	327	347	1	Reference	255	1	Reference	92	1	Reference	
1	296	303	1.00	0.78-1.27	230	0.99	0.76-1.28	72	1.03	0.70-1.51	
2	713	674	0.96	0.78-1.19	538	1.01	0.80-1.27	135	0.82	0.58-1.17	
≥ 3	658	607	1.01	0.81-1.27	469	1.05	0.83-1.34	137	0.89	0.62-1.30	
			<i>p-trend</i>	0.9175			0.5884			0.3604	
Number of sons											
0	700	714	1	Reference	545	1	Reference	168	1	Reference	
1	723	655	0.95	0.81-1.11	522	0.98	0.82-1.16	132	0.85	0.65-1.11	
2	426	394	1.01	0.84-1.21	300	1.00	0.82-1.22	93	1.04	0.77-1.40	
≥ 3	145	168	1.33	1.00-1.72	125	1.31	0.99-1.73	43	1.38	0.92-2.07	
			<i>p-trend</i>	0.1374			0.2236			0.2070	
Number of daughters											
0	714	739	1	Reference	548	1	Reference	191	1	Reference	
1	727	687	0.96	0.82-1.12	541	1.01	0.85-1.19	143	0.81	0.63-1.04	
2	413	378	0.94	0.79-1.13	305	1.02	0.84-1.24	73	0.72	0.53-0.98	
≥ 3	140	127	0.97	0.74-1.28	98	1.01	0.76-1.37	29	0.82	0.53-1.29	
			<i>p-trend</i>	0.6022			0.8322			0.0662	
SIBLINGS¹											
Number of siblings											
0	144	127	1	Reference	90	1	Reference	36	1	Reference	
1	300	281	1.05	0.78-1.40	215	1.12	0.81-1.54	66	0.89	0.57-1.41	
2	350	343	1.09	0.82-1.45	258	1.14	0.84-1.57	84	0.98	0.63-1.52	
≥ 3	1,200	1,180	1.11	0.86-1.44	929	1.23	0.93-1.63	250	0.85	0.57-1.26	
			<i>p-trend</i>	0.3344			0.0980			0.3788	
Number of older siblings											
0	729	634	1	Reference	493	1	Reference	140	1	Reference	

1	489	511	1.23	1.04-1.47	389	1.20	0.99-1.44	122	1.36	1.03-1.79
2	314	313	1.09	0.87-1.35	233	1.05	0.84-1.32	79	1.20	0.85-1.70
≥ 3	462	473	1.12	0.92-1.35	377	1.13	0.92-1.40	95	1.06	0.78-1.44
			<i>p-trend</i>							
			0.3727			0.3541			0.7685	
Number of younger siblings										
0	507	538	1	Reference	412	1	Reference	124	1	Reference
1	484	463	0.96	0.79-1.16	378	1.04	0.84-1.28	85	0.75	0.55-1.03
2	359	328	0.99	0.79-1.23	255	1.03	0.80-1.34	73	0.87	0.62-1.21
≥ 3	644	602	1.05	0.85-1.30	447	1.12	0.86-1.47	154	0.88	0.64-1.20
			<i>p-trend</i>							
			0.5521			0.4065			0.6251	
Number of brothers										
0	458	413	1	Reference	307	1	Reference	105	1	Reference
1	599	562	1.06	0.89-1.26	429	1.08	0.89-1.31	132	0.99	0.75-1.32
2	378	425	1.23	1.01-1.50	343	1.33	1.08-1.64	82	0.96	0.70-1.32
≥ 3	559	531	1.07	0.89-1.28	413	1.11	0.91-1.36	117	0.94	0.70-1.27
			<i>p-trend</i>							
			0.3107			0.1391			0.6477	
Number of older brothers										
0	1,140	1,047	1	Reference	820	1	Reference	242	1	Reference
1	501	496	1.10	0.94-1.29	375	1.09	0.92-1.29	116	1.12	0.87-1.44
2	177	229	1.31	1.04-1.64	185	1.36	1.07-1.73	43	1.15	0.78-1.69
≥ 3	176	159	0.99	0.75-1.32	112	0.99	0.73-1.34	35	0.99	0.63-1.54
			<i>p-trend</i>							
			0.2558			0.2360			0.6699	
Number of younger brothers										
0	872	824	1	Reference	630	1	Reference	192	1	Reference
1	541	508	0.99	0.85-1.17	396	1.01	0.85-1.20	112	0.94	0.73-1.23
2	281	307	1.09	0.89-1.33	240	1.11	0.90-1.38	66	1.01	0.73-1.40
≥ 3	300	292	0.98	0.78-1.23	226	1.01	0.80-1.29	66	0.88	0.61-1.27
			<i>p-trend</i>							
			0.8610			0.6223			0.5987	
Number of sisters										
0	441	418	1	Reference	307	1	Reference	110	1	Reference
1	556	530	1.01	0.84-1.21	413	1.06	0.87-1.30	116	0.86	0.64-1.15
2	440	427	1.07	0.88-1.30	336	1.15	0.93-1.42	91	0.86	0.63-1.18
≥ 3	557	556	1.06	0.88-1.27	436	1.14	0.93-1.39	119	0.87	0.65-1.16
			<i>p-trend</i>							
			0.4232			0.1589			0.3875	
Number of older sisters										
0	1,042	990	1	Reference	759	1	Reference	230	1	Reference
1	509	519	1.07	0.92-1.25	404	1.07	0.91-1.27	114	1.06	0.83-1.37

2	254	234	0.97	0.79-1.20	177	0.97	0.78-1.22	57	0.99	0.70-1.39
≥ 3	189	188	0.99	0.79-1.26	152	1.03	0.80-1.33	35	0.85	0.60-1.27
			<i>p-trend</i>			<i>p-trend</i>			<i>p-trend</i>	
			0.9650			0.8511			0.5674	
Number of younger sisters										
0	919	892	1	Reference	675	1	Reference	215	1	Reference
1	583	538	0.99	0.84-1.15	431	1.04	0.88-1.24	106	0.82	0.63-1.07
2	265	292	1.18	0.97-1.45	217	1.17	0.95-1.46	75	1.23	0.90-1.67
≥ 3	227	209	1.00	0.81-1.25	169	1.09	0.86-1.37	40	0.77	0.53-1.12
			<i>p-trend</i>			<i>p-trend</i>			<i>p-trend</i>	
			0.4455			0.2237			0.6068	

¹ Adjusted for age, ancestry

² Adjusted for age, ancestry, marital status

Supplementary table 2 ORs and 95% CI for the association between family structure and prostate cancer risk, overall and by tumor aggressiveness, after restricting to subjects who had been screened for prostate cancer in the 2 years preceding the index date, Montréal, Canada, 2005-2012

	Overall prostate cancer				Low-grade tumor			High-grade tumor		
	N Controls	N Cases	OR	95% CI	N Cases	OR	95% CI	N Cases	OR	95% CI
MARITAL STATUS										
Marital status ¹										
Married/Common Law	1,169	1,418	1	Reference	1,106	1	Reference	310	1	Reference
Separated/Divorced	182	250	1.07	0.86-1.31	196	1.06	0.85-1.33	54	1.08	0.78-1.50
Single	93	159	1.27	0.97-1.66	103	1.01	0.75-1.36	56	2.23	1.56-3.19
Widower	61	72	1.18	0.82-1.69	59	1.32	0.90-1.92	12	0.76	0.40-1.44
Member of religious order	6	12	1.76	0.65-4.73	11	2.14	0.78-5.87	1	0.62	0.07-5.19
Number of life partners ²										
1	1,020	1,225	1	Reference	937	1	Reference	285	1	Reference
2	298	365	0.92	0.77-1.10	298	0.98	0.81-1.18	67	0.75	0.56-1.01
3	84	153	1.23	0.92-1.64	117	1.21	0.89-1.64	36	1.31	0.85-2.01
4	38	60	0.99	0.64-1.52	49	1.05	0.67-1.65	11	0.80	0.39-1.62
≥ 5	28	41	0.93	0.56-1.54	27	0.80	0.46-1.39	14	1.33	0.67-2.64
Never had a life partner	41	65	0.95	0.55-1.64	45	0.99	0.54-1.79	20	0.87	0.43-1.78
			<i>p-trend</i>	0.9995			0.8982			0.6615
CHILDREN²										
Has a child	1,291	1,571	0.91	0.73-1.13	1,226	0.94	0.74-1.19	342	0.83	0.60-1.16
Has a son	994	1,205	1.01	0.87-1.18	937	1.02	0.87-1.20	266	0.97	0.87-1.20
Has a daughter	989	1,182	0.94	0.81-1.09	936	1.00	0.85-1.18	243	0.77	0.61-0.97
Children composition										
No children	220	340	1	Reference	249	1	Reference	91	1	Reference
Only daughter(s)	297	366	0.86	0.66-1.11	289	0.89	0.68-1.17	76	0.77	0.52-1.14
Only son(s)	302	389	0.92	0.71-1.19	290	0.91	0.69-1.19	99	0.96	0.66-1.41
Most daughters than sons	176	225	0.85	0.63-1.15	154	0.93	0.68-1.28	37	0.64	0.40-1.04
Most sons than daughters	176	191	1.05	0.78-1.41	166	1.04	0.76-1.43	58	1.04	0.66-1.61
Equal number of sons and daughters	339	400	0.87	0.67-1.12	327	0.94	0.72-1.24	72	0.64	0.43-0.96

First children

First child is a boy	629	815	1	Reference	624	1	Reference	189	1	Reference
First child is a girl	652	747	0.87	0.75-1.01	597	0.91	0.77-1.06	149	0.77	0.60-0.98
First child are twins	9	9	0.78	0.30-2.02	5	0.57	0.19-1.75	4	1.40	0.42-4.65

SIBLINGS¹

Has a sibling	1,407	1,786	1.04	0.79-1.37	1,387	1.14	0.84-1.54	397	0.82	0.55-1.22
Has older sibling	947	1,286	1.16	1.00-1.36	991	1.15	0.98-1.36	293	1.22	0.95-1.55
Has younger sibling	1,129	1,378	1.00	0.83-1.20	1,067	1.07	0.86-1.34	310	0.82	0.64-1.06
Has a brother	1,171	1,502	1.07	0.90-1.26	1,171	1.10	0.91-1.34	329	0.95	0.73-1.23
Has an older brother	649	875	1.10	0.95-1.28	680	1.10	0.94-1.29	193	1.09	0.86-1.37
Has a younger brother	854	1,097	1.02	0.88-1.18	854	1.05	0.89-1.23	242	0.94	0.75-1.19
Has a sister	1,169	1,499	1.07	0.90-1.26	1,173	1.14	0.95-1.37	324	0.88	0.69-1.13
Has an older sister	705	932	1.07	0.93-1.23	726	1.08	0.93-1.26	204	1.03	0.83-1.29
Has a younger sister	815	1032	1.03	0.89-1.19	810	1.07	0.92-1.25	221	0.90	0.73-1.14

¹ Adjusted for age, ancestry

² Adjusted for age, ancestry, marital status

Supplementary table 3 ORs and 95% CI for the association between living arrangements and prostate cancer risk, overall and by tumor aggressiveness, after restricting to subjects who had been screened for prostate cancer in the 2 years preceding the index date, Montréal, Canada, 2005-2012

	Overall prostate cancer				Low-grade tumor			High-grade tumor				
	N Controls	N Cases	OR	95% CI	N Cases	OR	95% CI	N Cases	OR	95% CI		
LIVING ARRANGEMENTS												
Number of persons living with the subject 2 years earlier ¹												
1	885	1,133	1	Reference	867	1	Reference	265	1	Reference		
2	194	237	0.74	0.59-0.93	194	0.76	0.60-0.96	42	0.66	0.45-0.96		
3	119	147	0.67	0.50-0.89	124	0.68	0.50-0.93	23	0.58	0.35-0.95		
4	48	44	0.40	0.25-0.64	35	0.38	0.23-0.63	9	0.47	0.22-1.02		
≥ 5	39	42	0.52	0.31-0.88	35	0.53	0.30-0.93	7	0.48	0.20-1.16		
Living alone	226	308	0.87	0.65-1.15	220	0.84	0.63-1.14	87	0.92	0.60-1.42		
	<i>p-trend</i>			<.0001	<i>p-trend</i>			0.0002	<i>p-trend</i>			0.0034
Number of persons living with the subject at age 40 ²												
1	220	287	1	Reference	214	1	Reference	72	1	Reference		
2	227	292	1.11	0.84-1.62	231	1.19	0.88-1.61	61	0.89	0.58-1.38		
3	544	637	1.09	0.84-1.47	515	1.19	0.89-1.60	121	0.81	0.53-1.23		
4	265	317	1.18	0.85-1.64	242	1.18	0.83-1.69	74	1.17	0.70-1.94		
≥ 5	153	214	1.58	1.08-2.31	165	1.69	1.12-2.53	49	1.28	0.71-2.30		
Living alone	102	164	1.17	0.84-1.62	108	1.06	0.74-1.51	56	1.44	0.91-2.27		
	<i>p-trend</i>			0.1494	<i>p-trend</i>			0.0558	<i>p-trend</i>			0.6256

¹ Adjusted for age, ancestry, marital status, number of children, number of persons living with the subject at age 40

² Adjusted for age, ancestry, marital status, number of children

6.7 Analyses additionnelles

6.7.1 Ajustement sur le niveau d'éducation

Les Tableaux 6-1 et 6-2 présentent les résultats des associations entre la structure familiale, les conditions de vie et le risque de cancer de la prostate, après ajustement sur le niveau d'éducation. Des résultats similaires à ceux obtenus en analyses principales non ajustés sur l'éducation peuvent être observés.

Tableau 6-1 RC et IC 95 % pour l'association entre la structure familiale et le risque de cancer de la prostate, globalement et selon l'agressivité tumorale, Montréal, Canada, 2005-2012

	N Témoins	Cancer de la prostate global			Tumeur de bas-grade			Tumeur de haut-grade		
		N Cas	RC	IC 95%	N Cas	RC	IC 95%	N Cas	RC	IC 95%
ÉTAT MATRIMONIAL										
État matrimonial ¹										
Marié/Conjoint de fait	1504	1426	1	Reference	1112	1	Reference	312	1	Reference
Séparé/divorcé	249	256	1,04	0,86-1,26	201	1,04	0,85-1,28	55	1,05	0,76-1,44
Célibataire	151	164	1,04	0,82-1,32	108	0,85	0,65-1,10	56	1,80	1,29-2,51
Veuf	83	73	1,01	0,73-1,41	60	1,14	0,80-1,62	12	0,63	0,34-1,19
Membre d'une organisation religieuse	7	12	1,90	0,74-4,90	11	2,23	0,85-5,82	1	0,78	0,09-6,40
Nombre de partenaires ²										
1	1318	1236	1	Reference	943	1	Reference	287	1	Reference
2	389	371	0,94	0,80-1,11	304	1,00	0,83-1,19	67	0,76	0,57-1,02
3	124	154	1,13	0,87-1,46	117	1,09	0,83-1,44	37	1,28	0,85-1,92
4	58	60	0,93	0,63-1,36	49	0,96	0,64-1,44	11	0,79	0,40-1,56
≥ 5	42	42	0,91	0,58-1,42	28	0,78	0,47-1,30	14	1,32	0,70-2,55

<i>p-tendance</i>			0,8438			0,6953			0,6659	
ENFANTS²										
A un enfant (ref. pas d'enfant)	1667	1584	0,98	0,81-1,20	1237	1,02	0,82-1,26	344	0,88	0,64-1,21
A au moins un fils (ref. pas de fils)	1294	1217	0,99	0,86-1,15	947	1,01	0,87-1,18	268	0,95	0,75-1,20
A au moins une fille (ref. pas de filles)	1280	1192	0,95	0,83-1,10	944	1,01	0,87-1,18	245	0,77	0,61-0,97
Composition des enfants										
Pas d'enfants	327	347	1	Reference	255	1	Reference	92	1	Reference
Seulement une/des filles	373	367	0,98	0,77-1,24	290	1,01	0,78-1,30	76	0,88	0,60-1,30
Seulement un/des fils	387	392	1,02	0,81-1,29	293	1,01	0,79-1,30	99	1,07	0,75-1,56
Plus de filles que de fils	240	193	0,86	0,65-1,13	154	0,93	0,69-1,24	39	0,68	0,43-1,08
Plus de fils que de filles	240	228	1,02	0,78-1,34	169	1,03	0,77-1,37	58	1,03	0,68-1,58
Nombre égal de fils que des filles	426	404	0,97	0,76-1,22	331	1,07	0,83-1,37	72	0,73	0,49-1,08
Premier enfant										
Le premier enfant est un fils	827	823	1	Reference	631	1	Reference	190	1	Reference
Le premier enfant est une fille	829	752	0,90	0,78-1,04	601	0,94	0,81-1,10	150	0,79	0,62-1,00
Les premiers enfants sont des jumeaux	10	9	0,95	0,38-2,39	5	0,71	0,24-2,11	4	1,70	0,52-5,54
FRÈRES/SOEURS¹										
A un(e) frère/soeur (ref. pas de frères et soeurs)	1850	1804	1,09	0,85-1,41	1402	1,21	0,91-1,60	400	0,85	0,57-1,25
A un(e) frère/soeur aîné(e) (réf. pas de frère/sœur aîné)	1265	1297	1,14	0,98-1,32	999	1,13	0,96-1,33	296	1,16	0,91-1,49
A un(e) frère/soeur plus jeune (réf. pas de frère/sœur aîné)	1487	1393	1,00	0,84-1,18	1080	1,07	0,86-1,32	312	0,82	0,64-1,05
A un frère (ref. pas de frère)	1536	1518	1,09	0,93-1,28	1184	1,14	0,95-1,37	332	0,96	0,74-1,23
A un frère plus âgé (ref. pas de frère plus âgé)	854	884	1,10	0,93-1,29	688	1,10	0,91-1,33	194	1,08	0,84-1,35

A un frère plus jeune (ref. pas de frère plus jeune)	1122	1207	1,00	0,83-1,21	862	1,03	0,80-1,32	244	0,93	0,72-1,21
A une soeur (ref. pas de soeur)	1553	1513	1,03	0,88-1,21	1188	1,11	0,93-1,32	325	0,82	0,64-1,04
A une sœur plus âgée (ref. pas de sœur plus âgée)	952	941	1,02	0,89-1,17	733	1,04	0,90-1,20	206	0,96	0,77-1,19
A une sœur plus jeune (ref. pas de sœur plus jeune)	1075	1039	1,03	0,90-1,18	817	1,08	0,93-1,26	221	0,90	0,73-1,12

¹ Ajusté pour l'âge, la descendance, le niveau d'éducation

² Ajusté pour l'âge, la descendance, l'état matrimonial, le niveau d'éducation

Tableau 6-2 RC et IC 95 % pour l'association entre les conditions de vie et le risque de cancer de la prostate, globalement et selon l'agressivité tumorale, Montréal, Canada, 2005-2012

	N Témoins	Cancer de la prostate global			Tumeur de bas-grade			Tumeur de haut-grade		
		N Cas	RC	IC 95%	N Cas	RC	IC 95%	N Cas	RC	IC 95%
CONDITIONS DE VIE										
Nombre de personnes vivant avec le sujet 2 ans auparavant ¹										
1	1108	1144	1	Reference	876	1	Reference	267	1	Reference
2	258	237	0,73	0,60-0,90	194	0,75	0,60-0,93	42	0,65	0,45-0,94
3	174	148	0,63	0,49-0,82	125	0,64	0,49-0,85	23	0,54	0,33-0,88
4	80	44	0,36	0,24-0,55	35	0,34	0,22-0,53	9	0,41	0,19-0,87
≥ 5	54	42	0,52	0,32-0,84	35	0,52	0,31-0,88	7	0,48	0,20-1,15
Vit seul	320	316	0,88	0,68-1,13	227	0,86	0,66-1,13	88	0,92	0,61-1,39
<i>p-tendance</i>			<,0001			<,0001			0,0010	
Nombre de personnes vivant avec le sujet à l'âge de 40 ans ²										
1	293	290	1	Reference	216	1	Reference	73	1	Reference
2	299	298	1,03	0,79-1,33	237	1,11	0,84-1,47	61	0,79	0,52-1,21
3	686	640	1,02	0,79-1,31	517	1,12	0,85-1,47	122	0,75	0,50-1,13
4	355	319	1,13	0,83-1,52	244	1,14	0,83-1,58	74	1,09	0,67-1,75
≥ 5	206	217	1,33	0,94-1,89	167	1,45	0,93-2,11	50	1,02	0,58-1,79
Vit seul	155	167	1,07	0,80-1,43	111	0,98	0,71-1,35	56	1,30	0,84-2,00
<i>p-tendance</i>			0,2725			0,0768			0,3660	

¹ Ajusté pour l'âge, la descendance, l'état matrimonial, le nombre d'enfants, le nombre de personnes vivant avec le sujet à l'âge de 40 ans et le niveau d'éducation

² Ajusté pour l'âge, la descendance, l'état matrimonial, le nombre d'enfants, et le niveau d'éducation

6.7.2 Ajustement sur la position socio-économique de l'emploi

De la même façon que l'ajustement sur le niveau d'éducation, l'ajustement sur la position socio-économique de l'emploi n'a pas modifié les associations observées en analyses principales (Tableaux 6-3 et 6-4).

Tableau 6-3 RC et IC 95 % pour l'association entre la structure familiale et le risque de cancer de la prostate, globalement et selon l'agressivité tumorale, Montréal, Canada, 2005-2012

	N Témoins	Cancer de la prostate global			Tumeur de bas-grade			Tumeur de haut-grade		
		N Cas	RC	IC 95%	N Cas	RC	IC 95%	N Cas	RC	IC 95%
ÉTAT MATRIMONIAL										
État matrimonial ¹										
Marié/Conjoint de fait	1504	1426	1	Reference	1112	1	Reference	312	1	Reference
Séparé/divorcé	249	256	1,04	0,86-1,26	201	1,04	0,85-1,28	55	1,04	0,75-1,43
Célibataire	151	164	1,03	0,81-1,30	108	0,83	0,64-1,09	56	1,79	1,27-2,48
Veuf	83	73	1,03	0,74-1,43	60	1,16	0,82-1,65	12	0,64	0,34-1,19
Membre d'une organisation religieuse	7	12	1,94	0,76-4,98	11	2,25	0,87-5,90	1	0,79	0,10-6,43
Nombre de partenaires ²										
1	1318	1236	1	Reference	943	1	Reference	287	1	Reference
2	389	371	0,94	0,80-1,11	304	0,99	0,83-1,19	67	0,77	0,58-1,04
3	124	154	1,14	0,88-1,47	117	1,10	0,83-1,45	37	1,30	0,87-1,95
4	58	60	0,92	0,63-1,35	49	0,96	0,64-1,43	11	0,80	0,40-1,57
≥ 5	42	42	0,93	0,58-1,50	28	0,79	0,48-1,32	14	1,35	0,72-2,58
<i>p-tendance</i>				0,9558			0,7917			0,5855
ENFANTS²										

A un enfant (ref. pas d'enfant)	1667	1584	0,99	0,81-1,20	1237	1,02	0,82-1,26	344	0,88	0,64-1,22
A au moins un fils (ref. pas de fils)	1294	1217	1,00	0,87-1,16	947	1,02	0,87-1,19	268	0,96	0,76-1,22
A au moins une fille (ref. pas de filles)	1280	1192	0,95	0,83-1,09	944	1,01	0,87-1,17	245	0,77	0,61-0,97
Composition des enfants										
Pas d'enfants	327	347	1	Reference	255	1	Reference	92	1	Reference
Seulement une/des filles	373	367	0,97	0,77-1,23	290	1,01	0,78-1,29	76	0,87	0,59-1,28
Seulement un/des fils	387	392	1,03	0,82-1,30	293	1,02	0,79-1,31	99	1,08	0,75-1,56
Plus de filles que de fils	240	193	0,86	0,65-1,13	154	0,93	0,69-1,24	39	0,69	0,42-1,06
Plus de fils que de filles	240	228	1,03	0,79-1,35	169	1,03	0,77-1,38	58	1,01	0,66-1,54
Nombre égal de fils que des filles	426	404	0,99	0,78-1,24	331	1,07	0,83-1,37	72	0,73	0,49-1,08
Premier enfant										
Le premier enfant est un fils	827	823	1	Reference	631	1	Reference	190	1	Reference
Le premier enfant est une fille	829	752	0,90	0,78-1,03	601	0,94	0,81-1,09	150	0,79	0,62-1,00
Les premiers enfants sont des jumeaux	10	9	0,93	0,37-2,32	5	0,69	0,23-2,05	4	1,63	0,50-5,35
FRÈRES/SOEURS¹										
A un(e) frère/soeur (ref. pas de frères et soeurs)	1850	1804	1,10	0,85-1,42	1402	1,21	0,92-1,61	400	0,86	0,58-1,26
A un(e) frère/soeur aîné(e) (réf. pas de frère/sœur aîné)	1265	1297	1,14	0,98-1,32	999	1,13	0,96-1,33	296	1,16	0,92-1,47
A un(e) frère/soeur plus jeune (réf. pas de frère/sœur aîné)	1487	1393	1,01	0,84-1,18	1080	1,07	0,87-1,33	312	0,82	0,64-1,05
A un frère (ref. pas de frère)	1536	1518	1,11	0,94-1,30	1184	1,15	0,97-1,39	332	0,96	0,75-1,24
A un frère plus âgé (ref. pas de frère plus âgé)	854	884	1,10	0,93-1,30	688	1,11	0,92-1,35	194	1,06	0,84-1,35
A un frère plus jeune (ref. pas de frère plus jeune)	1122	1207	1,01	0,84-1,23	862	1,04	0,81-1,34	244	0,94	0,73-1,22
A une soeur (ref. pas de soeur)	1553	1513	1,03	0,88-1,21	1188	1,11	0,94-1,33	325	0,82	0,64-1,05

A une sœur plus âgée (ref. pas de sœur plus âgée)	952	941	1,02	0,90-1,17	733	1,04	0,90-1,21	206	0,96	0,77-1,19
A une sœur plus jeune (ref. pas de sœur plus jeune)	1075	1039	1,04	0,91-1,19	817	1,09	0,94-1,26	221	0,91	0,73-1,13

¹ Ajusté pour l'âge, la descendance, la position socio-économique de l'emploi

² Ajusté pour l'âge, la descendance, l'état matrimonial, la position socio-économique de l'emploi

Tableau 6-4 RC et IC 95 % pour l'association entre les conditions de vie et le risque de cancer de la prostate, globalement et selon l'agressivité tumorale, Montréal, Canada, 2005-2012

	N Témoins	Cancer de la prostate global			Tumeur de bas-grade			Tumeur de haut-grade		
		N Cas	RC	IC 95%	N Cas	RC	IC 95%	N Cas	RC	IC 95%
CONDITIONS DE VIE										
Nombre de personnes vivant avec le sujet 2 ans auparavant ¹										
1	1108	1144	1	Reference	876	1	Reference	267	1	Reference
2	258	237	0,75	0,61-0,92	194	0,76	0,61-0,95	42	0,66	0,46-0,95
3	174	148	0,63	0,48-0,82	125	0,64	0,49-0,85	23	0,54	0,33-0,88
4	80	44	0,36	0,24-0,55	35	0,34	0,22-0,54	9	0,41	0,19-0,86
≥ 5	54	42	0,52	0,32-0,84	35	0,52	0,31-0,88	7	0,48	0,20-1,14
Vit seul	320	316	0,89	0,69-1,15	227	0,88	0,67-1,15	88	0,92	0,61-1,39
<i>p-tendance</i>				<,0001			<,0001			0,0011
Nombre de personnes vivant avec le sujet à l'âge de 40 ans ²										
1	293	290	1	Reference	216	1	Reference	73	1	Reference
2	299	298	1,01	0,78-1,31	237	1,09	0,83-1,44	61	0,79	0,52-1,21
3	686	640	1,02	0,78-1,31	517	1,11	0,86-1,45	122	0,75	0,50-1,13
4	355	319	1,10	0,82-1,49	244	1,12	0,81-1,54	74	1,07	0,66-1,73
≥ 5	206	217	1,33	0,94-1,89	167	1,43	0,96-2,09	50	1,05	0,59-1,81
Vit seul	155	167	1,07	0,80-1,43	111	0,98	0,71-1,36	56	1,29	0,83-1,98
<i>p-tendance</i>				0,3158			0,1029			0,4030

¹ Ajusté pour l'âge, la descendance, l'état matrimonial, le nombre d'enfants, le nombre de personnes vivant avec le sujet à l'âge de 40 ans et la position socio-économique de l'emploi

² Ajusté pour l'âge, la descendance, l'état matrimonial, le nombre d'enfants, et la position socio-économique de l'emploi

7 TROISIÈME ARTICLE : “NEIGHBORHOOD SOCIAL DEPRIVATION AND RISK OF PROSTATE CANCER”

Défavorisation sociale du quartier et risque de cancer de la prostate

Auteurs :

Charlotte Salmon ¹, Amélie Quesnel-Vallée ^{2,3}, Tracie A. Barnett ⁴, Andrea Benedetti ^{3,5}, Marie-Soleil Cloutier ⁶, Geetanjali D Datta ^{7,8,9}, Yan Kestens ^{8,9}, Belinda Nicolau ¹⁰, Marie-Élise Parent ^{1,8,11}

¹Unité d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut national de la recherche scientifique, Université du Québec, 531 boul. des Prairies, Laval (QC), Canada, H7V 1B7

²Department of Sociology, McGill University, 3460 McTavish Street, Montreal (QC), Canada, H3A 0E6

³Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, 2001 McGill College Avenue, Montreal (QC), Canada H3A 1G1

⁴Department of Family Medicine, McGill University, 5858, Chemin de la Côte-des-Neiges, Montreal (QC), Canada H3S 1Z1

⁵Respiratory Epidemiology and Clinical Research Unit, Research Institute of the McGill University Health Centre, 5252 Maisonneuve Blvd, Montreal (QC), Canada, H4A 3S5

⁶Centre Urbanisation Culture Société, Institut national de la recherche scientifique, Université du Québec, 385 Sherbrooke Street East, Montréal (QC), Canada, H2X 1E3

⁷Cedars-Sinai Medical Center, Department of Medicine and Cancer Research Center for Health Equity, Los Angeles, California.

⁸Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal, 7101, avenue du Parc, Montréal (QC), Canada, H3N 1X9

⁹Centre de recherche en santé publique, 7101, avenue du Parc, Montréal (QC), Canada, H3N 1X9

¹⁰Faculty of Dental Medicine and Oral Health Sciences, McGill University, 2001 McGill College Avenue, Montreal (QC), Canada, H3A 1G1

¹¹Research Centre of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 850 rue Saint-Denis, Montréal (QC), Canada, H2X 0A9

Titre de la revue :

British Journal of Cancer (facteur d'impact 2022 : 9.08)

En deuxième tour d'évaluation depuis le 28 février 2023

Contribution des auteurs :

Charlotte Salmon a conceptualisé l'étude, effectué l'analyse et préparé le manuscrit. Marie-Élise Parent a participé à la conceptualisation de l'étude et révisé le manuscrit. Tous les co-auteurs ont participé à l'interprétation des données et ont fourni une révision critique de l'article.

7.1 Abstract

Striking geographic variations in prostate cancer incidence suggest an etiological role for spatially-distributed factors. We assessed whether neighbourhood social deprivation, which can reflect limited social contacts, unfavourable lifestyle and environmental exposures, is associated with prostate cancer risk.

In 2005-2012, we recruited 1931 incident prostate cancer cases and 1994 controls in a case-control study in Montreal, Canada. Lifetime residential addresses were linked to an area-based social deprivation index around recruitment (2006) and about ten years earlier (1996). Logistic regression estimated adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs).

Men residing in areas characterized by greater social deprivation had elevated prostate cancer risks (ORs of 1.54 and 1.60 for recent and past exposures, respectively; highest vs. lowest quintiles). The increase in risk with recent high social deprivation was particularly pronounced for high-grade prostate cancer at diagnosis (OR 1.87, 95%CI 1.32-2.64). Associations appeared to be largely driven by the proportions of persons living alone, and separated/divorced or widowed individuals in the neighbourhood, and were independent from area- and individual-level confounders as well as from screening patterns.

These novel findings, suggesting that neighborhood-level social deprivation increases the risk of prostate cancer, point out to potential targeted public health interventions.

Keywords: Prostate cancer; Social deprivation; Neighborhood; Case-control study

7.2 Introduction

Prostate cancer is the most common solid-tumor malignancy among men around the world, including in Canada (Sung *et al.*, 2021), representing over 10% of all cancer deaths in this country (Société canadienne du cancer, 2021). Despite extensive research, elucidating the causes of prostate cancer has proven to be a major challenge. The only established risk factors, none of which are modifiable, are age, first-degree family history of this cancer and Sub-Saharan ancestry, with genetic factors explaining about 30% of the familial risk (Thun *et al.*, 2017). There is an urgent need to identify factors that can lead to public health interventions. Striking geographic variations in prostate cancer incidence, observed at international, national and local scales, which cannot be fully explained by detection patterns, suggest that spatially-distributed factors may play an etiological role (Klassen & Platz, 2006). This is further supported by observations that migrants tend to acquire the prostate cancer risks of their host countries (Lee *et al.*, 2007). These unexplained spatial variations point out to a promising research avenue.

There is mounting evidence that material deprivation, from childhood through adulthood, is associated with prostate cancer incidence and aggressiveness (Madathil *et al.*, 2018; Nicolau *et al.*, 2019). At the neighborhood level, material deprivation has also been recently linked to prostate cancer disparities, with men living in highly materially-deprived neighborhoods being at lower risks of prostate cancer (DeRouen *et al.*, 2018; Eylert *et al.*, 2015; Hastert *et al.*, 2015; Lynch *et al.*, 2020; Rundle *et al.*, 2013). This was attributed, in part, to differential access to health care, including screening.

Townsend (Townsend, 1987) distinguishes two forms of deprivation: material and social, which could be independently associated with prostate cancer. While the former refers to the concept of poverty and material resources, the latter refers to social disadvantage, including isolation, which could reflect restricted social networking, from the family to the community. At the individual level, social isolation and limited social ties have been previously linked to greater prostate cancer incidence and/or poorer prognosis (Coughlin, 2020; Salmon *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2019), as the presence of close ones can promote and facilitate medical follow-ups and a healthier lifestyle (Tangen *et al.*, 2016; Umberson & Montez, 2010). To our knowledge, whether neighborhood social deprivation relates to prostate cancer incidence has never been investigated.

We investigated here whether living in a socially-deprived environment, recently and in the prior decade, was associated with prostate cancer risk, independently from material deprivation. Findings could help clarify geographic variations in prostate cancer incidence and identify populations who could benefit from targeted community-based public health interventions.

7.3 Methods

7.3.1 Study design and population

We used data from the Prostate Cancer and Environment Study (PROtEuS), a population-based case-control study conducted in Montreal, Canada, in 2005-2012. Study details have been published elsewhere (Demoury *et al.*, 2017). Briefly, eligible subjects were males, aged less than 76 years at diagnosis or selection, Montreal residents, registered on Quebec's electoral list and Canadian citizens. Cases were patients diagnosed with incident, histologically confirmed prostate cancer across French-language hospitals in Montreal between 2005 and 2009, covering 80% of all cases diagnosed in the Montreal area. Concurrently, controls residing in the same area were randomly selected from the electoral list of French-speaking men and were frequency-matched to cases by 5-year age groups. Controls with a history of prostate cancer were excluded. Participation rates were 79% and 56% among cases and controls, respectively.

PROtEuS was approved by the ethics committees of all participating institutions. All subjects provided written informed consent.

7.3.2 Data collection

Face-to-face interviews were conducted between 2005 and 2012. For 3% of cases and 4% of controls, respondents were proxies, usually spouses. Information was collected on sociodemographic, lifestyle, environmental and medical factors, as well as lifetime residential addresses were elicited during in-person interviews or during a follow-up by telephone (73.9%). Addresses were geocoded using the ArcGIS 9.3 geographic information system (GIS) (ESRI, Redlands, CA) (ENVIRONMENTAL SYSTEMS RESEARCH INSTITUTE INC. (ESRI), 2009) and linked to geographical dissemination areas (DA) using a spatial join method. Prostate cancer aggressiveness, defined by the Gleason score (tumor grade), was extracted from

diagnostic biopsy pathology reports. Information was elicited about prostate specific antigen (PSA) and digital rectal examination (DRE) testing in the 5 years before diagnosis or interview (index date). We did not have information on the reason motivating these tests (routine screening, symptoms, confirmatory tests, etc.) and are referring to these here as screening tests, while some might in fact have been diagnostic tests.

Neighborhood deprivation

To characterize neighborhood-level deprivation, we used the Canadian Material and Social Deprivation Indices, shown to have good validity and reliability and to perform well in the identification of multiple health issues and social inequalities (Pampalon *et al.*, 2009). These indices are based on the smallest geographical unit at which census data are available (i.e., DA), corresponding to neighbouring blocks inhabited by approximately 400-700 individuals. Because the time elapsed between initiation and detection of prostate cancer is thought to be some 10 years in men over 55 years old (Salinas *et al.*, 2014), we investigated the role of deprivation in 1996, which preceded recruitment date by about a decade. We also focused on the census year closest to diagnoses/interviews, i.e., 2006, to reflect exposure that could relate to tumor growth, and screening patterns, and thus prostate cancer diagnosis. This allowed us to consider changes in addresses and exposure over the ten-year period.

The two deprivation indices were constructed by the *Institut national de la santé publique du Québec* using principal component analysis. They incorporate six indicators extracted from the censuses of a corresponding year and standardized for the age and sex structure of the Canadian population. For the social deprivation index, these indicators are 1) the % of individuals aged ≥ 15 years living alone, 2) the % of individuals aged ≥ 15 years who are separated, divorced or widowed, and 3) the % of single-parent families. The material deprivation index was based on 1) the % of people aged ≥ 15 years without high school diploma, 2) the employment/population ratio of people aged ≥ 15 years, and 3) the average income of people aged ≥ 15 years.

For both types of deprivation (social and material), we classified census units into quintiles based on the distribution of deprivation scores among our control's population, ranging from the least deprived neighborhood (quintile 1) to the most deprived one (quintile 5). The material and social components vary

largely independently, as confirmed by the low correlation observed in our population (Pearson's correlation coefficients were 0.12 at recruitment and 0.21 in 1996).

In addition, we examined patterns of change in neighborhood social deprivation between 1996 and year of recruitment. For each of the two time points, a score below the median deprivation score among controls represented low deprivation, and high deprivation otherwise. Four patterns were investigated: subjects who lived in a neighborhood with low deprivation at both time points were classified in the “low-low” category, those who changed from high to low deprivation or low to high deprivation were in the “high-low” or “low-high”, respectively, and those who stayed in a neighborhood characterized by high deprivation were classified in the “high-high” category.

7.3.3 Statistical analysis

Unconditional logistic regression was used to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the association between neighborhood social deprivation and prostate cancer risk. Polytomous models were applied to assess associations by cancer aggressiveness. A Gleason score <7 or 7 with a primary grade of 3 and a secondary grade of 4 (7[3+4]) defined low-grade prostate cancer, whereas a score >7 or 7[4+3] indicated high-grade cancer (Wright *et al.*, 2009).

Exposure to neighborhood social deprivation was assessed 1) in 1996, 2) around the time of recruitment (2006), and 3) by using social deprivation patterns between 1996 and recruitment. For the latter, subjects who resided in a neighborhood characterized by low deprivation at both time points constituted the reference category. We also investigated whether some of the individual census-based components used to construct the social deprivation index had a stronger influence than others on findings by studying them separately (one model for each indicator).

For each exposure, three models were developed. Model 1 was age-adjusted only. For model 2, we identified potential confounders using a directed acyclic graph (DAG) (Supplementary Fig.1). These included personal factors such as age (continuous), ancestry (European, African, Asian, Other), family income at index date (<\$20,000, \$20,000-29,999, \$30,000-49,999, \$50,000-79,999, ≥\$80,000 Canadian dollars), educational level (Elementary, High School, College, University), to which we added the

neighbourhood material deprivation index (quintiles) to single out the role of neighbourhood social deprivation.

To investigate neighborhood-level deprivation independently from individual social isolation, model 3 added to the previous model the following personal covariates: marital status (Married or common law, Separated or divorced, Single, Widower, Religious order), number of children, number of siblings, and number of persons living with the subject two years before the index date (continuous). Potential cross-level interactions were investigated between neighborhood social deprivation and the aforementioned individual measures of social isolation.

Continuous covariates were included in the models as linear terms when linearity was confirmed and as polynomial functions if non-linearity was detected. Departure from linearity was investigated using likelihood ratio tests comparing linear models with second-order polynomial models.

Linear trend for neighborhood social deprivation was tested by including the ordinal variable as continuous in the model.

The proportion of missing data for the covariates was low, varying between 0.02% for the number of persons living with the subject two years before the index date to 8.8% for family income. Overall, 13.5% of subjects had at least one variable with missing data. Under the assumption that missing data were missing at random, we performed multiple imputations by the Markov chain Monte Carlo method using 14 imputed data sets (White *et al.*, 2011).

To provide insight into the potential mechanisms involved in the observed associations, we described personal lifestyle and medical characteristics of our study population according to the quintiles of neighborhood social deprivation they belonged to around the period of recruitment. In addition, we described area-level characteristics of socially-deprived neighborhood.

Finally, several sensitivity analyses were conducted: 1) restricting analyses to subjects who had been screened for prostate cancer within the 2 years preceding the date of diagnosis/interview, in order to reduce the likelihood of latent prostate cancers among controls, and to assess the impact of screening history in our results; 2) using E-values, assessing how strongly an unmeasured confounder would have to be related to both exposures and outcome to fully explain the observed associations (VanderWeele & Ding, 2017); 3) using an alternative definition of aggressive cancers (Gleason scores ≥ 8) (Hurwitz *et al.*,

2021); and 4) stratifying analyses on social deprivation patterns according to address changes between 1996 and recruitment, which can reflect a change in neighbourhood deprivation level and/or a lower (or greater) proximity to acquaintances.

7.4 Results

7.4.1 Study population and linkage to geographic areas

The PROtEuS study included 3,925 subjects (Figure 7-1). Addresses at diagnosis or recruitment were available for all and linked to 2,378 DA. For 1996, 2,662 addresses could be geocoded and linked to 1,671 DA. Overall, 896 (33.7%) subjects had changed addresses between 1996 and recruitment.

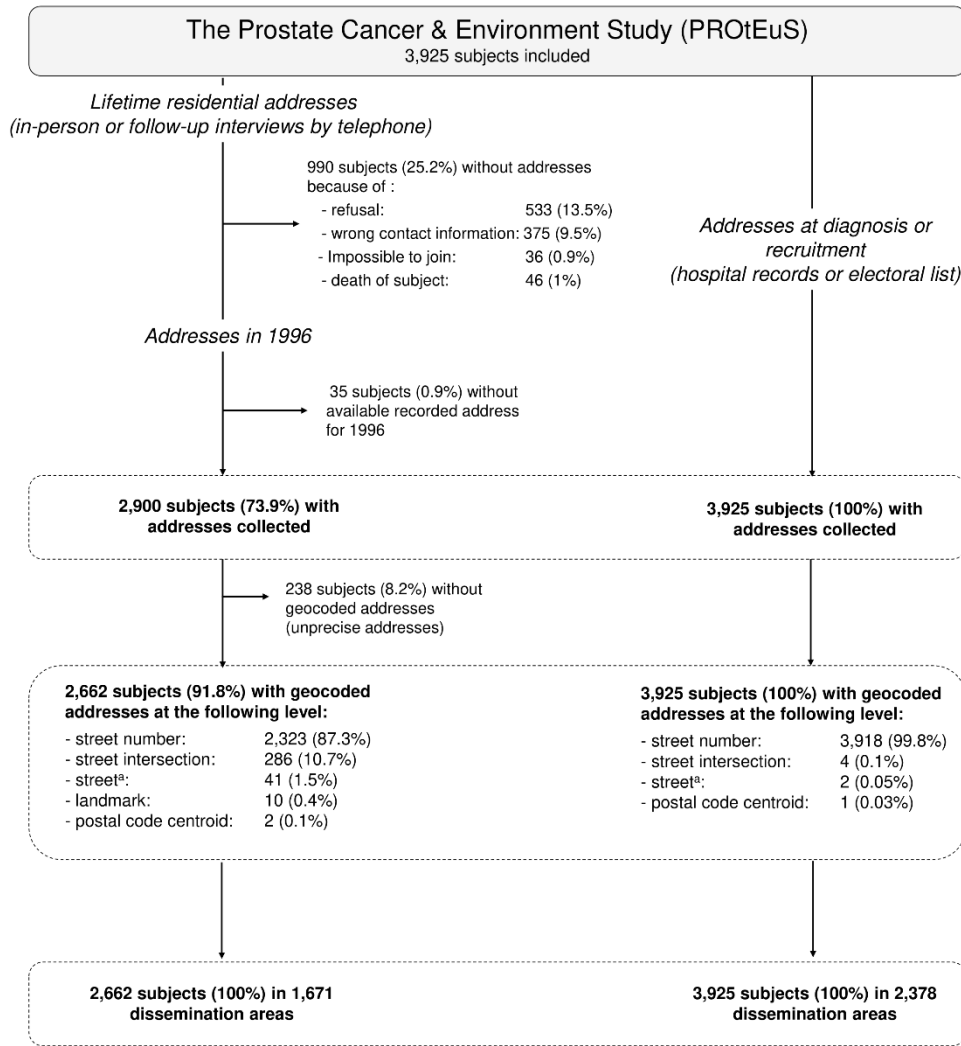


Figure 7-1

Collection and geocoding of residential addresses. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012

^a center of the street when < 500 m long.

7.4.2 Characteristics of the study population

Overall, 1,931 cases and 1,994 controls were included in the analyses. Selected characteristics of study participants at recruitment are displayed in Table 7-1. Controls were slightly older, on average, than cases (64.8 vs 63.6 years), due to a longer recruitment time for controls. As expected, a greater proportion of cases than controls had a first-degree relative with history of prostate cancer and were of African ancestry, while a lower proportion were of Asian ancestry. Almost all cases (99%) and 76% of controls had been screened for prostate cancer in the 2-year period before the index date. A slightly higher proportion of controls lived with more than 3 people in the 2 years before the index date. Little differences between groups were observed in terms of education, marital status, number of children and siblings, family income, smoking and alcohol intake, body mass index and daily frequency of fruits and vegetables consumption.

Table 7-1 Individual-level characteristics of cases and controls at recruitment. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012

Characteristics	Controls		Cases	
	n	(%)	n	(%)
Ancestry				
European	1,686	(84.6)	1,691	(87.6)
African	89	(4.5)	129	(6.7)
Asian	72	(3.6)	24	(1.2)
Other	133	(6.7)	75	(3.9)
<i>Missing</i>	14	(0.7)	12	(0.6)
First degree relative with history of prostate cancer				
No	1,738	(87.2)	1,411	(73.1)
Yes	196	(9.8)	449	(23.3)
<i>Missing</i>	60	(3.0)	71	(3.7)
Timing of last prostate cancer screening (PSA and/or DRE)				
In the last 2 years	1,511	(75.8)	1,911	(99.0)
More than 2 years ago	235	(11.8)	1	(0.1)
Never screened	191	(9.6)	3	(0.2)
<i>Do not know</i>	57	(2.9)	16	(0.7)
Education				
Elementary	431	(21.6)	451	(23.4)

High School	576 (28.9)	573 (29.7)
College	375 (18.8)	313 (16.2)
University	610 (30.6)	589 (30.5)
<i>Missing</i>	2 (0.1)	5 (0.3)
Annual family income at index date (Canadian dollars)		
< 20,000\$	245 (12.3)	225 (11.7)
20,000-29,999\$	252 (12.6)	264 (13.7)
30,000-49,999\$	462 (23.2)	448 (23.2)
50,000-79,999\$	410 (20.6)	423 (21.9)
80,000 and more	428 (21.5)	424 (22.0)
<i>Missing</i>	197 (9.9)	147 (7.6)
Marital status		
Married or common law	1,503 (75.4)	1,426 (73.9)
Separated or divorced	249 (12.5)	256 (13.3)
Single	151 (7.6)	164 (8.5)
Widower	83 (4.2)	73 (3.8)
Religious order	7 (0.4)	12 (0.6)
<i>Missing</i>	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of children		
0	327 (16.4)	347 (18.0)
1	296 (14.8)	303 (15.7)
2	712 (35.7)	674 (34.9)
≥ 3	658 (33.0)	607 (31.4)
<i>Missing</i>	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of siblings		
0	79 (4.0)	64 (3.3)
1-2	495 (24.8)	459 (23.8)
3-4	497 (24.9)	506 (26.2)
≥ 5	890 (44.6)	876 (45.4)
<i>Missing</i>	33 (1.7)	26 (1.4)
Number of persons living with the subject 2 years before the index date		
0	320 (16.1)	316 (16.4)
1	1108 (55.6)	1143 (59.2)
2	258 (12.9)	237 (12.3)
≥ 3	306 (15.3)	233 (12.1)
<i>Missing</i>	2 (0.1)	2 (0.1)
	Mean ± SD	Mean ± SD
Age at index date (years)	64.8 ± 6.9	63.6 ± 6.8
Body mass index (kg/m ²)	27.2 ± 4.4	26.8 ± 4.0
Smoking (pack-years)	18.8 ± 21.9	17.6 ± 21.4
Alcohol intake (drink-years)	73.4 ± 136.2	72.9 ± 119.8

Daily frequency of fruits and vegetables consumption	4.5 ± 2.1	4.4 ± 2.1
--	-----------	-----------

Based on interview information, as compared to those living in a neighborhood with lower social deprivation (1st quintile), controls and cases who resided in the 4th or 5th quintiles of deprivation tended to be heavier smokers and drinkers, to eat fewer fruits or vegetables daily, to report more often a history of depression treated with medication and to have had more often at least four physician visits five years earlier (Table 7-2). In addition, controls living in areas characterized by greater levels of social deprivation were more likely to not have received a PSA test in the previous 5 years.

Table 7-2 Selected personal characteristics of controls and cases according to the quintiles of neighborhood social deprivation around the period of recruitment. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012

	Controls					Cases				
	1 (Low deprivation)	2	3	4	5 (High deprivation)	1 (Low deprivation)	2	3	4	5 (High deprivation)
Personal factors from interview										
Lifetime number of drink-years (beer, spirits, wine), mean (SD)	61.1 (103.6)	62.4 (91.7)	74.3 (163.4)	92.3 (167.7)	75.2 (134.6)	49.1 (71.1)	64.6 (102.3)	70.7 (108.2)	77.5 (127.3)	91.4 (150.4)
Lifetime number of cigarette pack-years, mean (SD)	15.4 (19.5)	18.6 (20.5)	19.8 (21.8)	18.8 (23.5)	21.1 (22.8)	14.3 (18.8)	15.0 (17.8)	14.8 (18.7)	19.8 (23.7)	21.4 (23.5)
Number of fruits or vegetables/day two years earlier, mean (SD)	4.7 (2.1)	4.5 (2.1)	4.5 (2.1)	4.5 (2.1)	4.2 (2.2)	4.5 (2.8)	4.6 (2.2)	4.6 (2.0)	4.3 (2.3)	4.3 (2.8)
Overall physical activity level, n (%)										
Not very active	113 (29.3)	101 (26.4)	83 (21.6)	79 (20.4)	98 (25.7)	82 (27.1)	70 (19.9)	80 (21.4)	82 (22.7)	104 (21.7)
Moderately active	123 (31.9)	106 (27.7)	102 (26.6)	103 (26.6)	99 (25.9)	88 (29.0)	95 (27.1)	107 (28.6)	88 (24.3)	133 (27.7)
Very active	150 (38.9)	176 (46.0)	199 (51.8)	205 (53.0)	185 (48.4)	133 (43.9)	186 (53.0)	187 (50.0)	192 (53.0)	243 (50.6)
Body mass index two years earlier, n (%)										
Normal (18.5–24.9 kg/m ²)	102 (26.5)	105 (28.2)	109 (28.9)	122 (31.7)	132 (35.2)	102 (34.1)	102 (29.3)	127 (34.5)	119 (33.3)	157 (33.3)
Overweight (25.0–29.9 kg/m ²)	191 (49.6)	177 (47.5)	192 (50.9)	175 (45.5)	167 (44.5)	151 (50.5)	177 (50.9)	177 (48.1)	164 (45.9)	223 (47.4)
Obesity (≥ 30 kg/m ²)	92 (23.9)	91 (24.4)	76 (20.2)	88 (22.9)	76 (20.3)	46 (15.4)	69 (19.8)	64 (17.4)	74 (20.7)	91 (19.3)
Self-reported depression treated with medication, n (%)										
No	358 (92.8)	352 (91.9)	354 (92.2)	349 (90.0)	334 (87.4)	273 (90.1)	321 (91.5)	333 (89.0)	318 (87.9)	410 (85.4)
Yes	28 (7.3)	31 (8.1)	30 (7.8)	39 (10.1)	48 (12.6)	29 (9.6)	30 (8.6)	39 (10.4)	42 (11.6)	67 (14.0)
Number of prostate specific antigen tests in the previous 5 years, n (%)										
0	37 (9.6)	57 (14.9)	65 (16.9)	59 (15.2)	67 (17.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.6)

1-4	120 (31.1)	115 (30.0)	127 (33.1)	117 (30.2)	119 (31.2)	132 (43.6)	130 (37.0)	156 (41.7)	142 (39.2)	219 (45.6)
≥ 5	201 (52.1)	180 (47.0)	153 (39.8)	160 (41.2)	160 (41.9)	151 (49.8)	195 (55.6)	193 (51.6)	191 (52.8)	216 (45.0)
Don't know	28 (7.3)	31 (8.1)	39 (10.2)	52 (13.4)	36 (9.4)	19 (6.3)	25 (7.1)	25 (6.7)	28 (7.7)	42 (8.8)
Number of physician visits, 5 years earlier, n (%)										
Less than once a year	65 (16.8)	84 (21.9)	85 (22.1)	74 (19.1)	75 (19.6)	52 (17.2)	66 (18.8)	61 (16.3)	70 (19.3)	90 (18.8)
About 1 to 3 times a year	289 (74.9)	263 (68.7)	256 (66.7)	268 (69.1)	259 (67.8)	216 (71.3)	253 (72.1)	252 (67.4)	254 (70.2)	312 (65.0)
More than 3 times a year	32 (8.3)	36 (9.4)	43 (11.2)	46 (11.9)	48 (12.6)	34 (11.2)	32 (9.1)	60 (16.0)	37 (10.2)	76 (15.8)

Spatial distributions of the social deprivation index in Montreal were generally similar around the time of recruitment and in 1996 (supplementary figures 2 and 3, respectively), with the most socially deprived areas located within the central area of the Island (city center) and in the close periphery.

Table 7-3 presents the characteristics of the DA according to the quintiles of social deprivation at recruitment. Areas with high social deprivation tended to have higher population and dwellings density as well as a greater proportion of recent movers, compared to low social deprivation areas. In addition, they were characterized by a higher proportion of multiple-unit buildings than houses and dwellings tended to be older.

Table 7-3 Selected characteristics of the dissemination areas (DA) according to the quintiles of neighborhood social deprivation around the period of recruitment. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012

Characteristics of the DA, mean (SD)	Social deprivation at recruitment				
	1 (Low deprivation)	2	3	4	5 (High deprivation)
Population density per square kilometre	3,854.4 (2,136.9)	5,701.4 (5,211.4)	7,971.4 (7,181.5)	9,649.3 (6,909.0)	10,849.6 (7,068.6)
Density of dwellings per square kilometre	764.4 (528.4)	1,312.0 (1,257.6)	2,055.4 (1,927.1)	2,866.2 (3,238.1)	3,511.9 (3,088.3)
% of immigrants	25.1 (14.6)	26.8 (16.9)	26.9 (16.5)	23.5 (14.3)	22.1 (14.2)
% of movers in the previous 1 year	6.6 (5.3)	9.4 (6.4)	12.3 (7.7)	14.8 (8.0)	18.2 (8.2)
% of persons aged ≥ 65	13.3 (6.1)	14.7 (8.4)	15.3 (8.6)	15.4 (8.4)	15.1 (10.6)
% of dwellings by period of construction					
Before 1970	43.6 (38.8)	54.2 (35.2)	58.3 (31.7)	65.2 (28.3)	64.5 (26.5)
Between 1970 and 1990	45.9 (38.5)	32.5 (28.7)	31.8 (26.8)	25.5 (23.3)	26.1 (21.9)
After 1990	9.93 (20.1)	12.6 (22.4)	9.1 (16.7)	8.4 (16.5)	8.6 (14.4)
% of dwellings by structural type					
House	89.5 (21.2)	58.1 (36.4)	31.5 (31.6)	17.6 (22.6)	8.1 (12.1)
Apartment in building with < five storeys	10.0 (20.4)	38.7 (35.3)	61.4 (34.2)	73.7 (28.9)	80.0 (25.9)
Apartment in building with ≥ five storeys	0.4 (5.3)	3.4 (14.7)	7.2 (20.7)	8.4 (21.7)	11.8 (24.3)
Movable dwelling	0.0 (0.1)	0.0 (0.3)	0.0 (0.4)	0.3 (3.7)	0.1 (1.2)

7.4.3 Associations between neighborhood social deprivation and prostate cancer

Results for the association between neighborhood social deprivation and prostate cancer risk in 1996 (approximately one decade prior to diagnosis) and around the time of recruitment are presented in Table 7-4. For 1996, based on the age-adjusted model, we observed that men residing in areas characterized by greater levels of social deprivation had higher odds of prostate cancer, with a pronounced dose-response gradient. In model 2 (adjusted for potential confounders selected from the DAG describing our understanding of causal relationships, including neighborhood material deprivation) and model 3 (further adjusted for individual indicators of social isolation), similar associations were found, albeit slightly attenuated. The OR for overall prostate cancer was 1.60 (95%CI 1.23-2.07) in model 3 for men living in areas in the upper quintile of social deprivation, compared to those in the lowest quintile. When investigating the three census-based indicators in separate models, associations with cancer risk were stronger for the proportion of population who were separated, divorced or widowed, and for the proportion of population living alone. Risk estimates were similar across models for overall and low-grade prostate cancers, and attenuated in models 2 and 3 for high-grade cancers. Nevertheless, for the latter, which included fewer cases, elevated risks persisted in the quintile characterized by greatest social deprivation.

Table 7-4 Associations between neighborhood social deprivation and prostate cancer risk in 1996 and around recruitment, overall and by cancer aggressiveness. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012

	1996									AT RECRUITMENT (2006)								
	Model 1 Age only				Model 2 ^a Fully adjusted		Model 3 ^b Fully adjusted + personal factors of social isolation			Model 1 Age only				Model 2 ^a Fully adjusted		Model 3 ^b Fully adjusted + personal factors of social isolation		
	n Co	n Ca	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI		n Co	n Ca	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	
OVERALL																		
Social deprivation index																		
Q1 (low deprivation)	256	216	1	Reference	1	Reference	1	Reference		386	303	1	Reference	1	Reference	1	Reference	
Q2	256	249	1.15	0.90-1.49	1.14	0.88-1.47	1.15	0.89-1.49		383	351	1.14	0.92-1.40	1.12	0.90-1.38	1.12	0.90-1.39	
Q3	255	277	1.30	1.01-1.67	1.25	0.97-1.61	1.23	0.95-1.59		384	374	1.25	1.02-1.54	1.21	0.98-1.50	1.18	0.96-1.46	
Q4	255	274	1.29	1.00-1.65	1.26	0.97-1.62	1.26	0.97-1.63		388	362	1.21	0.98-1.48	1.16	0.93-1.43	1.14	0.91-1.41	
Q5 (high deprivation)	256	350	1.63	1.28-2.08	1.58	1.22-2.02	1.60	1.23-2.07		382	480	1.63	1.33-1.99	1.57	1.37-1.93	1.54	1.24-1.91	
<i>p-trend</i>				<0.0001		0.0004		0.0004					<0.0001		<0.0001		0.0003	
Census indicators																		
% of the population aged 15 and over who are separated, divorced or widowed (per 10 % increase)	1,279	1,370	1.28	1.13-1.45	1.26	1.10-1.43	1.25	1.10-1.43		1,988	1,925	1.14	1.04-1.25	1.11	1.01-1.22	1.09	0.99-1.20	
% of single-parent families (per 10 % increase)	1,277	1,367	1.11	1.03-1.20	1.09	0.99-1.18	1.07	0.98-1.17		1,982	1,915	1.09	1.03-1.15	1.07	1.00-1.14	1.06	0.99-1.14	
% of the population aged 15 and over living alone (per 10 % increase)	1,278	1,367	1.13	1.05-1.22	1.12	1.04-1.22	1.14	1.05-1.25		1,982	1,915	1.17	1.10-1.25	1.17	1.10-1.24	1.16	1.09-1.24	
LOW-GRADE																		
Social deprivation index																		
Q1 (low deprivation)	256	167	1	Reference	1	Reference	1	Reference		386	247	1	Reference	1	Reference	1	Reference	
Q2	256	200	1.20	0.92-1.57	1.20	0.91-1.58	1.22	0.93-1.60		383	281	1.12	0.89-1.39	1.10	0.88-1.38	1.11	0.89-1.38	
Q3	259	219	1.31	1.00-1.72	1.28	0.97-1.68	1.27	0.97-1.66		384	281	1.16	0.93-1.45	1.14	0.91-1.43	1.12	0.90-1.40	
Q4	258	220	1.33	1.02-1.74	1.32	1.00-1.73	1.34	1.02-1.75		388	284	1.17	0.94-1.46	1.15	0.91-1.44	1.14	0.91-1.42	

Q5 (high deprivation)	258	265	1.60	1.23-2.07	1.58	1.21-2.08	1.65	1.27-2.14	382	350	1.47	1.18-1.82	1.46	1.16-1.82	1.46	1.17-1.81
<i>p-trend</i>				0.0005		0.0011		0.0006				0.0008		0.0019		0.0015
Census indicators																
% of the population aged 15 and over who are separated, divorced or widowed (per 10 % increase)	1,279	1,066	1.28	1.12-1.46	1.27	1.11-1.46	1.28	1.11-1.47	1,988	1,487	1.14	1.03-1.26	1.12	1.01-1.24	1.10	0.99-1.22
% of single-parent families (per 10 % increase)	1,277	1,064	1.09	1.01-1.19	1.09	0.99-1.19	1.08	0.99-1.18	1,982	1,480	1.04	0.97-1.11	1.03	0.96-1.11	1.03	0.96-1.11
% of the population aged 15 and over living alone (per 10 % increase)	1,278	1,064	1.12	1.03-1.22	1.13	1.03-1.23	1.16	1.06-1.26	1,982	1,480	1.16	1.09-1.24	1.16	1.08-1.24	1.16	1.09-1.25
HIGH-GRADE																
Social deprivation index																
Q1 (low deprivation)	256	49	1	Reference	1	Reference	1	Reference	386	55	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Q2	256	49	1.00	0.65-1.54	0.94	0.61-1.46	0.92	0.60-1.42	383	70	1.26	0.86-1.85	1.19	0.81-1.75	1.18	0.81-1.73
Q3	259	62	1.25	0.83-1.89	1.15	0.76-1.75	1.10	0.73-1.67	384	93	1.66	1.16-2.39	1.53	1.06-2.21	1.46	1.01-2.09
Q4	258	55	1.11	0.73-1.70	1.03	0.66-1.57	0.96	0.63-1.47	388	77	1.37	0.94-1.98	1.21	0.83-1.78	1.16	0.80-1.69
Q5 (high deprivation)	258	85	1.73	1.17-2.56	1.49	1.00-2.24	1.40	0.95-2.07	382	129	2.32	1.64-3.28	2.01	1.40-2.87	1.87	1.32-2.64
<i>p-trend</i>				0.0033		0.0326		0.0837				<0.0001		0.0003		0.0009
Census indicators																
% of the population aged 15 and over who are separated, divorced or widowed (per 10 % increase)	1,279	301	1.28	1.04-1.56	1.18	0.95-1.46	1.15	0.93-1.44	1,988	435	1.12	0.97-1.30	1.06	0.91-1.24	1.04	0.89-1.22
% of single-parent families (per 10 % increase)	1,277	300	1.16	1.02-1.31	1.07	0.94-1.23	1.05	0.91-1.21	1,982	432	1.26	1.15-1.38	1.17	1.05-1.30	1.16	0.99-1.29
% of the population aged 15 and over living alone (per 10 % increase)	1,278	300	1.16	1.03-1.32	1.12	0.99-1.28	1.10	0.96-1.26	1,982	432	1.22	1.10-1.34	1.20	1.08-1.32	1.16	1.04-1.29

^aModel 2: adjusted for age, ancestry, family income at index date, highest level of education and neighborhood material deprivation

^bModel 3: Model 2 + adjusted for marital status, number of children, number of siblings, number of persons living with the subject two years before the index date

Around the time of recruitment, findings for overall prostate cancer were similar to those in 1996. For a 10% increase of the population living alone in the neighborhood, the OR increased by 16% (95% CI = 1.09-1.24), after adjustment for potential confounders and individual indicators of social isolation. Associations were stronger for high-grade cancers. Based on model 3, men living in neighborhoods with the highest level of social deprivation had an 87% increase in odds of being diagnosed with an aggressive tumor, compared to those living in the lowest one (95% CI = 1.32-2.64).

No meaningful cross-level interactions between neighborhood social deprivation and individual measures of social isolation were found, neither for 1996 nor around the recruitment period (data not shown).

Table 7-5 presents associations for patterns of neighborhood social deprivation between 1996 and recruitment. In total, 35% of subjects (N=924) resided in a low-deprivation neighborhood, and 39% (N=1036) in a high-deprivation one in 1996 and at recruitment. Approximately 15% subjects (N=388) moved from high- to low-deprivation neighborhoods while 12% (N=314) moved in the opposite direction.

Overall, no clear association with prostate cancer was found for the “low-high”, compared to the “low-low” social deprivation pattern. By contrast, men in the “high-low” and “high-high” deprivation patterns had a higher risk of prostate cancer, compared to those in the low deprivation category at both time points. For low-grade prostate cancer, a higher risk was found for the “high-low” pattern while for high-grade prostate cancer, similar increases in odds, by about 40%, were found for patterns involving high deprivation at one or both time points.

Table 7-5 Patterns of neighborhood social deprivation between 1996 and recruitment and prostate cancer risk, overall and by cancer aggressiveness. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012

	n Co	n Ca	Model 1 Age only		Model 2 ^a Fully adjusted		Model 3 ^b Fully adjusted + personal factors of social isolation	
			OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
OVERALL								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	484	426	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	161	206	1.44	1.13-1.83	1.42	1.11-1.81	1.41	1.10-1.80
Low-High	136	161	1.28	0.99-1.67	1.23	0.94-1.60	1.17	0.89-1.53
High-High	455	532	1.37	1.14-1.64	1.32	1.09-1.59	1.31	1.08-1.59
LOW-GRADE								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	484	343	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	161	165	1.42	1.10-1.84	1.40	1.08-1.82	1.39	1.07-1.79
Low-High	136	122	1.21	0.92-1.60	1.17	0.88-1.55	1.11	0.84-1.47
High-High	455	398	1.28	1.06-1.55	1.26	1.03-1.54	1.27	1.05-1.54
HIGH-GRADE								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	484	83	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	161	40	1.46	0.97-2.20	1.44	0.95-2.18	1.44	0.96-2.18
Low-High	136	39	1.57	1.03-2.40	1.46	0.95-2.24	1.40	0.92-2.14
High-High	455	132	1.70	1.26-2.30	1.52	1.11-2.08	1.43	1.06-1.92

^aModel 2: adjusted for age, ancestry, family income at index date, highest level of education and neighborhood material deprivation

^bModel 3: Model 2 + adjusted for marital status, number of children, number of siblings, number of persons living with the subject two years before the index date

Sensitivity analyses

Restricting analyses to subjects who had been screened for prostate cancer within the two years preceding the diagnosis/interview resulted in stronger associations between social deprivation and prostate cancer than those observed in the main analyses (Supplementary tables 1 and 2).

Through the E-value, we found that a factor would have to be associated with both the exposure and the outcome and yield an OR of 2.58 or more to explain the OR of 1.60 (95%CI 1.22-2.07) for men in the upper

quintiles of social deprivation in 1996. The corresponding E-value was 2.45 for the risk estimate around the time of recruitment.

Complete-case analyses (data not shown) generated estimates analogous to those from our main analyses based on imputed data. Results were also similar when using a Gleason score of 8 or more to characterise aggressive cancers (Supplementary table 3).

Supplementary table 4 presents associations between levels of social deprivation over time and prostate cancer risk, separately for those who moved between 1996 and recruitment and those who did not. For those who had not moved, a higher risk of prostate cancer was found for all three patterns investigated compared to the “low-low” group. Associations for high-grade prostate cancer were particularly strong for the “low-high” pattern. For those who moved, no clear associations emerged between the different patterns and prostate cancer risk, based on few subjects.

7.5 Discussion

We observed that men living in neighborhoods characterized by high social deprivation had greater risks of prostate cancer, with evidence of dose-response patterns. This held true for both exposure time points investigated. The area-based indicators most strongly related to cancer risk were the proportions of neighbours living alone, and of separated, divorced or widowed individuals living nearby in the DA. Men living in the most socially deprived neighborhoods had a nearly two-fold increase in odds of being diagnosed with aggressive tumors, compared to those living in the least socially-deprived areas. Associations were independent from neighborhood-level material deprivation and personal factors, including measures of social isolation, and were especially pronounced for individuals living in the top quintile of socially-deprived areas. Findings persisted among subjects recently tested with PSA and/or DRE.

7.5.1 Literature

Previous studies addressing neighborhood deprivation focused exclusively on socioeconomic circumstances, including area-based household income, education, housing, unemployment or occupation. According to these, men living in privileged socio-economic areas had elevated prostate cancer risks (DeRouen *et al.*, 2018; Eylert *et al.*, 2015; Hastert *et al.*, 2015; Lynch *et al.*, 2020; Rundle *et al.*, 2013), and cancers were more likely to be of low grade and stage at diagnosis (Klassen *et al.*, 2004;

Lynch *et al.*, 2017; Zeigler-Johnson *et al.*, 2011), possibly reflecting differences in cancer detection. This is in line with studies observing higher testing rates among men with higher socioeconomic status (Rundle *et al.*, 2013; Seo & Lee, 2010). Behaviors, such as eating habits, physical activity, or alcohol consumption, have also been invoked to partly explain differences in risks across areas with varying socioeconomic deprivation levels (Hastert *et al.*, 2015).

Material and social deprivation scores capture different concepts, as confirmed by the weak correlation observed here and previously (Curtis *et al.*, 2009; Pampalon *et al.*, 2009). To the best of our knowledge, our study is the first to specifically investigate social aspects of neighborhoods in prostate cancer risk. Nevertheless, some aspects of social environment have been investigated in relation with prostate cancer aggressiveness more specifically in a recent US study (Lynch *et al.*, 2017). The authors identified two factors related to neighborhood social deprivation that increased the risk of being diagnosed with high grade/stage prostate cancer (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) >3 or Gleason >7) when compared to low grade/stage. These were the proportion of male householders living alone (OR = 1.06, 95%CI = 1.01–1.11) and the proportion of male householders over age 65 living alone (OR = 1.07, 95%CI = 1.02–1.13). We found an OR of 1.23 (95%CI 1.08-1.41) of high-grade cancer per 10% increase in the proportion of residents living alone in the neighborhood, in accordance with this prior research, albeit of stronger magnitude. Individual-level exposures were not measured in the US study, precluding the estimation of potential composition effects.

7.5.2 Mechanisms

Contextual social deprivation may play a role in prostate cancer risk, either directly or indirectly through other factors (Macintyre & Ellaway, 2003). Associations with neighborhood social deprivation differed to some extent between low- and high-grade cancers. The prostate cancer grade describes cell differentiation (Penney *et al.*, 2013) and does not necessarily reflect disease progression (VanderWeele *et al.*, 2014). Previous observations suggest that low and high-grade prostate cancers can have different risk factor sets (World Cancer Research Fund International & American Institute to Cancer Research, 2014) and it may be that social deprivation would act through different mechanisms with respect to cancer grades.

The effect of social deprivation is likely to be the result of complex relationships between multi-level factors. One possible pathway could be through lifestyle factors such as alcohol consumption, or diet

which are suspected causes of prostate cancer (Thun *et al.*, 2017). This is supported by a recent study of a large cohort of Canadian adults indicating that individuals who live in areas characterized by higher social deprivation have lower mean diet quality (Gilham *et al.*, 2020). In addition, socially-deprived areas may have greater availability of alcohol outlets. A study conducted in the province of Quebec found indeed that accessibility to alcohol outlets increases in high socially deprived neighborhoods (Ngamini Nguai *et al.*, 2015). Neighborhood social deprivation has also been associated with certain environmental exposures (Crouse *et al.*, 2009; Pinault *et al.*, 2016) which have previously been linked to prostate cancer risk, such as air pollution (Parent *et al.*, 2013).

In a recent Canadian study, Short *et al.* investigated neighbourhood material and social deprivation associations with health-related quality of life (Short *et al.*, 2018). They found that individuals living in a highly socially deprived area were more likely to report difficulties in doing usual activities, taking care of themselves, and mobility, after adjustment for age, sex, and number of comorbidities. Of particular relevance here, they found that higher social deprivation, but not material deprivation, was associated with higher levels of anxiety and depression. Stress could lead to the chronic activation of neuroendocrine pathways (McEwen, 1998), including the hypothalamic–pituitary–adrenal and sympathetic adrenal medullary axes, with consequences on cellular immune response, inflammatory processes, and thus on tumor pathogenesis (Reiche *et al.*, 2004). In turn, stress can directly influence individual lifestyle behaviours, including alcohol consumption and diet (Keyes *et al.*, 2012; Zellner *et al.*, 2006).

In the province of Quebec, where the present study was conducted, there is universal and free access to health care, including prostate cancer detection testing. Associations with social deprivation persisted in the subset of subjects recently tested with PSA and/or DRE suggesting that the deleterious effect of neighborhood social deprivation might be independent from screening behavior.

7.5.3 Strengths and limitations

Our study presents some limitations. First, census boundaries were used to represent neighborhoods, and they may not accurately represent the boundaries of relevance here. We used the smallest geographic units for which census data were available (DA), which were found to have a high degree of homogeneity in terms of socio-economic characteristics of residents (Pampalon *et al.*, 2009). Nevertheless, the use of the smallest and most homogeneous census area for a better approximation of neighborhoods, when the

information about the actual neighborhood boundaries is unavailable, has been recommended elsewhere (Krieger *et al.*, 1997), and its utilisation is likely to lead to an underestimation of associations.

Recall errors in residential addresses in 1996 may have led to a misclassification of neighborhood social deprivation, although most likely in a non-differential manner, thereby attenuating risk estimates. We did not consider places other than residential neighbourhoods, such as workplace neighbourhoods. However, Canadian adults reportedly spend 65% of their time at home (Leech *et al.*, 2002).

Finally, residual confounding by unmeasured factors related to neighborhood social deprivation and prostate cancer risk, either at the contextual or individual level, remains possible, although few risk factors have been confirmed for this cancer. In order to investigate the robustness of our findings to residual confounding, E-values were calculated (VanderWeele & Ding, 2017). A strong confounder would be necessary to explain our findings, which seems unlikely, although this cannot be completely excluded.

The main strengths of this study relate to its population-based design, large sample size and information on prostate cancer aggressiveness. Participation rates were comparable to studies of similar design, and comparisons of participants and non-participants yielded similar proportions in terms of contextual variables (education level, family income, proportion of recent immigrants, and proportion of unemployment), alleviating concerns about potential selection bias. Our control population, while largely French-speaking, had characteristics (educational level, smoking, etc.) generally similar to those in other study populations in Montreal (Vida *et al.*, 2014).

Lack of consideration of screening patterns can bias associations in studies of prostate cancer (Garcia-Closas & Berrington de Gonzalez, 2015). A notable strength of our work is that it was based on a largely screened population and information was available on prostate cancer screening practices. In the years that the study was conducted, screening for prostate cancer was commonly part of the men's annual medical examinations, resulting in high screening rates; this allowed us to largely rule out the role of screening in the observed associations with neighbourhood social deprivation. We were also able to investigate exposures for neighborhood deprivation 10 years before the recruitment. Past exposures are important to consider, especially for cancer with a long latency period, and to provide insights about possible long-term effects of neighborhood deprivation.

7.5.4 Conclusion

Our study suggests that neighborhood social deprivation is associated with an elevated risk of prostate cancer. Future studies should apply life course analyses to investigate potential cumulative effects of social deprivation and evaluate if there are critical periods, during childhood, young-adulthood or late-adulthood. Mediation analyses helping to better understand the underlying mechanisms involved are indicated. Our findings, largely novel, highlight the importance of considering neighborhood characteristics for the implementation of public health policies and interventions.

7.5.5 Additional information

Acknowledgments

The authors would like to thank all members of the Epidemiology and Biostatistics Unit at INRS-Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie who were involved in the conduct of the study. In particular, we want to highlight the contribution of Hughes Richard in the preparation of the databases. We also thank the urologists from the participating hospitals for their collaboration in patients' access.

Ethics approval and consent to participate

All individual studies were approved by local ethics committees and adhered to the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Consent for publication

Not applicable

Data availability

The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author, in keeping with ethics regulations. The data are not publicly available for confidentiality reasons.

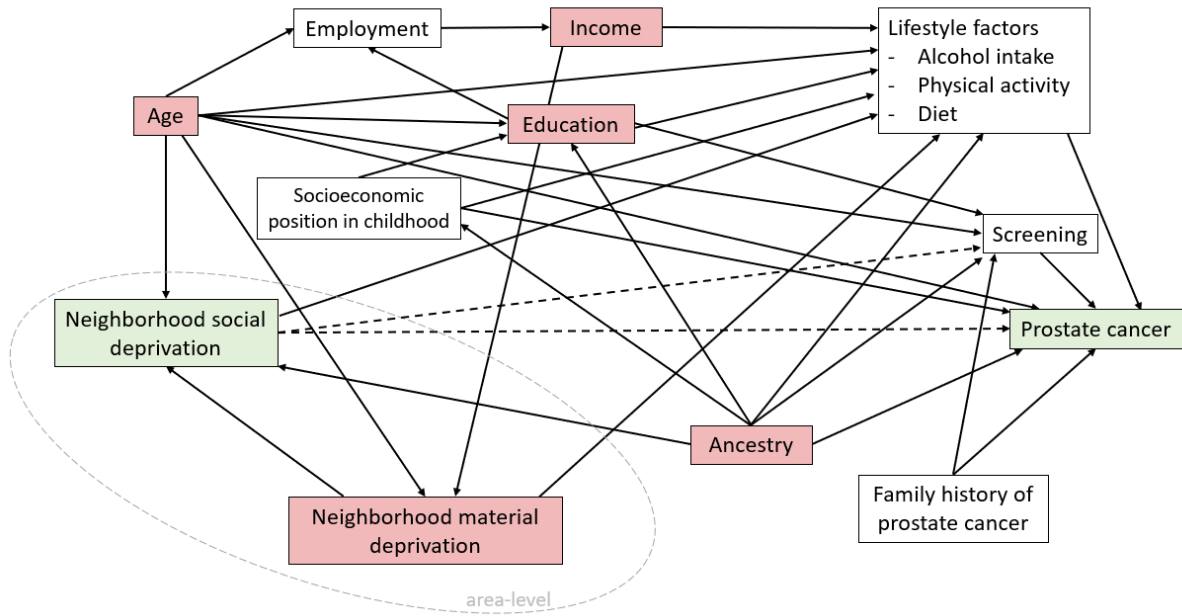
Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding information

This work was supported financially by the Canadian Institutes of Health Research (grant CCP-155423) and the Canadian Cancer Society (grant 705562). Charlotte Salmon held doctoral training awards from the Fonds de recherche du Québec – Santé

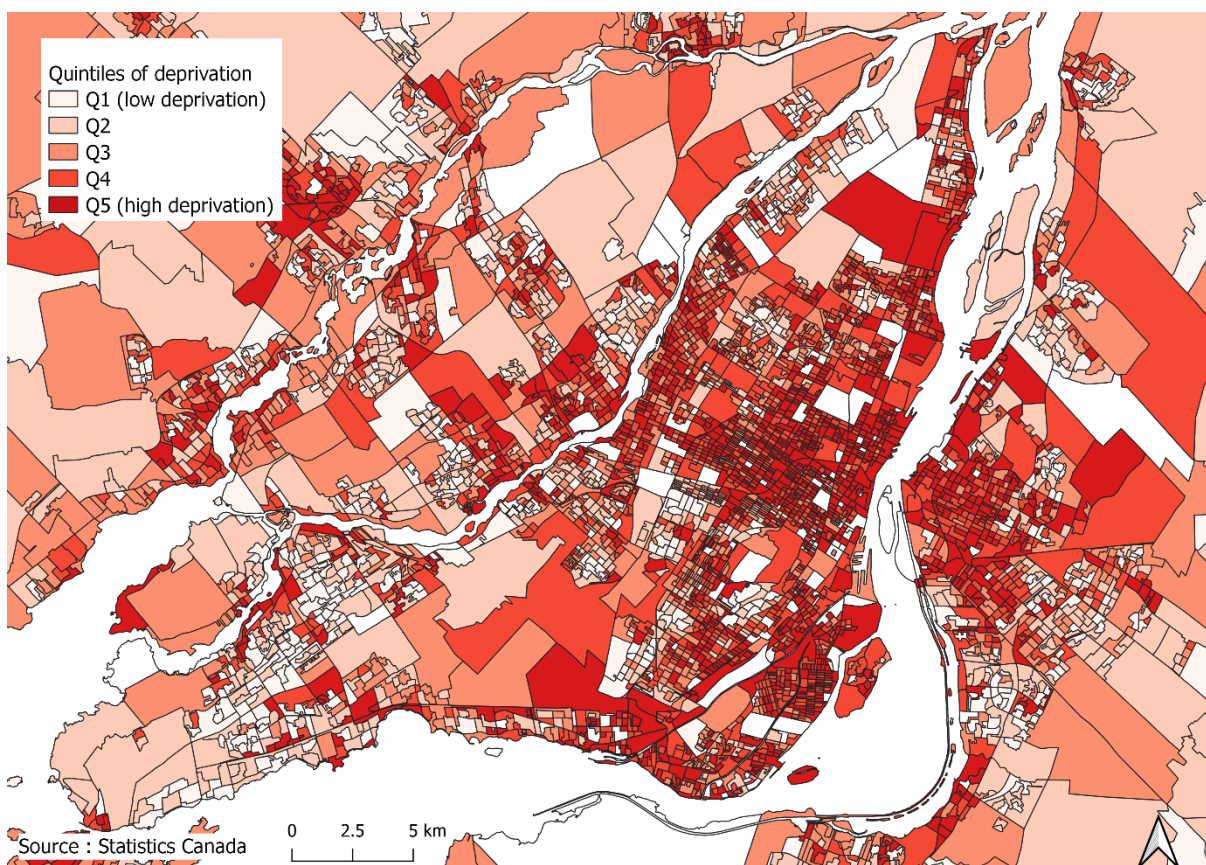
7.6 Supplementary materials



Supplementary fig.1

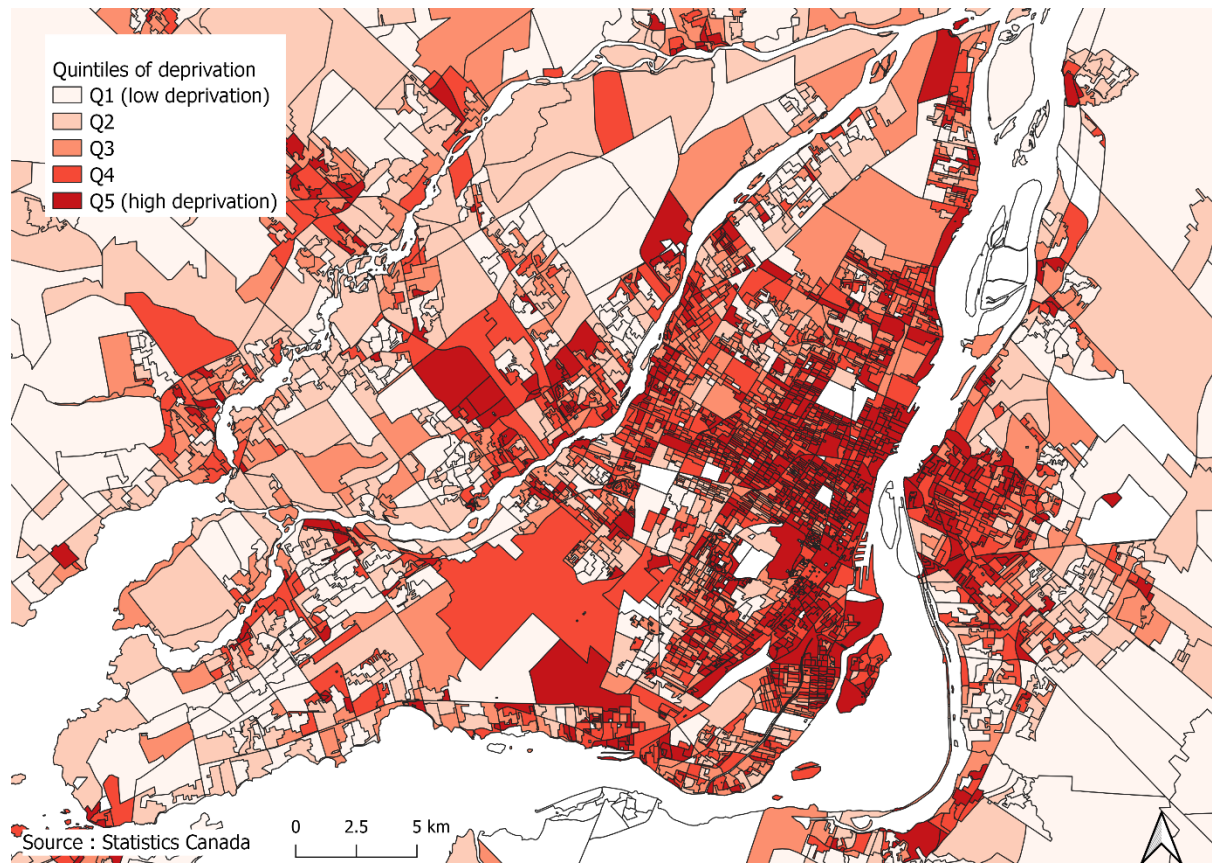
Directed acyclic graph for the association between neighborhood social deprivation and prostate cancer risk.^a

^aGreen boxes represent the exposure of interest and the outcome and red boxes represent potential confounders.



Supplementary fig.2

Spatial distribution of the neighborhood deprivation index at recruitment. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012



Supplementary fig.3

Spatial distribution of the neighborhood deprivation index in 1996. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012

Supplementary table 1 Associations between social deprivation and prostate cancer risk in 1996 and around the time of diagnosis/recruitment, overall and according to cancer aggressiveness, among subjects who have been screened for prostate cancer within 2 years before the index date, Montreal, Canada, 2005–2012

	1996								RECRUITMENT							
			Model 1 Age only		Model 2 ^a Fully adjusted		Model 3 ^b Fully adjusted + personal factors of social isolation				Model 1 Age only		Model 2 ^a Fully adjusted		Model 3 ^b Fully adjusted + personal factors of social isolation	
	n Co	n Ca	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	n Co	n Ca	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
OVERALL																
Social deprivation index																
Q1 (low deprivation)	216	215	1	Reference	1	Reference	1	Reference	322	304	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Q2	209	249	1.21	0.93-1.58	1.19	0.90-1.55	1.19	0.91-1.57	311	358	1.22	0.98-1.52	1.16	0.92-1.45	1.16	0.90-1.39
Q3	189	276	1.50	1.15-1.96	1.46	1.11-1.92	1.44	1.09-1.90	294	387	1.44	1.16-1.80	1.38	1.10-1.74	1.34	0.96-1.46
Q4	198	276	1.43	1.09-1.87	1.37	1.04-1.79	1.36	1.03-1.79	289	369	1.39	1.11-1.74	1.30	1.03-1.64	1.27	0.91-1.41
Q5 (high deprivation)	192	347	1.87	1.44-2.43	1.77	1.35-2.32	1.77	1.34-2.34	295	493	1.88	1.51-2.33	1.74	1.39-2.18	1.71	1.36-2.16
<i>p-trend</i>			<0.0001		<0.0001		<0.0001				<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Census indicators																
% of the population aged 15 and over who are separated, divorced or widowed (per 10 % increase)	1,004	1,363	1.33	1.16-1.52	1.27	1.11-1.47	1.26	1.09-1.46	1,511	1,911	1.18	1.07-1.30	1.13	1.03-1.26	1.12	1.01-1.24
% of single-parent families (per 10 % increase)	1,004	1,363	1.18	1.08-1.29	1.14	1.04-1.25	1.12	1.02-1.24	1,511	1,911	1.14	1.07-1.22	1.09	1.01-1.17	1.05	0.97-1.14
% of the population aged 15 and over living alone (per 10 % increase)	1,004	1,363	1.18	1.08-1.28	1.16	1.07-1.27	1.17	1.07-1.28	1,511	1,911	1.20	1.12-1.28	1.19	1.11-1.28	1.19	1.10-1.28
LOW-GRADE																
Social deprivation index																
Q1 (low deprivation)	216	166	1	Reference	1	Reference	1	Reference	322	248	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Q2	209	200	1.26	0.95-1.68	1.25	0.94-1.67	1.28	0.95-1.71	311	287	1.19	0.94-1.51	1.14	0.90-1.45	1.15	0.90-1.46
Q3	189	214	1.51	1.14-2.02	1.49	1.11-2.00	1.48	1.10-1.99	294	293	1.34	0.91-1.98	1.30	1.02-1.66	1.27	1.00-1.62
Q4	198	220	1.48	1.12-1.97	1.44	1.08-1.92	1.46	1.08-1.95	289	287	1.34	1.06-1.70	1.28	1.00-1.64	1.27	0.99-1.62
Q5 (high deprivation)	192	261	1.83	1.38-2.42	1.79	1.34-2.39	1.83	1.36-2.47	295	360	1.70	1.35-2.14	1.62	1.27-2.06	1.62	1.27-2.08

	<i>p-trend</i>			<i><0.0001</i>		<i>0.0001</i>		<i>0.0001</i>				<i><0.0001</i>		<i><0.0001</i>		<i><0.0001</i>	
Census indicators																	
% of the population aged 15 and over who are separated, divorced or widowed (per 10 % increase)	1,004	1,061	1.33	1.15-1.54	1.30	1.12-1.51	1.29	1.11-1.51	1,511	1,475	1.18	1.06-1.31	1.15	1.03-1.28	1.13	1.02-1.27	
% of single-parent families (per 10 % increase)	1,004	1,061	1.17	1.06-1.28	1.14	1.03-1.26	1.13	1.02-1.25	1,511	1,475	1.09	1.02-1.17	1.06	0.98-1.14	1.03	0.96-1.11	
% of the population aged 15 and over living alone (per 10 % increase)	1,004	1,061	1.16	1.06-1.27	1.16	1.06-1.27	1.18	1.07-1.30	1,511	1,475	1.19	1.11-1.27	1.18	1.10-1.27	1.16	1.09-1.25	
HIGH-GRADE																	
Social deprivation index																	
Q1 (low deprivation)	216	49	1	Reference	1	Reference	1	Reference	322	55	1	Reference	1	Reference	1	Reference	
Q2	209	49	1.04	0.67-1.61	0.97	0.62-1.51	0.94	0.60-1.46	311	71	1.34	0.91-1.98	1.24	0.84-1.83	1.23	0.83-1.83	
Q3	189	62	1.45	0.952.22	1.34	0.87-2.06	1.27	0.82-1.97	294	94	1.90	1.31-2.75	1.74	1.19-2.54	1.65	1.13-2.41	
Q4	198	54	1.22	0.79-1.87	1.10	0.71-1.71	1.01	0.64-1.58	289	81	1.59	1.09-2.33	1.38	0.93-2.04	1.31	0.88-1.95	
Q5 (high deprivation)	192	85	1.98	1.32-2.96	1.68	1.11-2.54	1.53	1.00-2.36	295	132	2.62	1.84-3.74	2.21	1.53-3.19	2.05	1.41-2.99	
	<i>p-trend</i>			<i>0.0004</i>		<i>0.0001</i>		<i>0.0354</i>				<i><0.0001</i>		<i><0.0001</i>		<i>0.0001</i>	
Census indicators																	
% of the population aged 15 and over who are separated, divorced or widowed (per 10 % increase)	1,004	299	1.30	1.06-1.60	1.17	0.94-1.46	1.14	0.90-1.43	1,511	433	1.16	1.00-1.35	1.09	0.93-1.28	1.07	0.91-1.26	
% of single-parent families (per 10 % increase)	1,004	299	1.24	1.09-1.41	1.13	0.98-1.30	1.11	0.96-1.28	1,511	433	1.31	1.19-1.45	1.18	1.06-1.32	1.17	0.99-1.31	
% of the population aged 15 and over living alone (per 10 % increase)	1,004	299	1.21	1.07-1.37	1.17	1.10-1.34	1.13	0.98-1.30	1,511	433	1.24	1.12-1.37	1.22	1.10-1.35	1.18	1.05-1.31	

^aModel 2: adjusted for age, ancestry, family income at index date, highest level of education and neighborhood material deprivation

^bModel 3: Model 2 + adjusted for marital status, number of children, number of siblings, number of persons living with the subject two years before the index date

Supplementary table 2 **Patterns of social deprivation between 1996 and recruitment and prostate cancer risk, overall and according to cancer aggressiveness, among subjects who have been screened for prostate cancer within 2 years before the index date. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012**

	n Co	n Ca	Model 1 Age only		Model 2 ^a Fully adjusted		Model 3 ^b Fully adjusted + personal factors of social isolation	
			OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
OVERALL								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	410	428	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	131	215	1.58	1.21-2.05	1.56	1.20-2.03	1.55	1.18-2.02
Low-High	356	166	1.45	1.09-1.93	1.42	1.06-1.90	1.39	1.03-1.86
High-High	107	554	1.53	1.26-1.86	1.46	1.19-1.79	1.44	1.17-1.78
LOW-GRADE								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	345	345	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	173	173	1.57	1.19-2.07	1.53	1.15-2.03	1.53	1.16-2.02
Low-High	416	127	1.37	1.01-1.84	1.31	0.97-1.79	1.31	0.97-1.77
High-High	127	416	1.44	1.17-1.77	1.40	1.12-1.75	1.40	1.14-1.72
HIGH-GRADE								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	83	83	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	41	41	1.59	1.04-2.42	1.57	1.02-2.42	1.57	1.03-2.40
Low-High	136	39	1.79	1.16-2.77	1.68	1.07-2.63	1.68	1.08-2.60
High-High	39	136	1.90	1.39-2.58	1.56	1.12-2.18	1.56	1.14-2.13

^aModel 2: adjusted for age, ancestry, family income at index date, highest level of education and neighborhood material deprivation

^bModel 3: Model 2 + adjusted for marital status, number of children, number of siblings, number of persons living with the subject two years before the index date

Supplementary table 3 Associations between social deprivation and prostate cancer risk in 1996 and at the time of diagnosis/recruitment, overall and according to cancer aggressiveness (Gleason score <8, Gleason score ≥ 8), among 3,925 subjects in 2,378 dissemination areas in Montreal, Canada, 2005–2012

	1996								AROUND RECRUITMENT (2006)							
	n Co		Model 1		Model 2 ^a		Model 3 ^b		n Co		Model 1		Model 2 ^a		Model 3 ^b	
			Age only		Fully adjusted		Fully adjusted + personal factors of social isolation				Age only		Fully adjusted		Fully adjusted + personal factors of social isolation	
			OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI			OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
LOW-GRADE (Gleason score <8)																
Social deprivation index																
Q1 (low deprivation)	256	195	1	Reference	1	Reference	1	Reference	388	284	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Q2	256	229	1.18	0.91-1.52	1.17	0.90-1.52	1.19	0.91-1.55	398	321	1.10	0.89-1.36	1.09	0.87-1.35	1.10	0.87-1.35
Q3	259	260	1.33	1.03-1.72	1.29	0.99-1.68	1.28	0.98-1.67	402	344	1.19	0.96-1.47	1.17	0.94-1.46	1.14	0.92-1.42
Q4	258	252	1.30	1.01-1.68	1.28	0.98-1.66	1.29	0.99-1.68	402	330	1.15	0.93-1.42	1.13	0.91-1.41	1.11	0.89-1.39
Q5 (high deprivation)	258	299	1.54	1.20-1.98	1.51	1.16-1.96	1.55	1.19-2.03	404	426	1.50	1.22-1.85	1.48	1.20-1.84	1.46	1.18-1.83
			<i>p-trend</i>		<i>0.0009</i>		<i>0.0023</i>				<i>0.0002</i>		<i>0.0006</i>		<i>0.0007</i>	
Census indicators																
% of the population aged 15 and over who are separated, divorced or widowed (10 % increase)	1,287	1,236	1.25	1.10-1.42	1.24	1.09-1.42	1.24	1.08-1.42	1,994	1,706	1.12	1.01-1.23	1.09	0.99-1.21	1.07	0.97-1.19
% of single-parent families (10 % increase)	1,287	1,236	1.08	1.00-1.17	1.06	0.98-1.16	1.06	0.97-1.16	1,994	1,706	1.06	1.00-1.13	1.05	0.98-1.13	1.05	0.98-1.13
% of the population aged 15 and over living alone (10 % increase)	1,287	1,236	1.11	1.03-1.21	1.12	1.03-1.21	1.14	1.00-1.24	1,994	1,706	1.16	1.09-1.23	1.16	1.08-1.23	1.15	1.08-1.41
HIGH-GRADE (Gleason score ≥ 8)																
Social deprivation index																
Q1 (low deprivation)	256	21	1	Reference	1	Reference	1	Reference	388	22	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Q2	256	20	0.95	0.50-1.79	0.88	0.46-1.67	0.85	0.44-1.62	398	37	1.63	0.94-2.83	1.49	0.86-2.60	1.50	0.86-2.63
Q3	259	21	0.98	0.52-1.85	0.89	0.47-1.69	0.84	0.44-1.60	402	45	1.99	1.17-2.38	1.71	1.00-2.93	1.66	0.97-2.86
Q4	258	25	1.17	0.64-2.15	1.04	0.56-1.92	0.96	0.52-1.80	402	46	1.87	1.10-3.19	1.51	0.88-2.61	1.48	0.86-2.57
Q5 (high deprivation)	258	52	2.47	1.44-4.22	1.95	1.12-3.40	1.84	1.04-3.27	404	75	3.16	1.92-5.18	2.46	1.47-4.10	2.35	1.40-3.95

Supplementary table 4 **Patterns of social deprivation between 1996 and recruitment and prostate cancer risk, overall and according to cancer aggressiveness and moving, among subjects who have been screened for prostate cancer within 2 years before the index date. PROtEuS, Montreal, Canada, 2005–2012**

	n Co	n Ca	Model 1		Model 2 ^a		Model 3 ^b	
			OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
SUBJECTS WHO DIDN'T MOVE								
OVERALL								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	393	344	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	95	123	1.57	1.16-2.12	1.54	1.13-2.10	1.52	1.11-2.08
Low-High	55	79	1.53	1.06-2.22	1.51	1.03-2.20	1.47	1.00-2.15
High-High	282	335	1.42	1.15-1.76	1.34	1.07-1.67	1.33	1.05-1.68
LOW-GRADE								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	393	279	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	95	102	1.61	1.17-2.22	1.57	1.13-2.18	1.55	0.97-2.48
Low-High	55	54	1.30	0.87-1.94	1.28	0.84-1.93	1.24	0.79-1.95
High-High	282	247	1.31	1.04-1.65	1.26	0.99-1.60	1.25	0.85-1.84
HIGH-GRADE								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	393	65	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	95	21	1.42	0.84-2.40	1.40	0.82-2.39	1.36	0.66-2.80
Low-High	55	25	2.52	1.47-4.32	2.45	1.42-4.22	2.42	1.13-5.18
High-High	282	86	1.86	1.30-2.65	1.62	1.12-2.34	1.56	0.85-2.83
SUBJECTS WHO MOVED								
OVERALL								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	91	82	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	66	83	1.25	0.81-1.94	1.27	0.81-1.97	1.28	0.81-2.02
Low-High	81	82	1.11	0.73-1.70	1.06	0.69-1.64	0.97	0.62-1.52
High-High	173	197	1.29	0.90-1.85	1.29	0.88-1.87	1.29	0.87-1.91
LOW-GRADE								
Social deprivation index patterns								
Low-Low	91	64	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	66	63	1.20	0.75-1.92	1.22	0.76-1.98	1.22	0.76-1.94
Low-High	81	68	1.19	0.76-1.87	1.14	0.72-1.81	1.03	0.66-1.63
High-High	173	151	1.27	0.86-1.87	1.28	0.86-1.92	1.31	0.89-1.93

HIGH-GRADE

Social deprivation index patterns

Low-Low	91	18	1	Reference	1	Reference	1	Reference
High-Low	66	19	1.37	0.67-2.81	1.33	0.64-2.74	1.41	0.69-2.90
Low-High	81	14	0.84	0.39-1.79	0.78	0.36-1.70	0.74	0.35-1.59
High-High	173	46	1.36	0.76-2.47	1.29	0.69-2.41	1.15	0.63-2.09

^aModel 2: adjusted for age, ancestry, family income at index date, highest level of education and neighborhood material deprivation

^bModel 3: Model 2 + adjusted for marital status, number of children, number of siblings, number of persons living with the subject two years before the index date

7.7 Analyses additionnelles

7.7.1 Interaction échelle additive

Nous avons évalué l'interaction potentielle entre la défavorisation sociale et les variables individuelles d'isolement social sur une échelle additive à travers le calcul du RERI (*Relative excess risk due to interaction*). Aucun effet d'interaction additif significatif n'a été observé pour la défavorisation du quartier, ni pour 1996, ni pour la période de recrutement, les intervalles de confiance à 95% comprenant la valeur 0 (données non présentées).

7.7.2 Équations d'estimation généralisées

Les Tableaux 7-1 et 7-2 présentent les résultats des analyses de type GEE pour l'association entre la défavorisation sociale du quartier en 1996 et autour du recrutement, les profils de défavorisation, et le risque de cancer de la prostate. Des résultats semblables à ceux obtenus en analyses principales (analyses logistiques classiques) ont été trouvés.

Tableau 7-1 Equations d'estimation généralisées - Associations entre la défavorisation sociale du quartier et le risque de cancer de la prostate en 1996 et autour du recrutement, globalement et par agressivité du cancer. PROtEUS, Montréal, Canada, 2005–2012

	1996						AU RECRUTEMENT (2006)											
			Modèle 1 Âge seulement		Modèle 2 ^a Entièrement ajusté		Modèle 3 ^b Entièrement ajusté + facteurs individuels d'isolement social				Modèle 1 Âge seulement		Modèle 2 ^a Entièrement ajusté		Modèle 3 ^b Entièrement ajusté + facteurs individuels d'isolement social			
	n Té.	n Cas	RC	IC 95%	RC	IC 95%	RC	IC 95%	RC	IC 95%	n Té.	n Cas	RC	IC 95%	RC	IC 95%	RC	IC 95%
GLOBAL																		
Indice de défavorisation sociale																		
Q1 (faible défavorisation)	256	216	1	Référence	1	Référence	1	Référence	386	303	1	Référence	1	Référence	1	Référence	1	Référence
Q2	256	249	1,16	0,90-1,49	1,14	0,88-1,48	1,15	0,89-1,49	383	351	1,14	0,92-1,41	1,12	0,90-1,38	1,11	0,90-1,38	1,11	0,90-1,38
Q3	255	277	1,30	1,01-1,68	1,25	0,97-1,62	1,23	0,95-1,60	384	374	1,25	1,01-1,54	1,21	0,97-1,50	1,18	0,95-1,46	1,18	0,95-1,46
Q4	255	274	1,29	1,00-1,66	1,26	0,97-1,62	1,26	0,97-1,63	388	362	1,21	0,98-1,49	1,16	0,93-1,44	1,14	0,91-1,41	1,14	0,91-1,41
Q5 (haute défavorisation)	256	350	1,64	1,29-2,10	1,58	1,22-2,04	1,61	1,24-2,08	382	480	1,64	1,34-2,01	1,57	1,27-1,94	1,54	1,24-1,92	1,54	1,24-1,92
<i>p-tendance</i>				<0,0001		0,0004		0,0004				<00001		<0,0001		0,0003		0,0003
Indicateurs de recensement																		
% de la population âgée de 15 ans et plus séparée, divorcée ou veuve (par augmentation de 10 %)	1279	1370	1,28	1,07-1,45	1,26	1,10-1,43	1,25	1,10-1,43	1988	1925	1,15	1,05-1,25	1,11	1,00-1,22	1,09	0,99-1,20	1,09	0,99-1,20
% de familles monoparentales (par augmentation de 10 %)	1277	1367	1,11	1,03-1,20	1,08	0,99-1,18	1,07	0,99-1,17	1982	1915	1,10	1,00-1,16	1,07	1,00-1,14	1,06	0,99-1,14	1,06	0,99-1,14
% de la population âgée de 15 ans et plus vivant seule (par augmentation de 10 %)	1278	1367	1,11	1,05-1,22	1,13	1,04-1,22	1,15	1,05-1,25	1982	1915	1,17	1,10-1,25	1,17	1,09-1,24	1,16	1,09-1,24	1,16	1,09-1,24
BAS-GRADE																		
Indice de défavorisation sociale																		
Q1 (faible défavorisation)	256	167	1	Reference	1	Reference	1	Reference	386	247	1	Reference	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Q2	256	200	1,19	0,91-1,57	1,20	0,91-1,58	1,21	0,91-1,60	383	281	1,11	0,89-1,40	1,11	0,87-1,39	1,11	0,88-1,40	1,11	0,88-1,40
Q3	259	219	1,32	1,01-1,73	1,28	0,97-1,69	1,26	0,95-1,67	384	281	1,15	0,92-1,45	1,14	0,91-1,43	1,12	0,89-1,40	1,12	0,89-1,40
Q4	258	220	1,32	1,01-1,73	1,31	0,99-1,72	1,32	1,00-1,74	388	284	1,17	0,93-1,47	1,15	0,91-1,45	1,14	0,90-1,44	1,14	0,90-1,44

Q5 (haute défavorisation)	258	265	1,61	1,24-2,10	1,60	1,22-2,11	1,67	1,26-2,21	382	350	1,49	1,19-1,85	1,47	1,17-1,84	1,46	1,16-1,85
<i>p-tendance</i>				0,0004		0,0008		0,0004				0,0007		0,0017		0,0029
Indicateurs de recensement																
% de la population âgée de 15 ans et plus séparée, divorcée ou veuve (par augmentation de 10 %)	1279	1066	1,27	1,11-1,45	1,27	1,11-1,46	1,28	1,11-1,47	1988	1487	1,13	1,03-1,25	1,11	1,01-1,23	1,10	0,99-1,22
% de familles monoparentales (par augmentation de 10 %)	1277	1064	1,10	1,01-1,19	1,09	0,99-1,19	1,09	0,99-1,19	1982	1480	1,04	0,98-1,11	1,04	0,97-1,12	1,04	0,96-1,12
% de la population âgée de 15 ans et plus vivant seule (par augmentation de 10 %)	1278	1064	1,10	1,03-1,22	1,13	1,04-1,23	1,16	1,06-1,27	1982	1480	1,16	1,09-1,24	1,16	1,08-1,24	1,16	1,08-1,25
HAUT-GRADE																
Indice de défavorisation sociale																
Q1 (faible défavorisation)	256	49	1	Reference	1	Reference	1	Reference	386	55	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Q2	256	49	1,00	0,65-1,54	0,93	0,60-1,44	0,92	0,59-1,43	383	70	1,27	0,86-1,85	1,17	0,79-1,71	1,16	0,79-1,72
Q3	259	62	1,25	0,83-1,89	1,13	0,74-1,72	1,12	0,73-1,72	384	93	1,67	1,16-2,40	1,48	1,02-2,14	1,41	0,97-2,06
Q4	258	55	1,11	0,73-1,70	0,99	0,64-1,52	0,93	0,60-1,46	388	77	1,36	0,94-1,98	1,18	0,81-1,74	1,13	0,77-1,67
Q5 (haute défavorisation)	258	85	1,73	1,17-2,56	1,44	0,99-2,20	1,39	0,94-2,08	382	129	2,32	1,65-3,27	1,99	1,37-2,80	1,83	1,25-2,60
<i>p-tendance</i>				0,0034		0,0546		0,0941				<0,0001		0,0004		0,0032
Indicateurs de recensement																
% de la population âgée de 15 ans et plus séparée, divorcée ou veuve (par augmentation de 10 %)	1279	301	1,27	1,04-1,55	1,17	0,94-1,44	1,14	0,92-1,42	1988	435	1,12	0,97-1,30	1,05	0,90-1,23	1,02	0,87-1,20
% de familles monoparentales (par augmentation de 10 %)	1277	300	1,16	1,02-1,31	1,07	0,93-1,22	1,05	0,91-1,21	1982	432	1,27	1,15-1,39	1,17	1,05-1,30	1,17	0,99-1,29
% de la population âgée de 15 ans et plus vivant seule (par augmentation de 10 %)	1278	300	1,16	1,03-1,31	1,11	0,98-1,27	1,08	0,94-1,24	1982	432	1,22	1,11-1,34	1,19	1,07-1,32	1,17	1,05-1,30

^aModèle 2 : ajusté en fonction de l'âge, de la descendance, du revenu familial à la date index, du niveau de scolarité le plus élevé et de la défavorisation matérielle du quartier

^bModèle 3 : Modèle 2 + ajusté sur l'état matrimonial, le nombre d'enfants, le nombre de frères et sœurs, le nombre de personnes vivant avec le sujet deux ans avant la date index

Tableau 7-2

Equations d'estimation généralisées - Profils de défavorisation social entre 1996 et le recrutement avec le risque de cancer de la prostate, globalement et par agressivité du cancer. PROtEUS, Montréal, Canada, 2005–2012

			Modèle 1		Modèle 2 ^a		Modèle 3 ^b	
	n Té.	n Cas	Âge seulement		Entièrement ajusté		Entièrement ajusté + facteurs individuels d'isolement social	
			RC	IC 95%	RC	IC 95%	RC	IC 95%
GLOBAL								
Profils de défavorisation sociale								
Faible-Faible	484	426	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Élevé-Faible	161	206	1.44	1.13-1.83	1.42	1.11-1.82	1.42	1.11-1.82
Faible-Élevé	136	161	1.28	0.99-1.67	1.24	0.94-1.61	1.21	0.90-1.51
Élevé-Élevé	455	532	1.37	1.14-1.64	1.32	1.09-1.60	1.32	1.09-1.60
BAS-GRADE								
Profils de défavorisation sociale								
Faible-Faible	484	343	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Élevé-Faible	161	165	1.42	1.10-1.84	1.42	1.11-1.82	1.39	1.06-1.81
Faible-Élevé	136	122	1.22	0.92-1.61	1.23	0.94-1.61	1.12	0.83-1.57
Élevé-Élevé	455	398	1.28	1.06-1.55	1.28	1.06-1.58	1.27	1.03-1.50
HIGH-GRADE								
Profils de défavorisation sociale								
Faible-Faible	484	83	1	Reference	1	Reference	1	Reference
Élevé-Faible	161	40	1.46	0.97-2.20	1.42	0.92-2.15	1.43	0.93-2.19
Faible-Élevé	136	39	1.57	1.03-2.40	1.45	0.94-2.23	1.40	0.91-2.18
Élevé-Élevé	455	132	1.70	1.26-2.30	1.52	1.09-2.04	1.41	1.03-1.90

^aModèle 2 : ajusté en fonction de l'âge, de la descendance, du revenu familial à la date index, du niveau de scolarité le plus élevé et de la défavorisation matérielle du quartier

^bModèle 3 : Modèle 2 + ajusté sur l'état matrimonial, le nombre d'enfants, le nombre de frères et sœurs, le nombre de personnes vivant avec le sujet deux ans avant la date index

8 QUATRIÈME ARTICLE : “A SCOPING REVIEW OF SOCIAL RELATIONSHIPS AND PROSTATE CANCER SCREENING”

Un examen de la portée sur les relations sociales et le dépistage du cancer de la prostate

Auteurs :

Charlotte Salmon¹, Marie-Élise Parent^{1,2}, Amélie Quesnel-Vallée^{3,4}, Tracie A. Barnett^{1,5,6}

¹Epidemiology and Biostatistics Unit, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut national de la recherche scientifique, University of Quebec, Laval, QC, Canada

²Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, University of Montreal, Montréal, QC, Canada

³Department of Sociology, Faculty of Arts, McGill University, Montréal, QC, Canada

⁴Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, Faculty of Medicine and Health Sciences, McGill University, Montréal, QC, Canada

⁵Department of Family Medicine, McGill University, Montréal, QC, Canada

⁶Sainte-Justine Research Centre, University of Montreal, Montréal, QC, Canada

Titre de la revue :

Preventive Medicine (facteur d'impact 2022 : 4.64)

Publié en janvier 2022

<https://doi.org/10.1016/j.vpmed.2021.106892>

Contribution des auteurs :

Charlotte Salmon a conceptualisé l'étude, sélectionné les articles inclus dans la revue, extrait les données et rédigé le manuscrit. Tracie A. Barnett a contribué à la conceptualisation de l'étude, participé à la sélection des articles et révisé le manuscrit. Marie-Elise Parent et Amélie Quesnel-Vallée ont fourni une révision critique et d'importantes contributions intellectuelles au manuscrit.

8.1 Abstract

According to current US recommendations, the choice to undergo screening for prostate cancer should be an individual one, after considering with a clinician the balance of harms and benefits, and the values and preferences in the decision. Social relationships may influence such a decision.

The purpose of this scoping review was to map the evidence on the association between social relationships and prostate cancer screening in the epidemiological literature and to highlight gaps in knowledge.

We performed a systematic search of all relevant articles published up to February 1st 2021. We used variations in search terms related to prostate cancer screening, as well as indicators of social relationships.

From the 908 records identified, 19 studies, published in 2007-2020, were included. The most common indicator of social relationships was marital status. Overall, married men or men with a partner had a higher screening uptake. Church attendance, based on studies conducted in the United states, was also associated with screening. We found little evidence linking screening with parenthood status or perceived social support.

The overall evidence points to a potentially causal association between social relationships and men's decision to undergo prostate cancer screening. More research is needed on the underlying mechanisms and on the potential barriers and facilitators for screening.

Keywords: Social relationships; Prostate cancer; Screening; PSA; DRE; Scoping review

8.2 Introduction

Prostate cancer is the second most commonly diagnosed solid cancer among males in the world, behind lung cancer, and the sixth leading cause of cancer death in this population (International Agency for Research on Cancer, 2018a). There is a striking 25-fold gradient in the yearly age-standardized incidence of prostate cancer worldwide, which has been attributed, in part, to differential detection practices and screening availability (Taitt, 2018). Geographic disparities in prostate cancer rates can be observed at the international, national and local levels (Klassen & Platz, 2006).

For more than 30 years, the prostate specific antigen (PSA) test, sometimes complemented with a digital rectal examination (DRE), has been the leading prostate cancer screening tool worldwide (Charatan, 1994). Based on conflicting results from large international trials measuring the impact of screening on prostate cancer mortality (Andriole *et al.*, 2012; Schroder *et al.*, 2014), screening has been the object of vigorous debate and guidelines have evolved considerably. Justifiable concerns have been raised with respect to the cost-effectiveness of screening for prostate cancer as well as the potential for harm related to its over-diagnosis and treatment (Welch & Black, 2010).

First introduced in the early 1990s and recommended for all, testing for PSA was discouraged in men over 75 by the US Task Force on Preventive Services in 2008 (Force, 2008), and in 2012 this group recommended against screening for PSA in asymptomatic men of all ages (Moyer, 2012). In 2018, a European group of experts (Heijnsdijk *et al.*, 2018) judged that screening targeted to men 55-59 years was of overall benefit against mortality and the US Preventive Services Task Force (U. S. Preventive Services Task Force *et al.*, 2018) concluded that screening offers a small potential benefit for reducing the chance of death from prostate cancer in some men. For those aged 55 to 69 years, the decision to undergo periodic PSA-based screening for prostate cancer was judged to be an individual one, which should include a discussion of the potential benefits and harms of screening with a clinician, taking into account factors such as family history, race/ethnicity and comorbidities, as well as and the patient's values and preferences in the decision.

The mechanisms that influence an individual's decision to undergo prostate cancer screening are not well understood. Putative determinants of screening include age, ethnicity, education and socio-economic status (Burns *et al.*, 2012; Sammon *et al.*, 2016; Trinh *et al.*, 2016). Social relationships also very likely play a significant role in men's decision-making processes. Defined as connections with personal meaning that

exist between people (August & Rook, 2013), social relationships can be characterized by the quantity and structure of relationships (e.g., type of relationships, frequency of contacts), as well as their quality (e.g., perceived social support) (Stafford *et al.*, 2018; Umberson *et al.*, 2010). Social relationships may influence engagement in preventive health care through provision of health information, increased awareness about the benefits and harms of early detection, instrumental support (e.g., by assisting a person with arrangements to access medical care) and emotional support (potentially reducing stress and anxiety associated with screenings) (Stafford *et al.*, 2018; Umberson & Montez, 2010).

The purpose of this scoping review was to provide an overview of the current state of knowledge on the association between social relationships and prostate cancer screening. More precisely, we sought to understand what indicators of social relationships influence men's decision to undergo prostate cancer screening and to identify gaps in the literature in this area. Our review addresses the following research questions: How are social relationships conceptualised and measured in studies focusing on prostate cancer screening? What is known from the literature about the association between indicators of social relationships and prostate cancer screening and what remains to be explored?

8.3 Methods

8.3.1 Study design

We conducted a scoping review in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) guidelines (Tricco *et al.*, 2018). A scoping review allows for a much broader review than do either systematic reviews or a meta-analysis. It aims to map out evidence on a complex topic that has not been extensively reviewed previously, delineating the main concepts and gaps in the literature (Pham *et al.*, 2014).

8.3.2 Search strategy

A systematic literature search was conducted to identify epidemiological studies investigating the association between indicators of social relationships and prostate cancer screening, published up to February 1st 2021. Articles were retrieved from PubMed, Cochrane central register, Scopus, and Web of science. We did not apply restrictions to language or year of publication. The search terms used in the databases are presented in Table 8-1. Briefly, we included all relevant keywords related to prostate cancer,

screening (DRE and/or PSA), and social relationships. The complete electronic search strategy for each database is included in Supplementary Table 1. We also conducted a manual search of reference lists of included articles, as well as a scan of all review papers to identify additional studies.

Table 8-1 Search terms

Terms related to prostate cancer	Terms related to screening	Terms related to social relationships
Prostate cancer	Screening	Social relationships
Prostatic neoplasms	Detection	Social connectedness
Prostate neoplasm	Testing	Social ties
	PSA	Social network
	Prostate specific antigen	Social networks
	DRE	Social networking
	Digital rectal examination	Social context
	Digital rectal exam	Social determinant
		Social determinants
		Social environment
		Social contact
		Social support
		Emotional support
		Family support
		Social isolation
		Social deprivation
		Loneliness
		Marital status
		Married
		Marriage
		Friends
		Family ties
		Cohabitation status
		Civil partnership
		Civil partnerships

8.3.3 Eligibility

To be eligible for inclusion in this scoping review, epidemiological studies had to have tested an association between at least one indicator of social relationships (exposure) and prostate cancer screening test e.g., PSA and/or DRE (outcome). Studies conducted in all age groups and in populations of all ethnicities were eligible. Commentaries, review papers, qualitative studies and studies pertaining to cancer screening other than prostate cancer or those that did not consider social relationship factors in relation to prostate cancer screening were excluded.

8.3.4 Selection of articles

The selection of articles was performed by two authors (C.S. and T.B.). Titles were initially screened to eliminate irrelevant articles. Abstracts were then reviewed to confirm eligibility, and selected articles were processed for full-text review. The search also included studies cited in relevant articles.

Overall, 908 studies were identified from the Pubmed, Scopus, Cochrane and Web of Science databases (Figure 8-1). After removing duplicates, 517 remained. Of these, 479 studies were excluded based on screening of the title and 15 based on the abstract. After a full-text review of 23 potentially relevant articles, 4 were excluded, three of them because the exposure and/or the outcome were ineligible and one because the authors did not assess prostate cancer screening in relation to social relationships. Studies excluded based on the full-text review are detailed in Supplementary Table 2. Overall, 19 were retained for review.

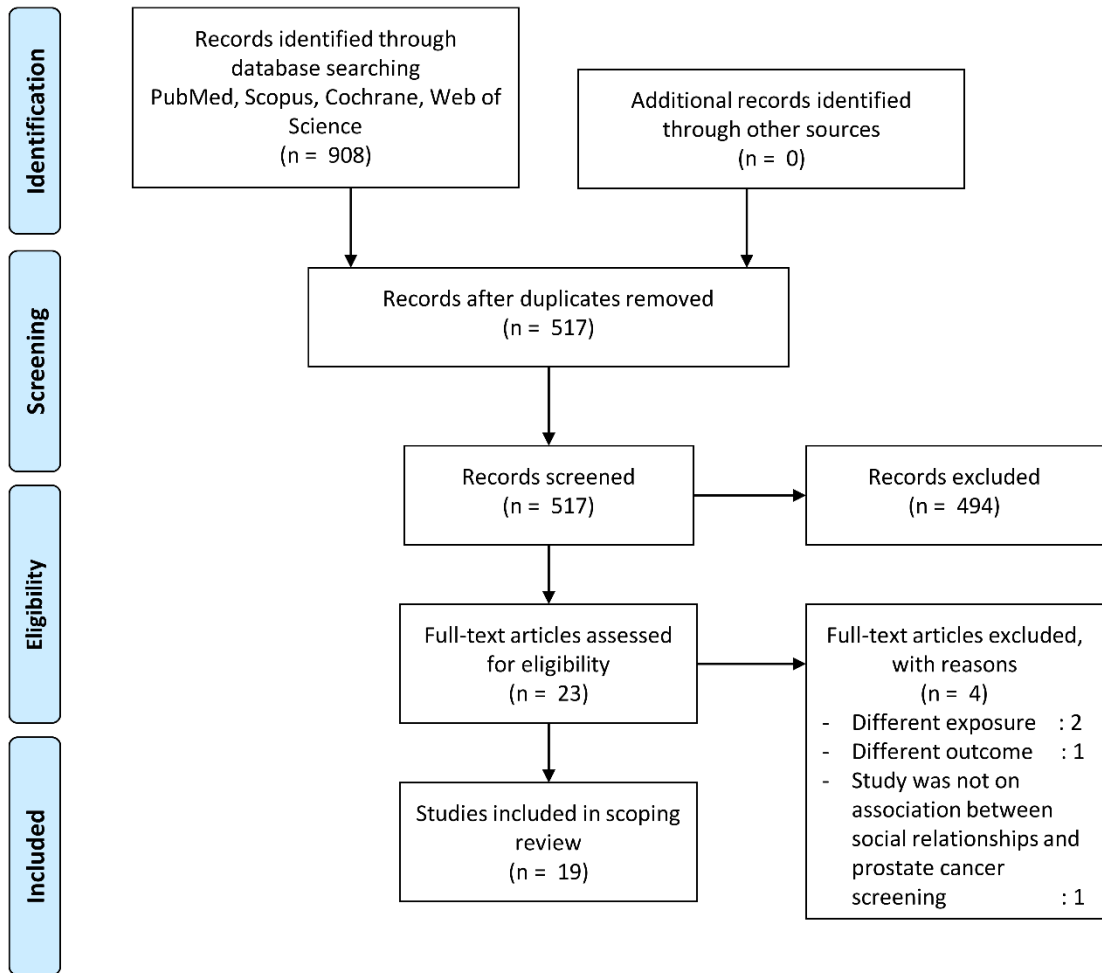


Figure 8-1 Flow diagram of the study selection process, based on the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) guidelines

8.3.5 Data extraction

One author (C.S.) extracted the data from each eligible study and tabulated them using a data charting form approved by all co-authors. When available, the following information was extracted: first author, year of publication, country, study design, objective, population size (N), population, measurement of social relationships, outcome, confounding factors and results (adjusted measures of association if applicable, crude otherwise).

8.4 Results

8.4.1 Study characteristics

Table 8-2 describes the characteristics of the 19 studies included for review. Of these, 18 were published in English (Burns *et al.*, 2012; Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; Dong & Liu, 2017; Han *et al.*, 2019; Hararah *et al.*, 2011; Keating *et al.*, 2011; Lehto *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2010; McFall & Davila, 2008; Meiser *et al.*, 2007; Meneghini *et al.*, 2020; Praisner *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2008; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b; Sammon *et al.*, 2016; Tourville & Nguyen, 2013), and one in Portuguese (Santiago *et al.*, 2013). All studies were published between 2007 and 2020. Fifteen were cross-sectional (Burns *et al.*, 2012; Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; Hararah *et al.*, 2011; Lehto *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2010; Meiser *et al.*, 2007; Meneghini *et al.*, 2020; Praisner *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2008; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b; Sammon *et al.*, 2016; Santiago *et al.*, 2013; Tourville & Nguyen, 2013) and four were cohort (Dong & Liu, 2017; Han *et al.*, 2019; Keating *et al.*, 2011; McFall & Davila, 2008) observational studies. No study was conducted on the African or Asian continent. The majority (N=14) were conducted in the United States (Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; Dong & Liu, 2017; Han *et al.*, 2019; Hararah *et al.*, 2011; Keating *et al.*, 2011; Lehto *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2010; McFall & Davila, 2008; Ross *et al.*, 2008; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b; Sammon *et al.*, 2016; Tourville & Nguyen, 2013), two were conducted in Brazil (Meneghini *et al.*, 2020; Santiago *et al.*, 2013), one took place across the 27 European countries (Burns *et al.*, 2012) and one was conducted in each of Australia (Meiser *et al.*, 2007) and Poland (Praisner *et al.*, 2016). The mean number of participants over the 19 studies was 25,928, with a minimum of 60 individuals for the study conducted by Lehto *et al.* (Lehto *et al.*, 2010), and a maximum of 229,574 for that of Ross *et al.* (Ross *et al.*, 2009b). Four studies were conducted exclusively in an African-American population (Dickey

et al., 2016a; Hararah *et al.*, 2011; Lehto *et al.*, 2010; Ross *et al.*, 2009a), and one in a population of Chinese descendants (Dong & Liu, 2017).

Table 8-2 **Characteristics of the 19 studies included in the scoping review**

First author, year	Country	Study period	Study design	Objective	N	Population	Measurement of social relationships	Outcome	Confounding factors	Results
Meiser, 2007	Australia	2001	Cross-sectional	Assess the role of partners and sociodemographic, psychological factors in influencing prostate cancer screening uptake among men with a family history of prostate cancer	280 men 174 partners	Men of all age with no prior diagnosis of prostate cancer, having two or more relatives with prostate cancer or one relative diagnosed with prostate cancer before the age of 55	- Relationship status (Unpartnered, Partnered with low involvement, Partnered with high involvement) - Has sons (Yes, No)	- PSA - DRE	- For PSA outcome = No. of 1st- and 2nd-degree relatives, Age, Recruitment source - For DRE outcome = Age, Perceived prostate cancer risk	Odds of PSA screening was higher in men whose partners were highly involved compared to unpartnered men (OR = 3.41; 95%CI = 1.12-10.44). Odds of DRE was higher in men with sons compared to men without sons (OR = 2.06; 95%CI = 1.06-3.97).
McFall, 2008	USA	1994-2000	Cohort	Assess the association between social ties and cancer screening in elderly	1,573	Men ≥70 years, mainly non-Hispanic Whites	- Marital status (Married, Not Married), - Interaction with friends, relatives or children (None, Phone or personal, Phone and personal) - Attendance of church services (Does not attend, Attends)	Prostate examinations	Age, Race, Education, Family income, Physical limitations (Nagi), Self-rated health	Married men had higher odds of having prostate exam compared to those not married (OR = 1.50; 95%CI =1.06-2.13). Men who attended church services had higher odds compared to those who did not attend (OR = 1.60; 95%CI = 1.20-2.15). No association for interaction with friends, relatives or children.

Ross, 2008	USA	2005	Cross-sectional	Assess the influence of demographic, socioeconomic and healthcare characteristics on PSA screening use	7,669	Men 40-49 and 50-79 years, mainly non-Hispanic Whites	- Marital Status (Married or living with partner, Divorced or separated, Widowed, Never married)	PSA	Age, Race or ethnicity, Region, Length of U.S. residence, Education, Poverty threshold, Health insurance, Usual source of medical care, Physician visit in the past year	Use of PSA test was highest in married men (for men aged 40 to 49: 17.3%; 95%CI = 15.5-19.3 and for men aged 50 to 79: 51.9%; 95%CI = 49.9-53.9) and lowest in those never married (for men aged 40 to 49: 10.5%; 95%CI = 7.6-14.5 and for men aged 50 to 79 : 32.1%; 95%CI = 27.0-37.6)
Ross, 2009	USA	2002-2006	Cross-sectional	Examine the use of PSA and DRE and associations with sociodemographic factors among African-American men	14,190	Men ≥ 40 years, African-Americans	- Marital Status (Married/unmarried couple, Divorced/separated, Widowed, Never married)	- PSA - DRE - PSA and DRE combined	Year of interview, Age category, Education, Self-reported general health, Body mass index, Health insurance coverage, Personal healthcare provider	Never married men had lower odds of having had all 3 outcomes compared to married or unmarried men. Divorced/separated men has lower odds of having recent PSA (OR = 0.81; 95%CI =0.69-0.95) or PSA and DRE combined (OR = 0.84; 95%CI =0.72-0.98). No association for widowed men.
Ross, 2009	USA	2002-2006	Cross-sectional	Examine the use of PSA and DRE separately and combined, and associations with sociodemographic and lifestyle characteristics	229,574	Men ≥ 40 years	- Marital Status (Married, Divorced/separated, Widowed, Never married)	- PSA - DRE - PSA and DRE combined	Year of interview, Age, Ethnicity, Education, Employment status, Income, General health, Body mass index, Health insurance coverage,	Never married men had lower risk of having had all 3 outcomes, compared to married men. Widowed men had lower odds of having PSA and DRE combined

									Personal healthcare provider	(OR = 0.76; 95%CI =0.69-0.84). Divorced/separated men had lower odds of having PSA (OR = 0.81; 95%CI =0.74-0.89) and PSA/DRE combined (OR = 0.84; 95%CI =0.78-0.90).
Lehto, 2010	USA	2010	Cross-sectional	Assess how social ecological factors influence prostate cancer screening behaviors in African-American men	60	Men 38-79 years, African-Americans	- Marital Status (Married, Not married)	PSA	Age, Health behaviors, Health values, Insurance	No association between marital status and PSA screening (OR = 0.88; 95%CI =0.20-6.50)
Li, 2010	USA	2006	Cross-sectional	Describe the use of PSA testing and assess associations with sociodemographic , psychological and behavioral factors	9,033	Men ≥ 76 years	- Marital Status (Married/living with a partner, Divorced/widowed/ separated, Never married)	PSA	Age, Race, Education, Health insurance, Concern about medical cost, Routine checkup, Veteran status, Smoking status, Emotional support, Life satisfaction, Diabetes, Heart attack, Coronary heart disease, Stroke	Men who were divorced, widowed, or separated had lower odds of having PSA tests than men who were married or living with partner (OR = 0.71; 95%CI =0.60-0.84).
Hararah, 2011	USA	2006-2010	Cross-sectional	Assess associations between socioeconomic status and PSA testing among	485	Men 65-75 years, African-Americans	- Marital status (Married/ lived with partner, Single/ separated/divorced)	PSA	Income, Education, Measures of health care access, Patient-provider communication variables, Measures	Married men or men living with a partner had higher odds of screening in the past year compared to single/separated/divorc

				African-American men					of fatalism about cancer	ed men (OR = 1.94; 95%CI =1.28-2.94).
Keating , 2011	USA	1997-1999	Cohort	Assess whether screening for cancer is influenced by the screening behaviors of alters (siblings, friends, spouse, and coworkers)	1,217	Men 51-70 years	- Alters use of screening - Number of alters (siblings, friends, spouse, and coworkers) - Number of children - Marital status	PSA	Age, Education, Employment status, Physical activity level, Smoking status, Self-reported health status, Coronary heart disease, Diabetes, Chronic obstructive pulmonary disease, Survey wave	Married men had higher odds of PSA screening (OR = 1.73; 95%CI = 1.29-2.31) than others. No association with alters use of screening, number of alters or number of children.
Burns, 2012	European countries	2006	Cross-sectional	Examine variations in uptake of PSA screening across European countries and determine the role of individual characteristics in this variation	6,986	Men ≥ 40 years	- Marital status (Married, Single/divorced/widowed)	PSA	Age, Region, Health indicator, Age finished schooling, Socio-economic groupings, Country variables	Married men had a 26% increase in odds of having a PSA test than those who are not married (OR = 1.26, Standard error = 0.14).
Santiago, 2013	Brazil	2006	Cross-sectional	Estimate the prevalence of screening tests for prostate cancer and the associated factors	2,825	Men ≥ 60 years, participants in the vaccination influenza campaign in 2006	- Marital status (Single/divorced, Widowed, Married/partner)	- PSA - DRE	Family history of prostate cancer, Type of health service, Use of regular medication, Education	Men who were married, with partner or widowed had a higher DRE uptake than single/divorced men (PR = 1.17; 95%CI = 1.06-1.22). Men who were married or with partner had also a higher PSA uptake (PR = 1.26; 95%CI =1.14-1.40), but the

										association did not persist after adjustment.
Tourville, 2013	USA	2010	Cross-sectional	Examine national practice patterns in DRE use and determine disparities according to demographic and socioeconomic characteristics	110,661	Men ≥ 40 years	- Marital status (Married, Divorced, Widowed, Separated, Never married, Member of a unmarried couple)	DRE	Age, Race, Education, Household income, BMI Category, General health, Covered by health insurance	Divorced men (OR = 0.89; 95% CI = 0.83-0.96) and widowed men (OR = 0.89; 95% CI = 0.82-0.98) were less likely to have a DRE compared to married men. No association emerged for separated, never married men and members of an unmarried couple.
Dickey, 2016	USA	2007-2008	Cross-sectional	Examine intrapersonal and community factors association with prostate cancer screening	377	Men ≥ 40 years, African-Americans	- Marital status (Married, Not married) - Church attendance yearly (in days, continuous)	- PSA (accepted a PSA test during the study) - DRE	Age, Education, Income, Perceived health status, Access to health care facility	Increase in church attendance was associated with increased PSA uptake (OR = 1.009; 95% CI = 1.001-1.017). No association with marital status. For DRE, no association, neither with marital status, nor with church attendance.
Dickey, 2016	USA	2007-2008	Cross-sectional	Examine social support, demographic and community factors association with DRE or PSA in	1,348	Men ≥ 40 years, African-Americans and Whites	- Marital status (Married, Not married) - Church attendance yearly (in days, continuous)	- PSA (accepted a PSA test during the study)	Age, Education, Income, Perceived health status, Access to health care	Marriage was associated with increase PSA testing in African-American men (OR = 2.528; 95% CI = 1.141-5.602). Church attendance was

				African-American and White men			- Social support (Spouse gives most support, Family gives most support, Church member gives most)	- DRE (ever had)		associated with DRE only among White men (OR = 1.006; 95% CI = 1.001-1.011). No association between social support and DRE or PSA.
Prajsner, 2016	Poland	2007-2012	Cross-sectional	Identify factors related to PSA screening and estimate the size of the population at risk of prostate cancer, associated with PSA non-testing	2,567	Men ≥ 65 years	- Marital status (Married, Unmarried)	PSA	Education level, Type of work, Personal income, smoking, Alcohol consumption, Disability	Married men had higher odds of having PSA tests (OR = 1.24; 95% CI = 1.01-1.53) compared to unmarried.
Sammon, 2016	USA	2012	Cross-sectional	Assess prevalence of PSA screening and association between race and sociodemographic characteristics related to screening behavior	122,309	Men 40-99 years, Non-Hispanic Whites and Blacks	- Marital status (Never married, Married, Divorced/separated/widowed)	PSA	Age, Educational level, Income, Residence location, Health insurance, Access to regular Health-Care provider, Health care provider recommendation for PSA screening	Compared to never married, being married was associated with higher odds of screening in non-Hispanic White men (OR = 1.16; 95% CI = 1.04-1.29). No association among Black men.
Dong, 2017	USA	2011-2013	Cohort	Assess association between sources of social support and cancer screening utilization among Chinese older adults in Chicago area	3,157	Men ≥ 60 years, Chinese	- Overall social support (i.e., frequency of receipt of support) - Social support from spouse,	PSA	Age, Education, Income, Language preference, Length of residence in the United States, Length of residence in the community, Medical comorbidities	No association between social support, marital status, number of children and prostate cancer screening

							Social support from family members, Social support from friends - Marital status (Not currently married, Married) - Number of children			
Han, 2019	USA	2010-2012	Cohort	Examine perceived social support and preventive healthcare behaviors among couples	3,804	Men > 51 years and their spouses	- Social support from spouse, Social support from friends - Marital status (Married, Nonmarital cohabitation) - Has any children (Has at least one child, No child)	Prostate examinations	Age, Ethnicity, Household net worth, Education, Health insurance coverage, Number of chronic health conditions	Prostate cancer screening was associated with social support from friends (OR = 1.16; 95% CI = 1.01-1.34), and with wives' perceptions of social support from spouse (OR = 1.37; 95% CI = 1.13-1.66) and friends (OR = 1.16; 95% CI = 1.02-1.33).
Meneghini, 2020	Brazil	2016	Cross-sectional	Investigate the prevalence and factors associated with prostate examination	281	Men ≥ 45 years, living in the urban area of Rio Grande	- Marital status (Single, Married/Widowed/Separated or divorced)	Prostate examinations	Age, Skin color, Schooling, Economic status, Leisure-time physical activity, Smoking habits, Excessive alcohol consumption, Overweight, Health insurance, Visit to a doctor during the preceding year, Hypertension, Diabetes	Married, widowed or separated/divorced men had higher PSA or DRE uptake than single men (PR = 1.38; 95%CI =1.09-1.74).

CI, Confidence Interval ; DRE, Digital rectal examination ; OR, Odds Ratio ; PR, Prevalence Ratio ; PSA, Prostate specific antigen

Social relationships were characterized using multiple measures, most frequently marital or relationship status (Burns *et al.*, 2012; Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; Dong & Liu, 2017; Han *et al.*, 2019; Hararah *et al.*, 2011; Keating *et al.*, 2011; Lehto *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2010; McFall & Davila, 2008; Meiser *et al.*, 2007; Meneghini *et al.*, 2020; Praisner *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2008; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b; Sammon *et al.*, 2016; Santiago *et al.*, 2013; Tourville & Nguyen, 2013), followed by parenthood status (number of children (Dong & Liu, 2017; Han *et al.*, 2019; Keating *et al.*, 2011) or having a son (Meiser *et al.*, 2007)), and church attendance (Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; McFall & Davila, 2008). Perceived social support from spouse, family, friends (Dickey *et al.*, 2016b; Dong & Liu, 2017; Han *et al.*, 2019) and fellow church goers was investigated (Dickey *et al.*, 2016b; Dong & Liu, 2017; Han *et al.*, 2019). One study examined the engagement in screening by any person linked to the subjects (siblings, friends and coworkers) (Keating *et al.*, 2011). Another investigated the sociability index, measured by the frequency of contacts with friends, neighbors, and relatives in the prior two weeks (McFall & Davila, 2008). Concerning the outcome of interest, 15 assessed PSA screening (Burns *et al.*, 2012; Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; Dong & Liu, 2017; Hararah *et al.*, 2011; Keating *et al.*, 2011; Lehto *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2010; Meiser *et al.*, 2007; Praisner *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2008; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b; Sammon *et al.*, 2016; Santiago *et al.*, 2013), 7 reported on DRE (Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; Meiser *et al.*, 2007; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b; Santiago *et al.*, 2013; Tourville & Nguyen, 2013), and 5 evaluated DRE and PSA combined, without specifying which one was investigated (Han *et al.*, 2019; McFall & Davila, 2008; Meneghini *et al.*, 2020; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b).

8.4.2 Social relationships and prostate cancer screening

Structural and quantitative aspects of social relationship

Marital status. Of the 19 selected studies, nine examined marital status in relation to PSA only (Burns *et al.*, 2012; Dong & Liu, 2017; Hararah *et al.*, 2011; Keating *et al.*, 2011; Lehto *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2010; Praisner *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2008; Sammon *et al.*, 2016), one addressed DRE only (Tourville & Nguyen, 2013), 6 assessed PSA and DRE separately (Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; Meiser *et al.*, 2007; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b; Santiago *et al.*, 2013) and 5 PSA and DRE combined (Han *et al.*, 2019; McFall & Davila, 2008; Meneghini *et al.*, 2020; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b) (Table 8-2). Overall, being married was associated with a higher uptake of prostate cancer screening, but associations diverged across ethnic and racial groups. Dickey *et al.* observed that African-American men who were married had

higher odds of PSA screening compared to non-married men (Odds ratio (OR) = 2.53; 95% CI = 1.14-5.60), while no association emerged for White men (OR = 1.46; 95% CI = 0.73-2.93) (Dickey *et al.*, 2016b). In contrast, in the study by Sammon *et al.*, the odd of PSA screening was higher in married versus never married White men (OR = 1.16; 95% CI = 1.04-1.29), while no association was observed for Black men (Sammon *et al.*, 2016). In another study, no association was observed in the Chinese population (OR = 1.23; 95% CI = 0.79-1.91) (Dong & Liu, 2017).

Findings from the Meiser *et al.* study suggest that indirect factors, such as partner involvement in men's screening, may play a mediating role in the association between marital status and prostate cancer screening (Meiser *et al.*, 2007). Partners' involvement was measured using a score combining items on scheduling, follow through and decision-making about screening. In this study, men whose partners were highly involved had higher odds of having PSA screening, compared to men without partners (OR = 3.41; 95%CI = 1.12-10.44). On the other hand, no association emerged for those with partners with low involvement compared to unpartnered men.

Parenthood status. Having children was investigated in four studies (Dong & Liu, 2017; Han *et al.*, 2019; Keating *et al.*, 2011; Meiser *et al.*, 2007), with outcomes including PSA (Dong & Liu, 2017; Keating *et al.*, 2011), DRE (Meiser *et al.*, 2007) and prostate examinations overall (Han *et al.*, 2019) (Table 8-2). In the studies by Keating *et al.* (Keating *et al.*, 2011) and Dong *et al.* (Dong & Liu, 2017), the number of children, modelled as a continuous variable, was not associated with PSA screening. These results are in line with those from the study conducted by Han *et al.* who reported that having at least one child did not meaningfully increase the odds of having prostate examinations (OR = 1.41; 95% CI = 0.87-2.27) (Han *et al.*, 2019). Only one study measured the effect of having a son (Meiser *et al.*, 2007); the probability of having DRE was higher in men with sons than in those without sons (OR = 2.06; 95%CI = 1.06-3.97). Conversely, no significant association was reported by the authors between having a son and PSA testing.

Church attendance. Three studies, all conducted in the United States, assessed the association between church attendance and prostate cancer screening (Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; McFall & Davila, 2008) (Table 8-2). In the study by McFall *et al.*, men who attended church service had a 60% increase in odds of having a PSA test (95%CI = 1.20-2.15) (McFall & Davila, 2008). Similarly, an increase in the monthly church attendance or religious services among African-American men was associated with an increased in PSA uptake (Dickey *et al.*), but the association was weak (OR for an increase of once a month = 1.009; 95% CI = 1.001-1.017) (Dickey *et al.*, 2016a). Church attendance was also associated with

DRE, but only among White men (OR for an increase of once a month = 1.006; 95% CI = 1.001-1.011) (Dickey *et al.*, 2016b).

Others. Other indicators of social relationships included the use of screening among alters (Keating *et al.*, 2011) (siblings, friends and colleagues), the number of alters (Keating *et al.*, 2011) and sociability (McFall & Davila, 2008) (Table 8-2). The latter was measured by asking the frequency of interactions with friends, relatives or children (phone and/or personal) in the two weeks preceding the study. These measures (which were all investigated in a single study) were not found to be related to prostate cancer screening.

Qualitative aspects of social relationships

Social support. Social support was evaluated in three studies (Dickey *et al.*, 2016b; Dong & Liu, 2017; Han *et al.*, 2019) (Table 8-2). In the first, Dong *et al.* captured received social support, a type of support that refers to the amount (quantity and quality) of support actually received by the subject. In this study, received social support was assessed by asking the frequency of receipt of support from the spouse, family members, and friends (Dong & Liu, 2017). No association between received social support and having a PSA test was observed.

In the second study, Han *et al.* captured perceived social support, which can be defined as the availability and adequacy of social support received by the individual compared to those that are desired. Perceived social support was evaluated by combining three questions: (1) how much did the spouse/friends understand the way the subject felt about things; (2) how much the subject could rely on their spouse/friends if he had a problem; and (3) how much the subject could open up to their spouse/friends if he needed to talk about his worries (Han *et al.*, 2019). They reported that perceived social support from friends was associated with increased prostate cancer screening (OR = 1.16; 95% CI = 1.01-1.34). Moreover, a partner effect of perceived social support was observed: wives' perceptions of social support from spouse (OR = 1.37; 95% CI = 1.13-1.66) and friends (OR = 1.16; 95% CI = 1.02-1.33) was associated with prostate cancer screening. In the study by Dickey *et al.*, perceived social support was measured by asking whether subjects perceived emotional support by the spouse, family members, church members or others (Dickey *et al.*, 2016b). Emotional support is a type of social support in which the beneficiary receives an emotional assistance, a sense of caring, empathy and feels reassured. No association was observed between perceived emotional support from any of these sources and receiving either a PSA test or DRE, either in African-American or White men.

8.5 Discussion

This scoping review sought to examine the existing epidemiological literature on the association between social relationships and prostate cancer screening, and identify knowledge gaps. A total of 19 studies were included, which examined a broad range of social relationship indicators, including marital status, parenthood status, church attendance, as well as social support, sociability and alter screening behaviour.

8.5.1 Main findings

Results from this review suggest that the social environment may play an important role in men's decision to undergo prostate cancer screening. The main indicator of social relationships that was assessed across studies was marital status. In most instances, married men or men with a partner had higher uptake of prostate cancer screening, including PSA screening and DRE. Church attendance was also associated with prostate cancer screening. It should be noted that all of the studies investigating church attendance were conducted in the United States. In contrast, parenthood status was inconsistently associated with prostate cancer screening. While the studies investigating the relation between the number of children and prostate cancer showed no association, in one study, having a son increased the probability of having a DRE, suggesting that the sex of offspring may play a role on the association. Of the three studies assessing social support, only one observed an association with prostate cancer screening. Results showed that the perceived social support of a partner may have consequences on men's prostate cancer screening behavior, in addition to the influence of men's own perceived social support. Conversely, no association was found for alters' use of screening or interaction with relatives, albeit only one study investigated these factors.

8.5.2 Literature

Overall, these findings are consistent with previous studies that investigated the relationship between social relationships and preventive health care services, including cancer screenings at sites other than the prostate. Marriage has been associated with increased participation in Pap test screening (Moretto *et al.*, 2012), colorectal cancer screening (El-Haddad *et al.*, 2015), and breast cancer screening (Hanske *et al.*, 2016; Nuche-Berenguer & Sakellariou, 2019). Moreover, in 2015, a cohort study conducted in Sweden reported that family composition and social support were associated with mammography screening. In particular, unmarried women, who had no children, a low social anchor and low instrumental support

were at higher risk for not attending mammography screening (Manjer *et al.*, 2015). Low social support, measured as having no partner, low perceived social support and not being part of a volunteer group, were also observed to be associated with lower participation in mammography screening among Canadian women (Maxwell *et al.*, 1997). Conversely, a high social network score, an index that integrates data from six indicators (number of confidants, close friends, close relatives, frequency of contact with these friends or relatives, church membership and church attendance) was positively associated with the use of mammography and occult blood stool examination used for colon cancer screening among African-Americans (Kang & Bloom, 1993). In other studies, social network size was related to bowel cancer screening (Stafford *et al.*, 2018), and receiving a Pap test (Suarez *et al.*, 1994). Moreover, religious service attendance was also been found to be associated with colorectal, breast, and cervical cancer screening (Leyva *et al.*, 2015).

8.5.3 Mechanisms

Previous observations point out to a potential causal association between social relationships and prostate cancer screening, which could operate through several mechanisms. Findings from studies under review suggest notably that perceived social support from close personal relationships may play a role in men's choice to screen for prostate cancer through three aspects: informational, instrumental and emotional support. Social relationships could facilitate access to information and awareness about screenings. Having a large social network increases the likelihood of being exposed to people who have previously participated in preventive health services, who could encourage the person to do so and who are aware of the advantages and disadvantages of participating in early detection (Stafford *et al.*, 2018). Moreover, larger networks could increase the likelihood of being exposed to people who have already had the disease, who have already been tested and who may point out symptoms that require medical attention. Family influence may be particularly important in prostate cancer, given the strong influence of family history in the risk of prostate cancer. Having social ties can also reduce the impact of stress related to screening and its results, and provide instrumental support by limiting contextual barriers to participation in screenings (Umberson *et al.*, 2010). For example, relatives and friends can help with transportation to get to health care facilities or can offer financial support if cancer early detection programs are not offered free of charge. Finally, having a family fosters a sense of responsibility, and an awareness of the need to maintain health, possibly prompting men to seek regular medical care, including screenings.

8.5.4 Gaps in knowledge

This review enabled us to identify several gaps in knowledge worth investigating. Firstly, even though prostate cancer is one of the most common cancers in men and in spite of the controversy surrounding prostate cancer screening, there is a growing consensus that it can help reduce prostate cancer mortality in some population subgroups (Andriole *et al.*, 2012; Schroder *et al.*, 2014). Very few studies have been conducted to date on the social mechanisms that influence men's decision to undergo prostate cancer screening, and intervention cannot yet be implemented based on the limited breadth of evidence.

One of the main, largely recognized risk factors for prostate cancer is family history. One would therefore expect that the decision to go for testing or not for this cancer is largely influenced by treating physicians but also by family members, including those who experienced the disease themselves or their close ones. There is a dearth of scientific knowledge on this issue. In addition, there is lack of evidence on how the context, including the health care system, the access to preventive health care services, and the socio-economic and demographic contexts, influence decision-making about prostate cancer screening.

In the studies that were included in this review, marital status was the most studied factor. Other social relationship indicators have seldom been studied. Out of the 19 studies identified here, only four investigated parental status. One studied the association with having a son or not, but none evaluated the influence of family composition, such as having brothers and sisters, having daughters or the quality of these ties.

Despite the fact that many previous studies have demonstrated a link between social networks, social support, and screening for cancer, in particular breast cancer, few have examined these factors with respect to prostate cancer. Men have been shown to engage less in health-seeking behavior than women (Ek, 2013; Thompson *et al.*, 2016), and research focusing specifically on men's attitudes towards screening is warranted. It may be that unease towards screening tests such as the DRE may lead to testing avoidance or refusal (Consedine *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2011; Romero *et al.*, 2008). Communications with other men about their personal experience may help alleviate concerns.

8.5.5 Limitations

Some limitations should be considered in this scoping review. The main ones concern the selection of particular databases and the exclusion of the gray literature. We cannot rule out the possibility of

publication bias, nor can we estimate its possible magnitude. Furthermore, the studies included may suffer from methodological weaknesses which could have affected the results. Firstly, according to the guidelines for scoping reviews (Tricco *et al.*, 2018), an assessment of the risk of bias across studies was not conducted. Most of the studies included were cross-sectional (Burns *et al.*, 2012; Dickey *et al.*, 2016a; Dickey *et al.*, 2016b; Hararah *et al.*, 2011; Lehto *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2010; Prajsner *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2008; Ross *et al.*, 2009a; Ross *et al.*, 2009b; Sammon *et al.*, 2016; Santiago *et al.*, 2013; Tourville & Nguyen, 2013), and some studies were based on small sample size (Dickey *et al.*, 2016a; Lehto *et al.*, 2010; Meiser *et al.*, 2007), possibly hampering the statistical power to detect an association between the social relationship indicators and prostate cancer screening. In addition, most of the studies that were included in this review were conducted over 10 years ago, emphasizing the lack of up-to-date information on prostate cancer screening practices and its relationship to social relationships. New imaging techniques and blood test panels for the detection of high-risk prostate cancers are under development, and screening recommendations and practices might be modified in the future. Eventual improvements in prostate cancer screening techniques may influence the role of social relationships in a man's decision to undergo screening. As a result, when the new screening techniques are fully developed and are implemented in the population, we recommend that an update of the scoping review be conducted. Limited knowledge about determinants of prostate cancer screening may have resulted in residual confounding by factors not yet identified. Finally, the definitions used for the different measures of social relationships were inconsistent across studies, as well as the time points in life when these variables were collected. Nevertheless, this study is, to our knowledge, the first review of the association between social relationship indicators and prostate cancer screening. It was conducted in accordance to the PRISMA-ScR guidelines (Tricco *et al.*, 2018) and we applied rigorous eligibility criteria for the study selection process.

8.6 Conclusion

Results of this scoping review suggest that social relationships have an influence on men's decision to get tested for prostate cancer. Risk stratification strategies should use social relationship's indicators to enable providers to identify men at risk for possible underdiagnosis of prostate cancer. Targeted public health interventions should use social connections and social support to educate men and those around them about prostate cancer screening. Given the central role played by marriage and partnership, the uptake of screening among those at high-risk could be maximized by mobilizing the support of spouses to influence their partner's behavior in preventive health care.

The review also highlights the need for more research on the mechanisms by which social relationships influence a man's decision to get screened, and potential social barriers and facilitators. Current recommendations for screening, based on available screening tools and their performance, are targeted more specifically towards middle-aged men. Future research should focus on this population sub-group as well as on other high-risk groups such as men of African heritage, as cultural aspects strongly influence behavior. Further in-depth investigation of new factors associated with social relationships, and their quality, through robust, well designed studies, are warranted. Filling those gaps will provide guidance for establishing and implementing appropriate public health strategies to prevent adverse prostate cancer outcomes.

Funding

This work was supported by the Canadian Cancer Society (grant 705562), the Canadian Institutes of Health Research (grant CCP-155423) and the Fonds de la recherche du Québec – Santé (doctoral fellowship).

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

8.7 Supplementary materials

Supplementary table 1 Full electronic search strategy

Database	Search strategy
Pubmed	<p>((“prostate cancer”[Title/Abstract]) OR “Prostatic Neoplasms”[MeSH Terms]) AND (((((((“screening”[Title/Abstract]) OR “detection”[Title/Abstract]) OR “testing”[Title/Abstract]) OR “PSA”[Title/Abstract]) OR “prostate-specific antigen”[Title/Abstract]) OR “prostate specific antigen”[Title/Abstract]) OR “Digital rectal examination”[Title/Abstract]) OR “Digital rectal exam” [Title/Abstract]) OR “DRE”[Title/Abstract]) AND (((((((((((((((((((“social isolation”[Title/Abstract]) OR “social deprivation”[Title/Abstract]) OR “social network”[Title/Abstract]) OR “social networks”[Title/Abstract]) OR “social networking”[Title/Abstract]) OR “family ties”[Title/Abstract]) OR “social ties”[Title/Abstract]) OR “social connectedness”[Title/Abstract]) OR “social context”[Title/Abstract]) OR “social determinant”[Title/Abstract]) OR “social determinants”[Title/Abstract]) OR “marital status”[Title/Abstract]) OR “married”[Title/Abstract]) OR “marriage”[Title/Abstract]) OR “social relationships”[Title/Abstract]) OR “social support”[Title/Abstract]) OR “social environment”[Title/Abstract]) OR “friends”[Title/Abstract]) OR “family support”[Title/Abstract]) OR “social contact”[Title/Abstract]) OR “loneliness”[Title/Abstract]) OR “emotional support”[Title/Abstract]) OR “cohabitation status”[Title/Abstract]) OR “civil partnership”[Title/Abstract]) OR “civil partnerships”[Title/Abstract])</p>
Cochrane central register	<p>("prostate cancer" OR "Prostatic Neoplasms") AND ("screening" OR "detection" OR "testing" OR "PSA" OR "prostate-specific antigen" OR "prostate specific antigen" OR "Digital rectal examination" OR " Digital rectal exam" OR "DRE") AND ("social isolation" OR "social deprivation" OR "social network" OR "social networks" OR "social networking" OR "family ties" OR "social ties" OR "social context" OR "social determinant" OR "social determinants" OR "marital status" OR "married" OR "marriage" OR "social relationships" OR "social support" OR "social environment" OR "friends" OR "family support" OR "social contact" OR "loneliness" OR "emotional support") in Record Title OR ("prostate cancer" OR "Prostatic Neoplasms") AND ("screening" OR "detection" OR "testing" OR "PSA" OR "prostate-specific antigen" OR "prostate specific antigen" OR "Digital rectal examination" OR " Digital rectal exam" OR "DRE") AND ("social isolation" OR "social deprivation" OR "social network" OR "social networks" OR "social networking" OR "family ties" OR "social ties" OR</p>

"social context" OR "social determinant" OR "social determinants" OR "marital status" OR "married" OR "marriage" OR "social relationships" OR "social support" OR "social environment" OR "friends" OR "family support" OR "social contact" OR "loneliness" OR "emotional support" OR "cohabitation status" OR "civil partnership" OR "civil partnerships") in Abstract

Scopus

TITLE-ABS ("prostate cancer" OR "Prostatic Neoplasms") AND TITLE-ABS ("screening" OR "detection" OR "testing" OR "PSA" OR "prostate-specific antigen" OR "prostate specific antigen" OR "Digital rectal examination" OR "Digital rectal exam" OR "DRE") AND TITLE-ABS ("social isolation" OR "social deprivation" OR "social network" OR "social networks" OR "social networking" OR "family ties" OR "social ties" OR "social context" OR "social determinant" OR "social determinants" OR "marital status" OR "married" OR "marriage" OR "social relationships" OR "social support" OR "social environment" OR "friends" OR "family support" OR "social contact" OR "loneliness" OR "emotional support" OR "cohabitation status" OR "civil partnership" OR "civil partnerships")

Web of science

(TS=("prostate cancer" OR "Prostatic Neoplasms") AND TS=("screening" OR "detection" OR "testing" OR PSA OR "prostate-specific antigen" OR "prostate specific antigen" OR "digital rectal examination" OR "digital rectal exam" OR DRE) AND TS= ("social isolation" OR "social deprivation" OR "social network" OR "social networks" OR "social networking" OR "family ties" OR "social ties" OR "social context" OR "social determinant" OR "social determinants" OR "marital status" OR "married" OR "marriage" OR "social relationships" OR "social support" OR "social environment" OR "friends" OR "family support" OR "social contact" OR loneliness OR "emotional support" OR "cohabitation status" OR "civil partnership" OR "civil partnerships"))

Supplementary table 2 **Studies excluded based on the full-text review**

Author, year	Study design	Objective	Reason for exclusion
Dimitrakaki <i>et al.</i> , 2009	Cross-sectional	Explore the rates of cancer screening in the general population in Greece and factors influencing their use	Different exposure
Thomas <i>et al.</i> , 2010	Cross-sectional	Explore the associations between PSA testing and instrumental and informational social support from family members	Does not study social relationship factors associated with prostate cancer screening
Jeihooni <i>et al.</i> , 2015	Cross-sectional	Investigate factors associated with prostate cancer screening behaviors in Iran, based on the PRECEDE model	Different outcome
Lerhmann-Lerche <i>et al.</i> , 2019	Cohort study	Explore the association between socioeconomic position and first-time PSA testing in general practice in the capital region of Denmark	Different exposure

9 CINQUIÈME ARTICLE : “DOES LIVING WITH OTHER ADULTS INFLUENCE MEN’S HEALTH BEHAVIOR?”

Vivre avec d'autres adultes influence-t-il le comportement de santé des hommes ?

Auteurs :

Charlotte Salmon ¹, Amélie Quesnel-Vallée ^{2,3}, Marie-Élise Parent ^{1,4,5}

¹Unité d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut national de la recherche scientifique, Université du Québec, 531 boul. des Prairies, Laval (QC), Canada, H7V 1B7

²Department of Sociology, McGill University, 3460 McTavish Street, Montreal (QC), Canada, H3A 0E6

³Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, 2001 McGill College Avenue, Montreal (QC), Canada H3A 1G1

⁴Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montreal, 7101, avenue du Parc, Montréal (QC), Canada, H3N 1X9

⁵Centre Hospitalier de l'Université de Montréal Research Centre, 850 rue Saint-Denis, Montreal (QC), Canada, H2X 0A9

Titre de la revue :

Article en préparation

Contribution des auteurs :

Charlotte Salmon a conceptualisé l'étude, effectué les analyses et préparé le manuscrit. Marie-Élise Parent a participé à la conceptualisation de l'étude et révisé le manuscrit. Amélie Quesnel-Vallée a participé à l'interprétation des données et a fourni une révision critique de l'article.

9.1 Abstract

Whether living alone or with others has been shown to influence health outcomes, possibly through health behaviors. This study aimed at evaluating the associations between living arrangements and multiple health-related behaviors, including lifestyle characteristics and utilisation of medical services, among men.

Participants were men aged 40-75 years, which constituted the control group of the Prostate Cancer and Environment Study, a population-based case-control study conducted between 2006-2011 in Montreal, Canada. Information on subjects' household adult composition was extracted from the continually updated electoral list. Face-to-face interviews elicited information on lifestyle factors (smoking, alcohol consumption, physical activity, fruit and vegetables consumption) and utilisation of medical services (physician visits and prostate cancer screening tests). A health behavior score was created based on the number of factors deemed to reflect a lifestyle favorable to health. Logistic regression was used to estimate associations between living arrangements and health behaviors, adjusting for potential confounders. Quasi-Poisson models were used to examine associations with the health behavior score.

A total of 1,994 men were included in the analysis. Men living without adults and those living with adults other than a spouse (or common-law partner) had lower healthy behavior scores, compared to men living with a spouse only. The former were more likely to be current smokers, to consume less than 5 fruit or vegetables per day, to consult a physician less than once a year, to have never received a prostate-specific antigen test and they had a lower odd of being very physically active.

Our findings suggest that middle-aged and older men's health-related behaviors are associated with their living arrangements. Living with a spouse was linked to a favorable lifestyle.

Keywords: Living arrangements; Lifestyle behaviors; Preventive services

9.2 Introduction

In recent years, sociodemographic and economic changes have reshaped the contexts in which people live, including living arrangements and household composition. The proportion of people living alone has increased considerably in Western countries, raising concerns about social isolation among elderlies (Surkyn & Lesthaeghe, 2004). These changes in societal patterns reflect changes in lifestyle preferences, increased life expectancy, greater marital instability and lower fertility (Carr & Utz, 2020). About 12% of adults aged 60 years or older are estimated to live alone worldwide, a percentage that increases to over 30% in some European countries (Department of Economic and Social Affairs *et al.*, 2017). In Canada, and for the first time in its recorded history, living alone has become the most common living arrangement (28.2% of households), ahead of households made up of couples with children (26.5%) and couples without children (25.8%) (Statistics Canada, 2017).

Many studies have shown that being married or in common-law is associated with better outcomes in terms of mortality and overall health (Krajc *et al.*, 2022; Manzoli *et al.*, 2007; Wong *et al.*, 2018). The literature is scarcer regarding the effects of living arrangements, but overall, previous studies have suggested a greater health benefit of living with someone as compared to living alone (Anson, 1988; Elovainio *et al.*, 2021; Joutsenniemi *et al.*, 2006; Koskinen *et al.*, 2007; Samanta *et al.*, 2014; Staehelin *et al.*, 2012; Zueras *et al.*, 2020). Interestingly, the beneficial effect of living with other people, especially a spouse, appears to be stronger for men than for women (Koskinen *et al.*, 2007; Staehelin *et al.*, 2012; Zueras *et al.*, 2020).

Multiple mechanisms have been proposed to explain the association between living arrangement and health, one of them being through health-related behaviors. There is indeed growing evidence that living alone is associated with unhealthy lifestyles, including greater alcohol consumption, higher rates of cigarette smoking, and lower utilisation of preventive care services (Bae *et al.*, 2007; Hanna & Collins, 2015; Jeong & Cho, 2017; Joutsenniemi *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2020; Lau & Kirby, 2009; Lim & Lee, 2019a; Rossow & Rise, 1993; Zhang & Wu, 2015). However, many previous studies investigating living arrangements only focused on two comparison subgroups, typically living alone versus living with someone (Bae *et al.*, 2007; Hanna & Collins, 2015; Kim *et al.*, 2020; Lim & Lee, 2019a), overseeing the actual household composition. In addition, and despite evidence that living with someone is more beneficial to men's health than women's, research focusing on the male population is lacking. Identifying

the impact of living arrangements on health behavior can improve our understanding of the mechanisms by which living arrangements can affect health outcomes and ultimately inform public health recommendations.

The aim of this study was to examine the relationship between living arrangements and multiple health-related behaviors, including lifestyle characteristics (alcohol use, smoking, physical activity, fruits and vegetables consumption) and utilisation of medical services (physician visits and prostate cancer screening) in a sample of middle-aged and older men. We focused on the composition of adults in the household, as they are more prone to provide emotional and instrumental support.

9.3 Methods

9.3.1 Study Population

Data for the present study were drawn from the Prostate Cancer & Environment Study (PROtEuS), a population-based case-control study conducted in Montreal, Canada in 2005–2012. PROtEuS, which has been described previously (Demoury *et al.*, 2017), was initially designed to assess the role of lifestyle, environmental and occupational exposures in prostate cancer risk. Briefly, men aged ≤ 75 years, resident in the Greater Montreal area and Canadian citizens were eligible for inclusion in the study. Incident cases were ascertained across seven of the nine French-speaking hospitals in Montreal. Concomitantly, population controls were randomly sampled from the continually-updated electoral list of the Province of Quebec which includes all citizens aged ≥ 18 years, and were frequency-matched on age to the case distribution (± 5 years). Men with a prior diagnosis of prostate cancer were excluded.

The current analysis was restricted to the population control series. In all, 1,994 eligible controls (56%) participated in the study. Refusal was the main reason for non-participation (86%), followed by inability to trace (11%). Two percent of the subjects were dead or too sick to participate and 1% were unable to communicate either in French or English. Comparisons of controls participants and non-participants using census sociodemographic characteristics indicated negligible differences between the groups.

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of participating institutions, and all participants provided written informed consent.

9.3.2 Data collection

Data were collected between 2005 and 2012. Information on socio-demographic and lifestyle characteristics was elicited by trained personnel during in-person interviews. A medical history probed for any chronic disease lasting at least 6 months, including cancers, depression treated with medication, rheumatism, renal and liver diseases, neurodegenerative, cardiovascular and chronic obstructive pulmonary diseases, human immunodeficiency virus infection, diabetes and others auto-immune diseases. Subjects were asked to identify their first-degree relatives and respective ages.

A history of all jobs held during lifetime was collected. The socioeconomic position of participant during adulthood was assessed using the 5-digit European Socioeconomic Classification (ESeC) of the longest occupation held (Harrison & Rose, 2006).

About 4% of controls interviews were conducted with a proxy respondent, mainly a spouse.

9.3.3 Exposure variable

The information contained in the electronic list of electors allowed us to infer the household composition of each of our control participants. The electoral list contains a person's name, sex, age and address. It also includes the corresponding information for all individuals aged 18 or over living at the same address. By cross-referencing the information provided during the interview about the subjects' families and the information contained in the electoral list, we were able to determine their relationship with the participant (i.e., spouse, child or close relative). The following living arrangement categories were created: (1) living with spouse only, i.e., with no other adults, (2) living with spouse and other(s) adult(s), (3) living with adult(s) other than a spouse, or (4) living without adults. Spouse can refer here to married or common-law partner. Other adults can consist of adult children, other relatives, friends, or in rare instances, co-residents of a senior/health center.

9.3.4 Dependant variables

Multiple health-related behaviors such as lifestyle factors and utilisation of medical services were collected during the interview.

Lifestyle factors

These included information on recent alcohol consumption, smoking habits, overall physical activity level and dietary habits. The latter included the frequency of consumption of 44 fruits and vegetables, which was converted into average daily intakes. We categorized participants according to whether or not they met the Canada Food Guide recommendation of 5 servings of fruits and vegetables per day (Health Canada). Frequency of use of beer, wine and spirits at the time of recruitment was recorded, based on commonly-used servings (375 ml, 125 ml and 45 ml for beer, wine and spirits, respectively). Current heavier drinkers, defined as those consuming more than 14 drinks per week on average (National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism), were compared to the others. Men not smoking cigarettes, cigars, pipes, or chewing tobacco at the time of the interview were considered as current non-smokers. Subjects were asked to describe their overall physical activity level at work, during leisure time and at home, which were combined to derive a dichotomous variable (very active vs. moderate or not very active).

Use of medical services

Information on use of medical services included the annual frequency of visits to a physician about 5 years earlier, categorized as less than once, one to three times, or more than three times per year. Subjects were also asked if they had had a test for detecting prostate cancer, whether it was a Prostate-Specific Antigen (PSA) test and/or a digital rectal examination (DRE), as well as the number of tests performed within the previous 5 years. At the time of study, it was common practice for men in this study population to undergo screening tests. However, the reasons for those PSA/DRE tests were not documented and some might have been diagnostic tests i.e., to confirm a previous test or in response to symptoms.

Health behavior score

Each participant was assigned a score ranging from 0 to 4, based on whether subjects adhered to a 'healthy lifestyle' or not. One point was given for each of the following conditions met: 1) eating ≥ 5 fruit and vegetables/day, 2) not a heavy drinker, 3) not a current smoker, 4) very physically active. A higher score was considered to indicate a healthier behavior.

9.3.5 Statistical analyses

Adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using logistic regression models for the association between living arrangements and the different health-related behaviors investigated: recent fruit and vegetables intake, alcohol consumption, smoking status, overall physical activity level and prostate cancer testing. A polytomous model was applied to estimate the association between living arrangements and the frequency of physician visits (in 3 categories: <1, 1-3, >3 per year). Quasi-Poisson regression was used to examine the relationship with the healthy behavior score.

Potential confounders considered for inclusion in the models were age (continuous), ancestry (European, African, Asian, Others), number of chronic health conditions (0, 1, 2, ≥ 3) and ESeC of the longest occupation held, used as proxy for socio-economic status (Salariat, Intermediate employee, Small employers and self-employed, Lower services, sales and clerical occupations, Lower technical, routine occupations, and non-employed). Variables retained in the models were identified using Directed acyclic graphs (DAGs) (Supplementary materials Figure 1-7).

About 19% of the study population has missing data on at least one of the variables included in the models. To minimize bias, multiple imputation by chained equations was applied, assuming missing-at-random patterns (White *et al.*, 2011). In all, 19 imputed data sets were generated.

9.4 Results

9.4.1 Characteristics of the study population

Selected characteristics of the study population are displayed in Table 9-1. Subjects were 65 years of age, on average, and most were of European ancestry. About 22% had an educational level equal or below elementary school. For 40% of subjects, the longest job held corresponded to a lower technical or routine occupation and 13% had a family income below 20,000 \$CAD. Twelve per cent had developed three or more chronic diseases during their lifetime. The most common living arrangements were living with a spouse only (47%), followed by living with a spouse and other(s) adult(s) (24%), living without adults (19%), and living with adults other than a spouse (10%).

Table 9-1

Selected characteristics of the study population (n = 1,994), Montreal, Canada, 2005–2012

Characteristics	Study population (n = 1,994)
Age at recruitment, (Mean ± SD)	64.8 ± 6.9
Living arrangement, n (%)	
Living with spouse only	946 (47.4)
Living with spouse and other(s)	484 (24.3)
Living with other(s)	193 (9.7)
Living without adults	371 (18.6)
Ancestry, n (%)	
European	1686 (84.6)
African	89 (4.5)
Asian	72 (3.6)
Other	133 (6.7)
<i>Do not know</i>	14 (0.7)
Education, n (%)	
Elementary	431 (21.6)
High School	576 (28.9)
College	375 (18.8)
University	610 (30.6)
<i>Missing</i>	2 (0.10)
European Socio-Economic Classification for the longest job held, n (%)	
Salaried	700 (35.1)
Intermediate employee	237 (11.9)
Small employers and self-employed	107 (5.4)
Lower services, sales and clerical occupations	146 (7.3)
Lower technical, routine occupations, and non-employed	803 (40.3)
<i>Missing</i>	1 (0.1)
Annual household income in \$CAD, n (%)	
< 20,000\$	245 (12.3)
20,000-29,999\$	252 (12.6)
30,000-49,999\$	462 (23.2)
50,000-79,999\$	410 (20.6)
80,000 and more	428 (21.5)
<i>Prefers not to respond, do not know</i>	197 (9.9)
Number of chronic conditions, n (%)	
0	539 (27.0)
1	716 (35.9)
2	488 (24.5)
≥3	233 (11.7)
<i>Missing</i>	18 (0.90)

9.4.2 Living arrangements and health-related factors

Table 9-2 presents associations between living arrangements and lifestyle factors. Using men living with a spouse as the comparison group, those living without adults had lower odds of consuming 5 fruit and vegetables or more (OR = 0.62, 95% CI 0.48-0.81), while similar odds were observed for men living with a spouse and other adults, or with other adults. Men living without adults and those living with adults other than the spouse were more likely to be current smokers (ORs 1.83, 95% CI 1.37-2.45 and 1.64, 95% CI 1.12-2.38, respectively). The OR for being very physically active was 0.68 (95% CI 0.48-0.95) among men living with adults other than the spouse. No association emerged between living arrangements and alcohol consumption.

Associations with physician visits and prostate cancer detection tests are presented in Table 9-3. Men living with other adults and men living without adults were more likely than those living with a spouse to consult a physician less than once a year (OR_{living with others} = 1.83, 95% CI 1.22-2.74; OR_{living without adults} = 1.65, 95% CI 1.20-2.26). In addition, the odds of having a PSA test was lower among men living with other adults (OR = 0.41, 95% CI 0.27-0.64) and among men living without adults (OR 0.62, 95% CI 0.43-0.91) than for men living with a spouse. The odds of having a DRE were similar across living arrangement categories.

Results for the healthy behavior score are shown in Table 9-4. A lower healthy behavior score was found for men living without adults (RR = 0.90, 95% CI 0.86-0.95) and men living with others (RR = 0.93, 95% CI 0.88-0.99) as compared to those living with a spouse.

Complete-case analyses yielded similar results to those with imputations (data not shown).

Table 9-2 Association between living arrangements and lifestyle characteristics, N = 1994, Montréal, Canada, 2005-2012

	Daily amount of fruits and vegetables consumption ≥ 5				Current heavy drinking (>14 alcoholic drinks per week)				Current smoking				Physical activity (Very active)			
	n _{no}	n _{yes}	OR*	95% CI	n _{no}	n _{yes}	OR*	95% CI	n _{no}	n _{yes}	OR*	95% CI	n _{no}	n _{yes}	OR*	95% CI
Living with spouse only	579	367	1	Reference	736	210	1	Reference	784	162	1	Reference	472	474	1	Reference
Living with spouse and other(s)	312	172	0.98	0.77-1.25	385	99	1.04	0.78-1.38	394	90	0.97	0.72-1.31	262	222	0.79	0.61-1.02
Living with other(s)	130	63	0.79	0.56-1.10	163	30	0.72	0.47-1.11	142	51	1.64	1.12-2.38	110	83	0.68	0.48-0.95
Living without adults	270	101	0.62	0.48-0.81	300	71	0.87	0.64-1.19	266	105	1.83	1.37-2.45	203	168	0.86	0.67-1.10

*Adjusted for age, ancestry and socio-economic status

Table 9-3 Association between living arrangements, number of physician visits and prostate cancer testing, N = 1994, Montréal, Canada, 2005-2012

	Number of physician visits								Prostate cancer testing							
	Less than once a year				More than 3 times a year				PSA				DRE			
	n _{1 and 3 times}	n	OR*	95% CI	n	OR*	95% CI	n _{not screened}	n _{screened}	OR*	95% CI	n _{not screened}	n _{screened}	OR*	95% CI	
Living with spouse only	688	148	1	Reference	110	1	Reference	855	91	1	Reference	844	102	1	Reference	
Living with spouse and other(s)	342	102	1.18	0.87-1.60	40	0.77	0.51-1.16	411	73	0.82	0.57-1.18	418	66	0.92	0.65-1.32	
Living with other(s)	121	50	1.83	1.22-2.74	22	1.03	0.61-1.74	148	45	0.41	0.27-0.64	161	32	0.61	0.37-1.01	
Living without adults	242	88	1.65	1.20-2.26	41	0.98	0.65-1.47	308	63	0.62	0.43-0.91	319	52	0.75	0.50-1.13	

*Adjusted for age, ancestry, socio-economic status and number of chronic conditions

Table 9-4

Association between living arrangements and healthy behavior score, N = 1994, Montréal, Canada, 2005-2012

	Score of healthy behavior		
	Mean score (SD)	RR*	95% CI
Living with spouse only	2.50 (0.94)	1	Reference
Living with spouse and other(s)	2.42 (0.91)	0.98	0.94-1.03
Living with other(s)	2.34 (0.98)	0.93	0.88-0.99
Living without adults	2.25 (0.92)	0.90	0.86-0.95

*Adjusted for age, ancestry, socio-economic status

9.5 Discussion

Our findings suggest that when compared to men living with a spouse, those living without adults or with adults other than a spouse have less favorable health-related behaviors in terms of smoking, intake of fruit and vegetables, and physical activity. These men also had a lower overall healthy behavior score and were less likely to consult physicians and/or undergo PSA testing. Alcohol consumption was not associated with living arrangements. To our knowledge, this study is the first to have specifically investigated the composition of adults in the household and health-related behaviors.

9.5.1 Former evidence

Previous studies investigating living arrangements have suggested that health-related behaviors differ depending on whether individuals live with or without other people. In studies carried out on populations of different ethnicities and age groups, living alone was generally associated with unfavorable health behaviors (Bae *et al.*, 2007; Hanna & Collins, 2015; Jeong & Cho, 2017; Joutsenniemi *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2020; Lau & Kirby, 2009; Lim & Lee, 2019a; Lim & Lee, 2019b; Rossow & Rise, 1993; Zhang & Wu, 2015). A recent study observed that adults living alone engaged in fewer healthy behaviors than those living with others, including weight control and smoking abstinence (Kim *et al.*, 2020). Differences in health behaviors between multiple-member and single-member households in the United States were examined in adults aged >18 years according to gender. In this study, men living alone were more likely to be current smokers, but no association emerged with the consumption of 5 or more daily servings of fruit and vegetables (Bae *et al.*, 2007). Similarly, Jeong *et al.* found that the risk of being a current smoker was higher for Korean individuals aged 60-74 years living alone than for those living with others (OR = 1.80; 95% CI 1.21-2.67) (Jeong & Cho, 2017). A sub-analysis suggested that the risk of eating salty foods was lower for men living

with a spouse only, when compared to men living with a spouse and younger generations (OR = 0.78; 95% CI 0.62-0.98). In line with our results, the Korean study did not find an association between living arrangement and drinking in men, although living alone has previously been linked with unhealthy alcohol consumption in a Finnish population (Joutsenniemi *et al.*, 2007). The inconsistencies across studies may relate to differences in adjustment factors, population age ranges, and/or cultural differences.

Regarding the utilisation of preventive health services, a study conducted in the United States found that compared to older adults living alone, those living with their spouse were more likely to adhere to recommended preventive care, including routine physical and dental checkup, screening for colorectal cancer, testing for cholesterol, and influenza vaccination (Lau & Kirby, 2009). In a recent study conducted among Chinese older population, living arrangement was not associated with PSA screening utilisation, but results were limited by a small sample size (Hei & Dong, 2018).

9.5.2 Interpretation

The associations observed between living arrangements and health-related behaviors could be the results of selective and/or causal effects. According to a selection effect, individuals would have a certain living arrangement because they would have adopted specific behaviors. For example, individuals who are engaged in unhealthy behaviors, such as excessive alcohol use, may be unable to find and/or keep a partner to live with or to raise a family, and thus be more prone to living alone or with people other than a spouse. Contrastingly, we can also hypothesize that those who engaged in certain unhealthy behaviors are more likely to live with others adults, because they require additional emotional and informal support. Indirect factors associated with health-related behaviors, such as socio-economic circumstances, may also contribute to the decision of living with someone or not.

On the other hand, living arrangement could influence health behaviors through various mechanisms (Umberson *et al.*, 2010). First, household composition could be a proxy for the availability of social support surrounding individuals. Living with other people, especially adults, can offer informational support (for example, having someone who knows about the harmful effects of smoking and gives advice on how to quit) as well as instrumental assistance. This could translate, for example, in having someone who can help with the transportation for a physician visit, or someone who can provide an economic support that can influence health behavior through better access to fruit and vegetables. Social support also includes an emotional aspect (i.e., to be loved, cared for and to have someone to confide in), which promote

psychological well-being, and help to reduce stress and its negative impact. As some health behaviors (e.g., cigarette use, alcohol consumption, unhealthy diet) are sometimes adopted to cope with stressful events, emotional support can in turn indirectly reduce the risk of engaging in them. As described by Umberson *et al.*, living with someone can also influence health behaviors through social control (Umberson, 1987). This can occur indirectly through the internalization of social norms and a person's sense of responsibility towards their loved ones, or more directly in response to external influence through, for example, interventions and requests from the loved ones. Spouses are often cited as the most influential agents of social control and social support. Wives in particular seem to play a prominent role, as women are more likely than men to attempt to control their health and that of their spouse, particularly through regulating their lifestyle habits (Blumberg *et al.*, 2014; Stafford *et al.*, 2018; Umberson, 1987). This may explain why not living with a spouse, even if living with other people, is not as beneficial for health behaviors as living with a spouse is. Living alone, on the other hand, makes these influences unavailable, which reduces the constraints on negative behaviors, and can negatively influence health behaviors especially if being alone is against the individual's choice.

9.5.3 Methodological Considerations

The present study presents some limitations. Findings obtained in this study can only be generalized to a population sharing characteristics similar to ours, i.e., French-speaking men residing in the region of Montreal. Future studies on the subject should consider the use of population-based surveys, representative of a larger population. Participation rate in this control series was modest (56%), albeit in line with similar population-based studies (Xu *et al.*, 2018). We can not exclude the possibility that individuals not included may have had different health-related behaviors. However, the comparison of participants and non-participants based on census-derived socio-economic variables which can be related to health behaviors (mean income, education, % unemployment and of recent immigrants) showed minimal differences, arguing against the possibility of selective participation. In addition, the study was presented to participants as focusing on the general theme of environmental factors without specifying living arrangements and health behaviors, which could have led to differential selection. While selective issues could have hampered the generalizability of the observations to the source population (% of individuals living alone, alcohol use, etc.), this would not have biased the internal validity of findings. Another limitation relates to the difficulty in interpreting results obtained for the category "living with others" as it represents an heterogeneous group of individuals (i.e., those living with adult offspring, other

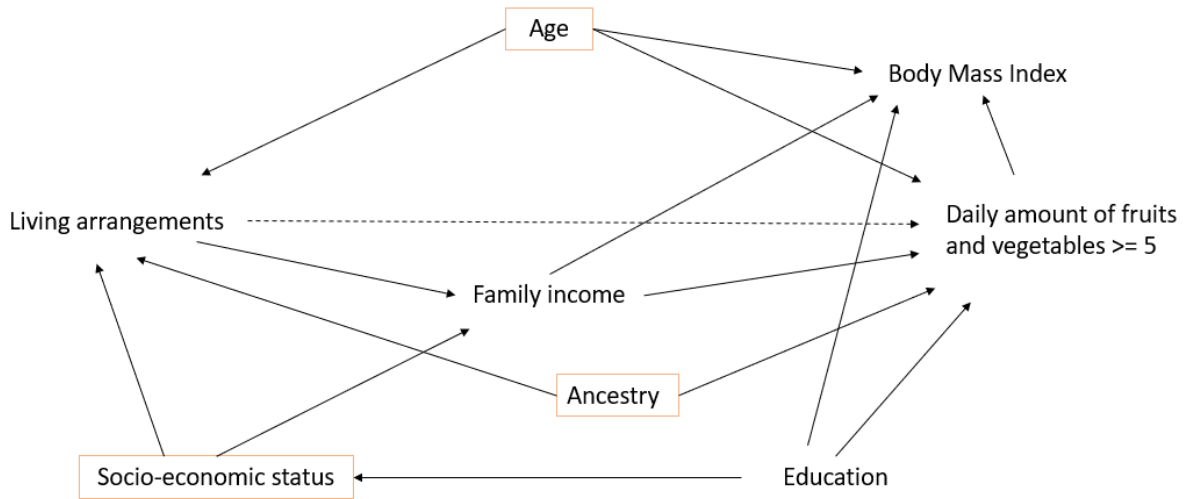
family members, those living in institutions, etc.). Further categorizations of living arrangements was not possible because of small numbers. Regarding outcome variables, all relied on self-reports and were thus subject to measurement error. Social desirability bias may also have led some respondents to censor their responses in relation to health behaviors. However, we do not believe that this could have differentially impacted individuals according to their living arrangements. Measurement errors likely biased our estimations toward the null. Finally, and although we controlled for several potential confounding factors, our findings may be partly explained by other underlying factors such as unmeasured health conditions that may have affected living arrangements and health behavior.

The study also benefits from several strengths. We examined a sample of nearly 2,000 living in an urban setting. Detailed lifestyle, medical and socio-demographic data were collected, allowing for investigating several health-related behaviors and for considering potential confounders. Furthermore, availability of information on living arrangements from reliable and exhaustive electoral lists, in combination with our study information, provided a unique set of data to built on here.

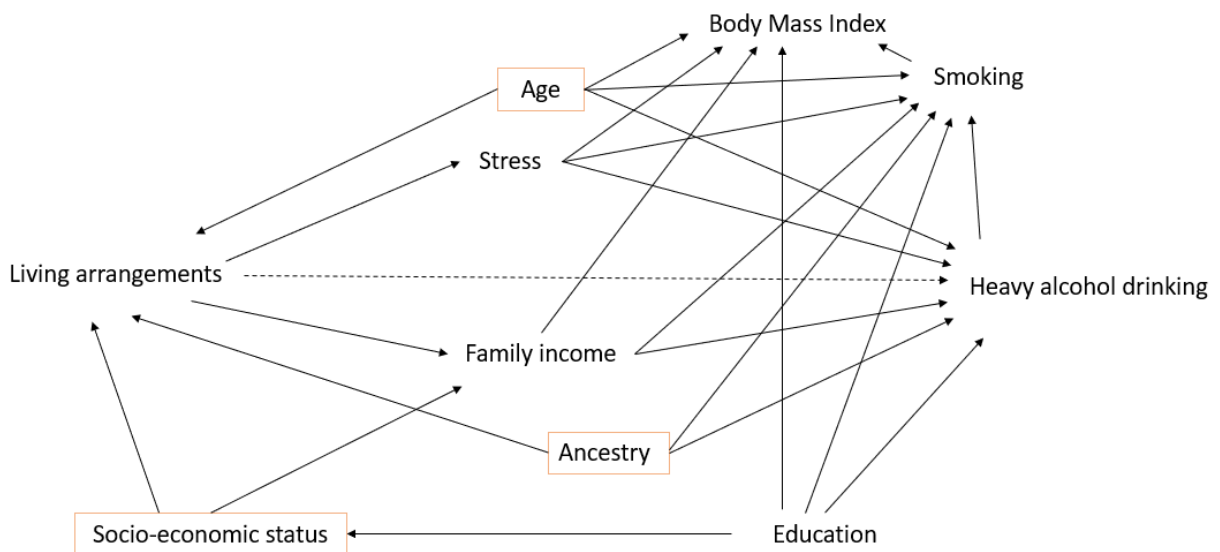
9.6 Conclusion

This study provides further evidence in support of an association between living arrangements and health behavior. Our findings suggest that living without adults, especially without a spouse/partner, is closely linked to unhealthy behaviors among men. As more and more adults live alone around the world, our novel findings deserve confirmation, including within various ethnic/cultural subgroups where dynamics between living arrangements and health-related behavior may differ. Longitudinal studies will help clarifying the temporal sequence between the two constructs. Research in this area will help identify vulnerable populations and guide future public health recommendations.

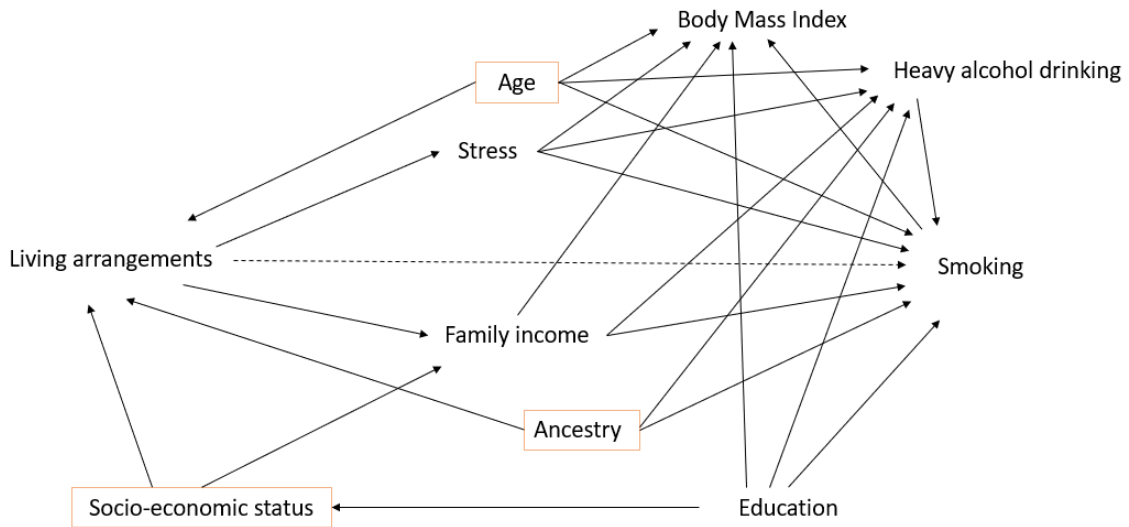
9.7 Supplementary materials



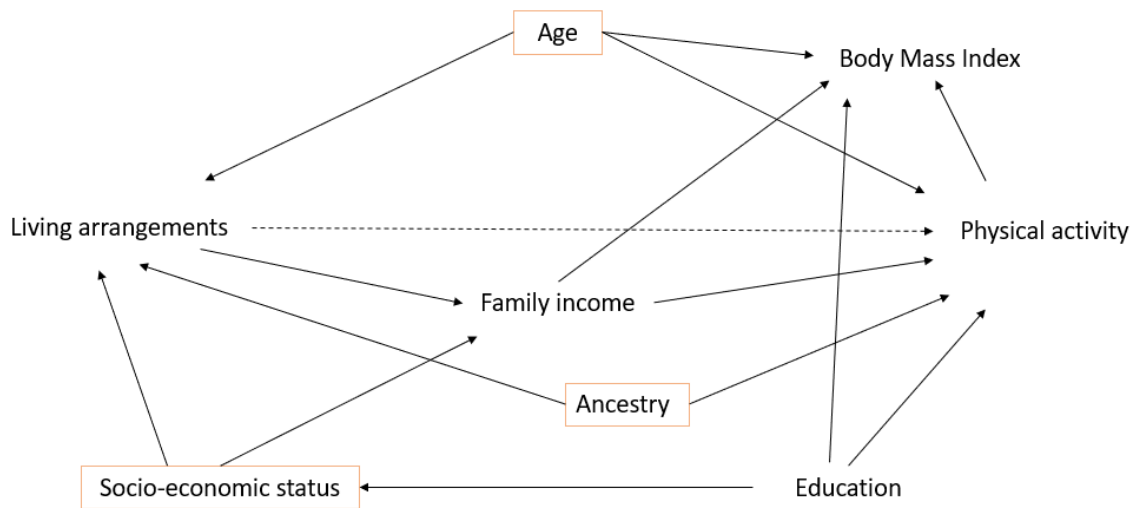
Supplementary figure 1 Directed acyclic graph for the association between living arrangements and daily consumption of fruits and vegetables



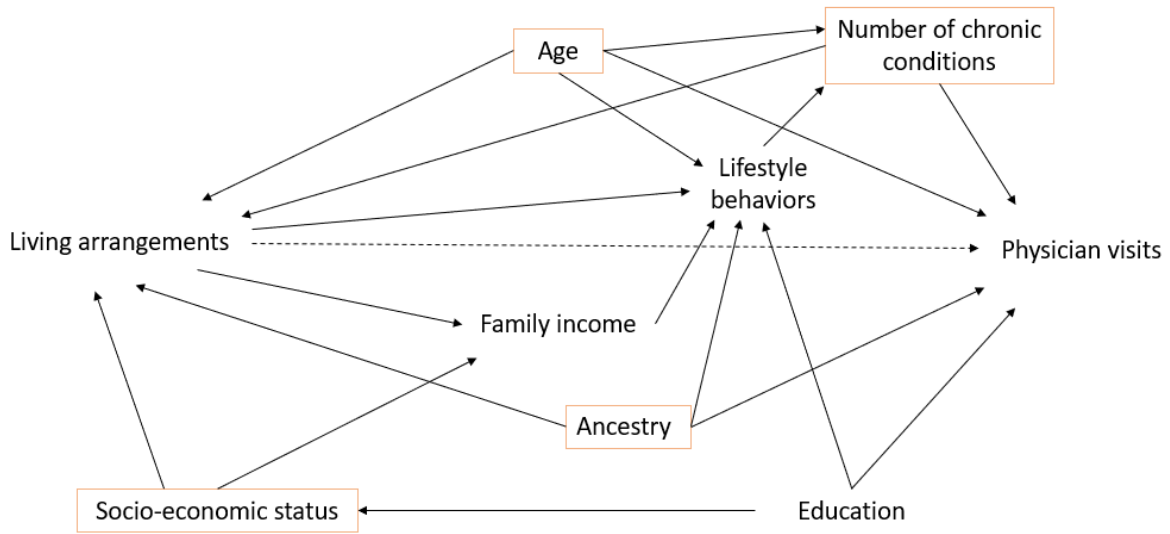
Supplementary figure 2 Directed acyclic graph for the association between living arrangements and heavy alcohol drinking



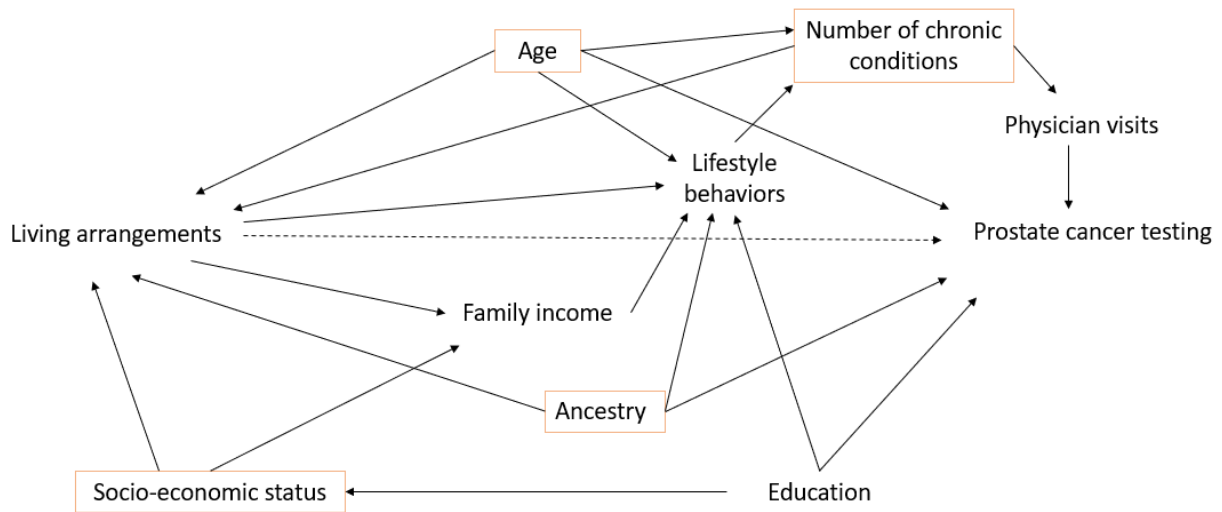
Supplementary figure 3 Directed acyclic graph for the association between living arrangements and smoking



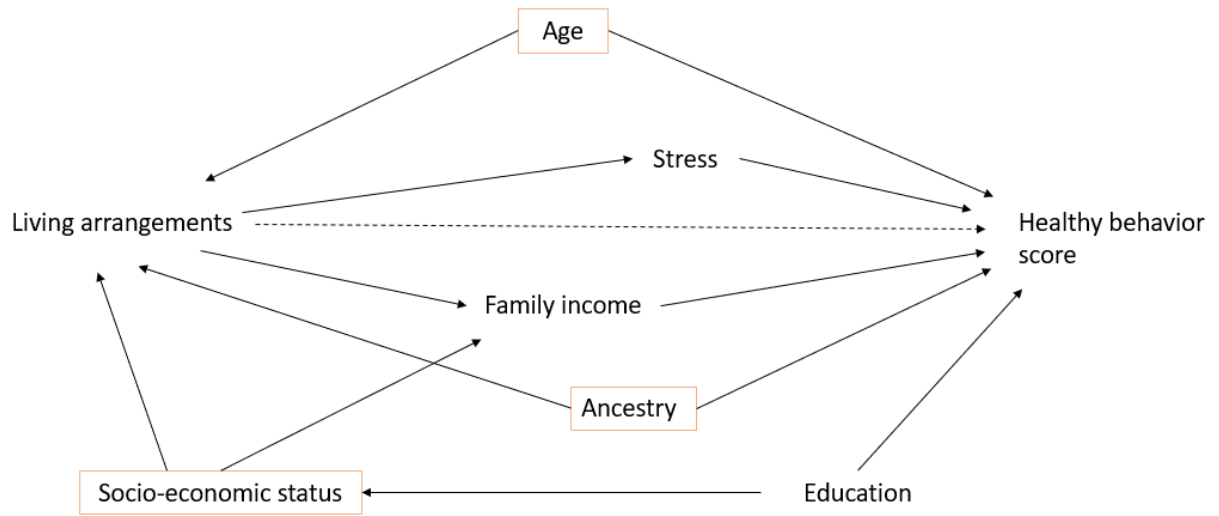
Supplementary figure 4 Directed acyclic graph for the association between living arrangements and physical activity



Supplementary figure 5 Directed acyclic graph for the association between living arrangements and physician visits



Supplementary figure 6 Directed acyclic graph for the association between living arrangements and prostate cancer testing



Supplementary figure 7 Directed acyclic graph for the association between living arrangements and healthy behavior score

10 DISCUSSION GÉNÉRALE

10.1 Rappel des principaux résultats et mise en contexte avec la littérature

10.1.1 Association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate, consortium PRACTICAL

L'objectif de ce premier article consistait à estimer l'association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate, globalement puis selon le grade et le stade de la maladie, en utilisant les données du large consortium international PRACTICAL.

Les résultats ont mis en évidence un risque plus élevé de cancer de la prostate chez les hommes veufs, en comparaison avec les hommes mariés ou en relation de couple. Par ailleurs, nous avons observé que les hommes veufs étaient plus susceptibles d'être diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, c'est à dire avec des tumeurs qui s'étaient déjà propagées à travers le corps au moment du diagnostic. Les hommes célibataires présentaient, eux, des risques plus élevés de cancer de la prostate de type agressif/de haut-grade. En outre, des disparités ont été observées selon l'appartenance ethnique des sujets.

Dans la littérature, la poignée d'études qui ont investigué l'association entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate ont observé des résultats divergents. Tandis que certaines ne rapportaient aucune association (Cox *et al.*, 2006a; La Vecchia *et al.*, 1993; Lund Nilsen *et al.*, 2000; Randi *et al.*, 2004), la majorité ont observé des résultats qui différaient des nôtres, dans le sens où les hommes qui n'étaient pas mariés présentaient des risques plus faibles de cancer de la prostate par rapport à ceux qui étaient mariés (Andersson *et al.*, 1996; Harvei & Kravdal, 1997; Hayes *et al.*, 1992; Meijer *et al.*, 2013; Newell *et al.*, 1987; Wiren *et al.*, 2013). Une interprétation possible est que les hommes mariés étaient plus susceptibles de recourir au test dépistage, tel que le test de l'APS, que les hommes non mariés, bien que ceci n'a pas été formellement évalué dans ces études. Seule une étude, menée au Canada, a suggéré un risque accru de cancer de la prostate chez les hommes célibataires (Fincham *et al.*, 1990).

La divergence de résultats observée entre les études peut être expliquée par l'absence de définition homogène concernant l'état matrimonial, ce qui rend toute comparaison difficile. Par ailleurs, les résultats obtenus dans la littérature doivent être interprétés avec prudence, car plusieurs études antérieures ayant investigué le sujet souffrent de problèmes méthodologiques. Les principales limites proviennent du

manque de puissance dû au petit nombre de cas étudiés (Andersson *et al.*, 1996; Hayes *et al.*, 1992; La Vecchia *et al.*, 1993; Randi *et al.*, 2004) et de la prise en compte insuffisante des potentiels facteurs de confusion (Fincham *et al.*, 1990; Newell *et al.*, 1987; Wiren *et al.*, 2013). Dans la plupart des cas, l'état matrimonial ne faisait pas l'objet principal des analyses (Andersson *et al.*, 1996; Cox *et al.*, 2006a; Fincham *et al.*, 1990; Hayes *et al.*, 1992; Meijer *et al.*, 2013; Wiren *et al.*, 2013) mais faisait plutôt partie des résultats descriptifs ou secondaires.

Cet article vient ainsi enrichir la littérature existante, tout en répondant aux problèmes méthodologiques identifiés dans les études antérieures. Sous réserve de confirmation dans le futur, les résultats pourront aider à identifier et cibler les populations les plus vulnérables pour le cancer de la prostate, par exemple les hommes veufs.

10.1.2 Association entre différents indicateurs de l'isolement social et le risque de cancer de la prostate, étude PROtEuS

Le deuxième objectif consistait à évaluer l'effet de plusieurs indicateurs relatifs à l'isolement social sur le risque de cancer de la prostate chez les hommes montréalais à partir de l'étude cas-témoins PROtEuS. Plusieurs indicateurs ont été considérés, dont les conditions de vie et la structure familiale.

Pour ce qui a trait aux conditions de vie, nous avons observé que le fait de vivre avec plus d'une personne 2 ans avant la date index était inversement associé au risque de cancer de la prostate, tandis qu'aucune association n'était observée à l'âge de 40 ans. A notre connaissance, seule une étude a spécifiquement investigué le lien entre les conditions de vie et le risque de cancer de la prostate (Elovainio *et al.*, 2021). Dans celle-ci, le fait de vivre seul était associé à un risque plus faible d'incidence de cancer de la prostate, ce qui contraste avec les résultats que nous avons observés. Les auteurs n'ont pas donné d'interprétation spécifique à ces résultats. Il pourrait s'agir ici d'une sous-détection du cancer chez les personnes vivant seules.

En ce qui concerne les enfants, nous avons observé un risque plus faible de cancer chez les hommes ayant eu des filles, tandis qu'aucune association n'a été retrouvée pour les hommes ayant eu des fils. Ces résultats contrastent de façon générale avec ceux obtenus dans une méta-analyse, qui suggérait que les hommes sans enfant présentaient un risque plus faible de cancer de la prostate que les hommes ayant des enfants (Mao *et al.*, 2016). L'hypothèse apportée par les auteurs est d'ordre biologique. Ils suggèrent que les hommes sans enfant sont susceptibles de souffrir d'infertilité, et d'avoir des niveaux de

testostérone plus faibles. La prostate étant une glande hormono-dépendante, cela protégerait du risque de cancer de la prostate. Néanmoins, alors que les évidences tendent à montrer que les hommes sans enfant présenteraient globalement des risques réduits de cancer de la prostate, une étude de cohorte menée au Danemark a rapporté une diminution du risque de cancer de la prostate avec l'augmentation du nombre d'enfants chez les pères, mais sans effet du sexe dans l'association (Jørgensen *et al.*, 2008).

Les résultats obtenus dans notre étude suggéraient également un risque légèrement augmenté de cancer de la prostate parmi les hommes ayant des frères et sœurs plus âgés. Ces observations concordent avec les résultats obtenus dans une vaste étude Suédoise (Altieri & Hemminki, 2007). Dans cette dernière, le fait d'avoir au moins cinq frères et sœurs plus âgés était associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate par rapport au fait de ne pas en avoir. Les auteurs ont suggéré que ces résultats pourraient s'expliquer par un biais de détection. En effet, on s'attendrait à ce que les hommes ayant des frères soient plus susceptibles d'être informés des symptômes du cancer de la prostate et de subir un examen médical ou un dépistage, ce qui augmenterait la probabilité d'être diagnostiqué d'un cancer de la prostate.

Dans l'ensemble, nos résultats soutiennent l'idée qu'un environnement familial riche aurait un effet protecteur sur le cancer de la prostate. Ces observations sont novatrices et méritent donc d'être répliquées dans d'autres populations. De futures études gagneraient notamment à étudier les mécanismes par lesquels la structure familiale pourrait être associée au cancer de la prostate, tels que l'effet du stress ou des changements dans les comportements liés au mode de vie.

10.1.3 Association entre la défavorisation sociale du quartier et le risque de cancer de la prostate, étude PROtEuS

Cet article avait pour objectif d'évaluer l'association entre la défavorisation sociale du quartier et le risque de cancer de la prostate, tout en tenant compte des facteurs sociaux individuels.

La défavorisation sociale des quartiers a été mesurée à l'aide d'un indice combinant plusieurs indicateurs d'isolement social mesurés au niveau des zones de recensement des résidences. Ils incluent 1) la proportion de familles monoparentales, 2) la proportion de personnes de 15 ans et plus vivant seules et 3) la proportion de personnes de 15 ans et plus divorcées, séparées, ou veuves. Nous avons montré que les hommes qui résidaient dans des zones caractérisées par un niveau élevé de défavorisation sociale au moment du recrutement présentaient des risques plus élevés de cancer de la prostate par rapport aux hommes vivant dans des zones considérées comme socialement favorisées. Les indicateurs du

recensement les plus étroitement liés au risque de cancer de la prostate étaient les proportions de personnes vivant seules et de personnes séparées, divorcées ou veuves. Ces résultats équivalaient aussi bien au moment du recrutement, que 10 ans avant (en 1996), et étaient indépendants de la défavorisation matérielle du quartier, de l'historique de dépistage et des facteurs d'isolement social individuels. Au moment du recrutement, l'augmentation du risque chez les hommes vivant dans les quartiers les plus défavorisés était particulièrement marquée pour le cancer de la prostate de type agressif.

Dans la littérature scientifique, la poignée d'études ayant évalué l'impact de la défavorisation du quartier sur le risque de cancer de la prostate, ont montré que les hommes vivant dans des quartiers favorisés présentaient des risques plus élevés de cancer de la prostate (Cheng *et al.*, 2009; DeRouen *et al.*, 2018; Eylert *et al.*, 2015; Hastert *et al.*, 2015; Lynch *et al.*, 2020; Rundle *et al.*, 2013), et étaient plus susceptibles d'être diagnostiqué d'un cancer non-agressif et à un stade peu avancé (Klassen *et al.*, 2004; Lynch *et al.*, 2017; Zeigler-Johnson *et al.*, 2011). Ces résultats ont été attribués en partie aux différences d'accès aux services de soins santé et aux comportements en matière de dépistage, en particulier du test de l'APS. Toutes ces études ont cependant examiné les caractéristiques socio-économiques du quartier dans lesquels les sujets résidaient, c'est à dire le revenu des ménages, le niveau d'éducation ou encore le taux de chômage, qui sont particulièrement liés à la défavorisation matérielle. A notre connaissance, la présente étude est la première à avoir spécifiquement étudié les aspects sociaux de la défavorisation du quartier en lien avec le risque de cancer de la prostate.

Nos résultats suggèrent ainsi que la défavorisation sociale du quartier pourrait jouer un rôle dans le risque de cancer de la prostate. Ils soulignent l'importance de la prise en compte des caractéristiques sociales des quartiers dans lesquels résident les individus pour la mise en œuvre des politiques de santé publique. En outre, la compréhension des mécanismes sous-jacents impliqués dans la relation pourrait aider à concevoir des interventions de santé publique ciblées.

10.1.4 Examen de la portée des relations sociales et du dépistage du cancer de la prostate

L'objectif du quatrième article était de donner un aperçu de l'état actuel des connaissances concernant l'association entre les relations sociales et le dépistage du cancer de la prostate, ainsi que de mettre en évidence les lacunes existantes dans la littérature.

Au total, 19 études ont été incluses dans l'examen de la portée. Les résultats suggèrent que les relations sociales ont une influence sur la décision des hommes de subir ou non un test de dépistage du cancer de

la prostate. Le principal indicateur des relations sociales évalué dans les différentes études était l'état matrimonial. Dans l'ensemble, les hommes mariés ou en couple étaient plus susceptibles d'avoir recours au dépistage, que ce soit le test de l'APS ou l'examen rectal digital. Une association était également observée pour la fréquentation de l'église. En revanche, le statut parental et le soutien social perçu étaient associés de manière inconsistante au dépistage.

Cette étude est, à notre connaissance, la première revue de littérature portant sur l'association entre les indicateurs des relations sociales et le dépistage du cancer de la prostate. Les résultats observés sont cependant cohérents avec ceux obtenus dans la littérature au regard des autres services de soins de santé préventifs. Des associations similaires ont notamment été observées entre l'état matrimonial et le dépistage du cancer du col de l'utérus (Moretto *et al.*, 2012), du cancer colorectal (El-Haddad *et al.*, 2015), et du cancer du sein (Hanske *et al.*, 2016; Nuche-Berenguer & Sakellariou, 2019). La composition familiale, le soutien social et la fréquence des contacts sociaux étaient également associés à la réalisation de mammographie chez les femmes (Kang & Bloom, 1993; Manjer *et al.*, 2015; Maxwell *et al.*, 1997).

Cet examen de la portée a permis de souligner la nécessité de mener de futures recherches concernant les mécanismes par lesquels les relations sociales influencent la décision d'un homme de se faire dépister, ainsi que sur les barrières et facilitateurs sociaux au dépistage.

Le dépistage pour le cancer de la prostate n'est pas universellement recommandé, compte tenu de la faible performance des tests actuels à détecter spécifiquement les cancers agressifs (U. S. Preventive Services Task Force *et al.*, 2018). Les résultats de notre revue revêtiront un intérêt tout particulier lorsque de meilleurs marqueurs de ces cancers auront été développés et que la mise en place de stratégies de dépistage sera jugée avantageuse.

10.1.5 Associations entre la composition adulte des ménages et les comportements de santé, étude PROtEuS

Ce cinquième article avait pour objectif d'estimer les associations entre la composition adulte des ménages et divers comportements de santé, dont des modes de vie (consommation de fruits et légumes, tabagisme, consommation d'alcool et activité physique) et l'utilisation de services de santé (fréquence des visites chez le médecin et dépistage du cancer de la prostate).

Les résultats obtenus ont montré que les hommes vivant avec aucun autre adulte, ou vivant avec d'autres adultes qu'un conjoint, étaient plus susceptibles de consommer moins de 5 fruits et légumes par jour et

d'être des fumeurs, comparativement aux hommes vivant avec un conjoint. Ils avaient également une probabilité plus élevée d'aller moins d'une fois par an chez le médecin ou d'être testés pour le cancer de la prostate à l'aide d'un test de dépistage de l'APS. Aucune association n'a été observée pour ce qui est de la consommation excessive d'alcool et la composition adulte des ménages. Dans l'ensemble, les hommes vivant avec aucun adulte dans le logement et les hommes vivant avec d'autres adultes qu'un conjoint présentaient un score de comportement sain plus faible.

Ces résultats sont globalement cohérents avec ceux obtenus dans la littérature. Plusieurs ont en effet montré que les hommes vivant seuls avaient tendance à adopter des comportements plus néfastes pour la santé par rapport à ceux vivant avec d'autres personnes, en particulier ceux vivant avec un conjoint (Bae *et al.*, 2007; Hanna & Collins, 2015; Jeong & Cho, 2017; Joutsenniemi *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2020; Lau & Kirby, 2009; Lim & Lee, 2019a; Rossow & Rise, 1993; Zhang & Wu, 2015). Des résultats ont notamment été observés pour ce qui a trait à la consommation tabagique ou l'alimentation malsaine (Bae *et al.*, 2007; Jeong & Cho, 2017; Kim *et al.*, 2020; Lim & Lee, 2019a; Zhang & Wu, 2015). Dans notre population, il n'y avait pas d'association entre la consommation d'alcool et la composition adulte des ménages. Ceci est concordant avec les résultats d'une étude coréenne (Jeong & Cho, 2017) mais diverge de ceux provenant d'une étude finlandaise (Joutsenniemi *et al.*, 2007), où les hommes vivant seuls avaient tendance à consommer des niveaux élevés d'alcool, lorsque comparés aux autres. Concernant l'utilisation des services de santé, une large étude américaine a montré que comparativement aux personnes âgées vivant seules, celles qui vivaient avec leur conjoint étaient plus susceptibles d'aller effectuer des examens physiques et dentaires de routine ou encore de subir un dépistage du cancer colorectal (Lau & Kirby, 2009). L'utilisation du test de dépistage de l'APS pour le cancer de la prostate n'était en revanche pas associée à la composition des ménages dans une récente étude conduite sur une population de personnes âgées chinoises (Hei & Dong, 2018).

Cet article suggère que la composition adulte du ménage est associée à différents comportements liés à la santé, mais des études futures prospectives permettront de mieux comprendre la séquence temporelle des associations observées. Néanmoins, les résultats mettent en lumière des populations potentiellement vulnérables qui ont des comportements défavorables pour la santé, notamment pour le risque de cancer de la prostate.

10.2 Mécanismes potentiels

A notre connaissance, aucune étude n'a encore spécifiquement décrit la façon dont l'isolement social pourrait influencer le risque de cancer de la prostate. Les mécanismes pouvant être impliqués dans les associations observées, et qui sont décrits plus bas dans cette thèse, correspondent par conséquent seulement à des hypothèses. Il s'agit de mécanismes qui ont été proposés dans la littérature pour expliquer la façon dont les relations sociales influencent la santé de manière générale (Berkman *et al.*, 2014).

La Figure 10-1 présente de manière simplifiée la façon dont l'isolement social pourrait affecter le risque de cancer de la prostate. Les mécanismes impliqués peuvent être regroupés en trois grandes catégories : les mécanismes comportementaux liés aux modes de vie et à l'observance médicale, les mécanismes psychologiques et les mécanismes physiologiques. Il est à noter que ces mécanismes ne sont, selon toute vraisemblance, pas exclusifs les uns des autres, et n'agissent pas de façon unidirectionnelle.

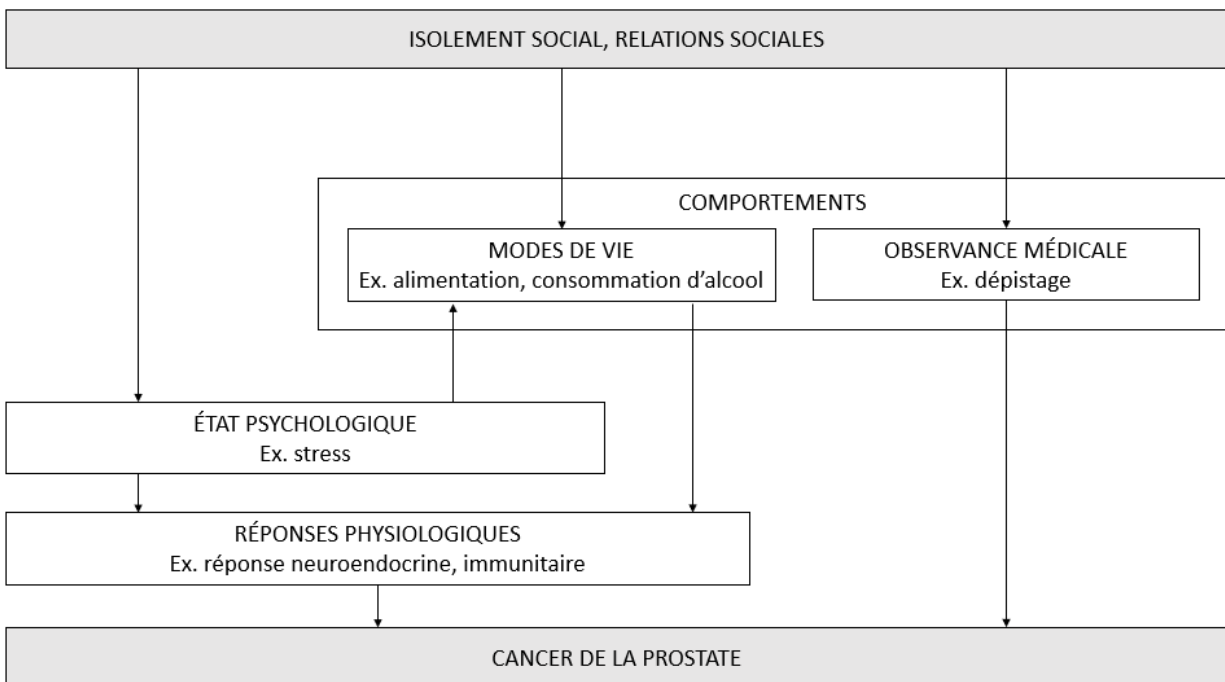


Figure 10-1 Mécanismes simplifiés par lesquels l'isolement social peut agir sur le cancer de la prostate

Adapté de Berkman and Krishna, 2014.

10.2.1 Comportements

Modes de vie

Il existe un corpus de littérature scientifique suggérant un effet des relations sociales sur les comportements liés à la santé. Les premières évidences proviennent des études ayant porté sur l'état matrimonial, qui ont montré que le fait d'être marié ou engagé dans une relation de couple mènerait à une réduction des comportements à risque et encouragerait l'adhésion aux recommandations de santé publique (Umberson, 1992). Une étude conduite sur 15 000 Australiens, a montré que par rapport aux célibataires, les couples étaient plus susceptibles d'adopter des modes de vie sains (Schoeppe *et al.*, 2018). En effet, les personnes en couple étaient plus susceptibles d'être non-fumeurs, de respecter les recommandations en ce qui concerne la consommation d'alcool, la restauration rapide, et la consommation de fruits et légumes. L'étude de Davis *et al.* a montré des résultats qui allaient dans le même sens, puisqu'ils ont observé un apport alimentaire de meilleure qualité chez les personnes vivant avec un conjoint comparativement à ceux vivant avec une personne autre qu'un conjoint ou vivant seules (Davis *et al.*, 2000). A l'inverse, ne pas être marié ou engagé dans une relation favoriserait les comportements à risque, et ceci serait particulièrement vrai chez les hommes. Une étude de cohorte menée chez des professionnels de la santé de sexe masculin aux États-Unis a suggéré que le veuvage entraînerait une augmentation de la consommation d'alcool, une diminution de l'indice de masse corporelle, ainsi qu'une diminution de la consommation de légumes par rapport aux sujets mariés (Eng *et al.*, 2005).

De façon plus générale, les études portant sur l'isolement social ont montré que les personnes isolées sont plus susceptibles d'adopter des comportements néfastes pour la santé. Des observations ont été faites, notamment pour ce qui a trait à l'alimentation, la consommation de tabac et d'alcool, ainsi qu'au manque d'activité physique (Locher *et al.*, 2005; Schrepft *et al.*, 2019). Dans une étude de cohorte d'adultes anglais âgés de plus de 50 ans, être socialement isolé était négativement associé à la pratique d'une activité physique hebdomadaire modérée à vigoureuse, à la consommation quotidienne de cinq portions de fruits et légumes tel que recommandé par les autorités de santé publique, et au surpoids ou à l'obésité (Kobayashi & Steptoe, 2018). Dans cette étude, l'isolement social était mesuré par la fréquence des contacts avec les membres de la famille ou les amis, la participation en un groupe social, une organisation ou un club, et le fait de vivre seul ou non. Dans l'étude de Shankar *et al.*, l'isolement social (mesuré par

l'état matrimonial, la fréquence des contacts avec la famille et les amis et la participation à une quelconque organisation, groupe religieux ou comité) était associé à une probabilité plus élevée de fumer, d'être inactif, ou d'avoir ces deux comportements combinés (Shankar *et al.*, 2011).

L'environnement social peut influencer les comportements et modes de vie de plusieurs façons. Tout d'abord en favorisant l'accès à l'information (par une sensibilisation accrue concernant les effets sur la santé de l'adoption de tel ou tel comportement), en apportant un soutien instrumental (c-à-d une assistance concrète, matérielle ou financière) et émotionnel (par exemple, en favorisant les échanges sur les ressentis et émotions, en apportant de l'affection et de l'empathie). Le couple est souvent le vecteur principal de soutien social. Mais en l'absence d'un conjoint, il a été montré que ce sont les enfants adultes, en particulier les filles qui prenaient cette responsabilité (Horowitz, 1985). Les filles sont en effet plus souvent impliquées que les fils dans les soins de leurs parents plus âgés (Lee *et al.*, 1993; Li *et al.*, 2021) et plus impliquées émotionnellement dans les liens intergénérationnels (Rossi & Rossi, 2018). De plus, les fonctions de maternage sont traditionnellement attribuées au genre féminin dans notre société (Lee *et al.*, 1993).

Les liens sociaux pourraient également agir de façon indirecte par l'intériorisation de normes qui sont propices à l'adoption de comportement sains et qui, au contraire, découragerait les comportements à risque pour la santé (Umberson, 1992). Il s'agit de la théorie du « contrôle social ». Ce phénomène résulte de sentiments intériorisés d'obligation morale qu'une personne a envers les autres membres de son réseau social, et qui se traduit par une autodiscipline, une prise en charge de l'individu de sa propre santé à travers ses propres actions. Le fait d'être marié/en couple, d'avoir une famille, ou de vivre avec des proches, sont tous autant de facteurs favorisant un sens des responsabilités et d'obligations. Nous voulons rester en bonne santé pour prendre soin de notre famille et de nos proches (Umberson *et al.*, 2010).

A l'inverse, un environnement social pauvre, par exemple le fait de vivre seul, pourrait influencer négativement les comportements et modes de vie. Comme démontré dans l'introduction de cette thèse, l'inactivité physique, l'obésité, les régimes alimentaires défavorables ou encore la consommation d'alcool sont autant de facteurs de risque présumés du cancer de la prostate. Il est par conséquent possible que ce soit à travers ces différents modes de vie que l'isolement social soit associé au cancer de la prostate.

Observance médicale

L'environnement social pourrait également agir sur le cancer de la prostate par le biais des comportements en matière de recherche de soins de santé. Dans une étude publiée en 2018 dans le journal *The Lancet Public Health*, ne pas être marié/en couple, vivre seul, et ne pas avoir d'enfants, étaient associés à une non-participation dans les services de santé préventifs (Stafford *et al.*, 2018). Ces services incluaient la prise de la pression artérielle, la mesure du cholestérol, les examens de la vue et dentaires, la vaccination contre la grippe ainsi que le dépistage du cancer du côlon par coloscopie et du cancer du sein par mammographie chez les femmes. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans une étude antérieure (Vozikaki *et al.*, 2017). En outre, Lau *et al.* ont observé que les hommes et les femmes âgés vivant avec leur conjoint étaient plus susceptibles que ceux vivant seuls d'avoir recours à la vaccination grippale, au dépistage du cholestérol et du cancer colorectal, et de participer aux examens médicaux de routine (notamment physique et dentaire) (Lau & Kirby, 2009). Dans une autre étude, les individus vivant seuls rapportaient des expériences en tant que patients moins favorables que les autres, dans le fait d'obtenir les soins nécessaires, et de façon rapide, et rapportaient une mauvaise communication avec le médecin (Beckett *et al.*, 2015).

Ces résultats sont conformes à l'idée qu'avoir une famille et en particulier être en cohabitation avec un ou une partenaire favoriserait la recherche des soins de santé préventifs. Le couple serait particulièrement important dans cette relation. Il a notamment été montré que dans les ménages mixtes, les femmes sont particulièrement préoccupées par la santé et le bien-être général de leurs familles et sont plus susceptibles de rechercher des soins réguliers pour elles-mêmes et pour leurs proches, incluant leur conjoint (Blumberg *et al.*, 2014; Norcross *et al.*, 1996). Dans le cadre du cancer de la prostate en particulier, ceci est corroboré par une étude récente qui a montré que les hommes en relation de couple sont plus susceptibles que les autres d'avoir recours au dépistage ou de subir une biopsie de la prostate (Tangen *et al.*, 2016).

Les liens sociaux pourraient ainsi promouvoir la participation aux services de santé préventifs par de multiples voies. Celles-ci incluent l'accès aux informations pertinentes (par exemple un conjoint, ou un enfant peut signaler des symptômes qui nécessiteraient des soins médicaux ou partager ses connaissances à propos du dépistage), un soutien pratique (en facilitant l'accès à ces services en fournissant un moyen de locomotion, ou bien en aidant à la prise de rendez-vous) et en favorisant l'acceptabilité par la réduction de l'anxiété pouvant être liée à la pratique même de certains services (comme un test ou un dépistage qui pourrait être invasif ou désagréable) ainsi que l'angoisse liée à l'annonce des résultats. Concernant le

cancer de la prostate, l'influence des membres de la famille pourrait être particulièrement importante dans ce contexte, notamment à cause du caractère héréditaire de ce cancer.

10.2.2 États psychologiques

Il a été suggéré dans la littérature que l'isolement social pourrait, entre autres, entraîner une faible estime de soi, une carence dans le soutien émotionnel reçu et un manque de but dans la vie et de contrôle personnel, c'est-à-dire la croyance selon laquelle un individu peut contrôler le cours des événements à travers ses propres actions (Umberson & Montez, 2010). Ces déficiences à tous les niveaux agissent comme des mécanismes centraux qui peuvent impacter le bien-être psychologique des individus et façonner leur santé physique. Il a notamment été suggéré que les relations sociales joueraient un rôle tampon important vis-à-vis du stress et de ses conséquences sur la santé. Un manquement dans les relations sociales pourrait ainsi diminuer la capacité d'une personne à faire face aux événements stressants, augmenter l'impact affectif négatif lié au stress ainsi qu'amplifier les réactions physiologiques et comportementales néfastes pour la santé qui sont associées à ces événements. En effet, le stress peut contribuer à la maladie à travers une modification des comportements en santé, en diminuant l'observance médicale et en favorisation des modes de vie à risque, tels que la consommation d'alcool, qui sont adoptés dans le but de faire face aux événements stressants et aux émotions négatives engendrées (Cacioppo & Hawkey, 2003).

10.2.3 Réponses physiologiques

L'environnement social peut agir de façon directe ou indirecte sur la santé par le biais de divers processus physiologiques. Le stress engendré par l'isolement peut notamment entraîner l'activation chronique du système nerveux sympathique, en particulier de l'axe sympathique-adrénal-médullaire et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. L'activation prolongée ou répétée du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien induit la sécrétion de catécholamines et de glucocorticoïdes (McEwen, 1998) qui aurait des conséquences néfastes sur les processus inflammatoires immunitaires, en particulier dans la surveillance immunitaire des tumeurs, et favoriserait l'instabilité génomique, ce qui contribuerait au développement de cancer (Lutgendorf & Sood, 2011; Reiche *et al.*, 2004; Uchino, 2006).

L'existence d'une association entre isolement social et processus physiologiques est également corroborée par des études expérimentales effectuées sur des espèces animales. Des recherches utilisant

des modèles murins ont en effet montré que l'isolement social, par l'activation de voies neuroendocrines et la sécrétion persistante des hormones de stress, ainsi que via la régulation de l'expression de gènes spécifiques, contribueraient au développement de tumeurs mammaires (Hermes *et al.*, 2009; McClintock *et al.*, 2005).

L'isolement social a également été associé à des modifications dans les réponses inflammatoires innées, les processus inflammatoires faisant partie de l'étiologie d'une multitude de maladies chroniques, incluant les cancers (Hermes *et al.*, 2006).

10.3 Aspects méthodologiques

Dans ce chapitre, la validité externe et interne des résultats obtenus dans le cadre de ce projet de thèse sont discutées, en mettant notamment l'accent sur les principaux biais relatifs aux études épidémiologiques, qui sont les biais de sélection, d'information et de confusion.

10.3.1 Validité interne

Biais de sélection

Dans le cas de l'objectif 1, les données proviennent d'un consortium international, et la présence d'erreurs de sélection inhérentes aux 12 études incluses dans les analyses ne peut être exclue. Il était malheureusement impossible pour nous de mesurer l'ampleur de tel biais. Nous avons cependant pu comparer les participants inclus dans les analyses et ceux non-inclus en raison de l'absence d'information concernant l'exposition principale étudiée, soit l'état matrimonial. Des différences minimales, non reliées à l'exposition d'intérêt ont été observées, ce qui réassurait quant à la présence d'un biais de sélection dû à l'exclusion de participants sur la base des données manquantes.

L'étude PROtEuS, utilisée principalement dans les objectifs 2, 3 et 5 portait sur la population francophone de Montréal, ce qui représente la majorité de la population de cette région avec environ 86 % des résidents concernés. Les cas ont été activement recherchés dans les services de pathologie de 7 des 9 principaux hôpitaux francophones de la région de Montréal. La comparaison avec le registre des cancers a permis d'estimer que cela représentait plus de 80 % de tous les patients atteints de cancer de la prostate diagnostiqués dans la région métropolitaine de Montréal et durant la période d'étude. Pour maximiser les chances d'avoir des témoins francophones issus de la même population que les cas, ceux-ci ont été

recrutés dans les mêmes zones résidentielles que les cas, ce qui a été confirmé par la comparaison des distributions des circonscriptions électorales entre les deux groupes. Parmi les cas et les témoins éligibles, les taux de réponses étaient respectivement de 79 % et 56 %. Ces taux de participation peuvent être considérés comme plutôt satisfaisants pour une étude cas-témoins populationnelle (Xu *et al.*, 2018). Bien qu'il fût impossible de vérifier si les participants et non-participants différaient selon les expositions étudiées, des comparaisons sur la base de différents indicateurs socio-économiques, globalement et selon le statut de la maladie, ont montré des différences négligeables entre les groupes ce qui réassurait quant à la présence d'un biais de sélection important.

Finalement, pour limiter le biais de sélection potentiel résultant des données manquantes, des imputations multiples ont été réalisées.

Biais d'information

Dans les études cas-témoins, le biais de mémoire constitue généralement une préoccupation majeure et malheureusement, nous n'avons pas pu vérifier la fiabilité des informations rapportées par les sujets. Cependant, nous ne nous attendons pas à ce que cela soit un problème important dans cette thèse puisque la plupart des expositions investiguées font référence à des facteurs sociaux importants (tels que le mariage dans l'objectif 1), et il serait étonnant, quoique pas impossible, que des sujets aient pu ne pas se rappeler de ces informations. De même, nous ne nous attendons pas à ce que les cas aient pu rapporter de façon plus détaillée leurs expositions que les témoins, les expositions étudiées ne représentant pas des facteurs de risques connus du cancer de la prostate, et les participants n'étant pas informés des objectifs spécifiques de l'étude. Concernant l'étude PROtEuS plus spécifiquement, la présence d'un éventuel biais d'information a aussi été minimisée par le fait que les entretiens ont été réalisés par des enquêteurs formés et grâce à l'utilisation de questionnaires standardisés. Malgré cela, une classification erronée des déclarations concernant les expositions reste possible, étant donné que les informations recueillies ont été auto-rapportées. La présence d'un éventuel biais de désirabilité sociale ne peut également pas être exclue. Le cas échéant, nous nous attendons à ce que les erreurs de classification induites ne soient pas différentielles entre les cas et les témoins, et que les associations observées seraient ainsi biaisées vers la valeur nulle.

Une autre préoccupation concerne les erreurs de classification selon le statut cas/témoins. Des erreurs de classification peuvent notamment survenir dans les études sur des maladies à longue latence, comme

c'est le cas pour le cancer de la prostate, où des cas non-diagnostiqués peuvent se retrouver dans le groupe témoin. Cette situation aurait pour effet d'atténuer les associations observées. Ce risque est cependant minimisé dans l'étude PROtEuS. Tout d'abord, la population d'étude était restreinte aux sujets âgés de moins de 76 ans, dans le but d'éviter d'inclure des sujets trop âgés chez qui le risque d'avoir un cancer de la prostate est grandement augmenté. Par ailleurs, le Canada possède un système de santé universel, et le dépistage faisait partie des examens routiniers chez les hommes au moment du recrutement. Au total, quasiment tous les cas et 76 % des témoins avaient reçu un test de dépistage dans les 2 ans avant le recrutement, ce qui réduit fortement la probabilité de l'existence de cancers de la prostate non détectés parmi les témoins. Pour ce qui est des cas plus spécifiquement, ces derniers étaient confirmés histologiquement grâce à leurs rapports de pathologie, et il était donc peu probable qu'il y ait eu des faux-positifs parmi eux.

Biais de confusion

Pour identifier les potentiels facteurs de confusions dans les associations étudiées, des DAGs ont été réalisés. Cette approche a permis de sélectionner les facteurs de confusion à inclure dans les différents modèles en se basant sur les connaissances et hypothèses actuelles concernant la structure causale des associations étudiées, tout en s'affranchissant des biais inhérents aux approches statistiques traditionnelles, tels que les procédures de sélection de variables automatiques (approche pas à pas). Ces approches peuvent en effet entraîner des ajustements inappropriés par des variables non confondantes ou causer au contraire l'omission de facteurs de confusion importants (Hernán *et al.*, 2002). Nous ne pouvons cependant pas totalement exclure la présence de biais de confusion résiduelle dans nos analyses, que ce soit par le fait que les facteurs de confusion sélectionnés n'aient pas été modélisés de façon appropriée ou dû à la non inclusion de facteurs importants. Afin de déterminer dans quelle mesure les associations observées auraient pu être expliquées par un facteur de confusion non mesuré, nous avons calculé les E-valeurs. Les résultats suggéraient que des associations de confusion relativement modestes pourraient expliquer certaines des associations observées, une possibilité qui ne peut être complètement exclue. Néanmoins, très peu de facteurs de risque de ce cancer ont été clairement établis. A notre connaissance aucun facteur de confusion non mesuré et connu n'aurait pas été pris en compte, et les facteurs supposément les plus importants pour le cancer de la prostate (c.-à-d. l'âge, l'ascendance ethnique, et l'histoire familiale de ce cancer) ont tous été considérés dans l'établissement des DAGs. Ainsi, seul un ou des facteur(s) non mesuré(s) et non connu(s) pourrai(en)t expliquer les associations observées.

10.3.2 Validité externe

La base de données principalement utilisée dans le cadre de ce travail (PROtEuS) inclut des hommes francophones résidant à Montréal et âgés de moins de 76 ans. Il s'agit donc principalement d'une population urbaine d'âge moyen à avancé. Les conclusions obtenues ne peuvent être étendues à toute la population canadienne mais sont généralisables à une population possédant des caractéristiques similaires. En outre, les résultats obtenus dans le premier article ont démontré que l'impact des indicateurs sociaux sur le risque de cancer de la prostate pourrait varier selon les origines ethniques. Il est par conséquent important de souligner que les résultats pourraient ne pas s'appliquer à des populations qui diffèrent culturellement de la nôtre, qui se trouve être majoritairement d'origine européenne.

10.3.3 Autres forces et limites

Plusieurs limites qui n'ont pas été citées plus haut doivent être soulignées.

L'ensemble des analyses réalisées dans le cadre de ce projet se sont appuyées sur des bases de données qui ont été initialement conçues pour mener à bien des objectifs différents de celui investigué ici, ce qui nous a limité dans notre choix concernant les indicateurs d'isolement social à investiguer. L'isolement social est un concept multidimensionnel complexe, et malheureusement nous n'avons pas d'informations concernant d'autres aspects que la structure, ce qui nous a empêché d'approfondir pleinement le sujet. Ces aspects comprennent la diversité des relations sociales, leur quantité, c'est-à-dire la fréquence des interactions entre une personne et son environnement social, ainsi que la qualité de ces relations. Cette qualité est susceptible de varier indépendamment du nombre de relations dans lesquelles une personne est impliquée, les différentes relations remplissant différentes fonctions et répondant à différents besoins. Les caractéristiques structurelles ne peuvent ainsi à elles seules fournir une évaluation de la qualité et de la quantité des relations sociales.

Par exemple pour ce qui concerne le couple, des études ont suggéré des effets bénéfiques dans le fait d'être engagé dans une relation, tandis que certaines ont souligné son aspect néfaste. Les tensions conjugales par exemple seraient à la fois associées à des effets psychologiques négatifs et à des modes de vie à risque pour la santé (Cohen *et al.*, 1991; Kiecolt-Glaser & Newton, 2001). Une mauvaise qualité de vie conjugale pourrait ainsi atténuer les effets positifs associés au fait de vivre en couple, et donc jouer le rôle de modificateur d'effet entre l'état matrimonial et le risque de cancer de la prostate. Il est cependant difficile d'apprécier dans quelle mesure cela aurait pu impacter les résultats que nous avons observés dans

cette thèse. Néanmoins, en intégrant des facteurs individuels et contextuels encore jamais étudiés, les résultats de ce travail fournissent un premier aperçu quant à l'existence d'une éventuelle association entre l'isolement social et le cancer de la prostate, et peuvent amener à de nouvelles perspectives de recherche.

Une deuxième limite concerne le manque de renseignements sur les expositions et leur variation dans le temps. En effet, la plupart des facteurs étudiés étaient mesurés au moment du diagnostic, ce qui peut poser problème en raison du non-respect éventuel de la temporalité entre l'exposition et la maladie. Il a été estimé que la période de latence pour le cancer de la prostate varie de deux années à une décennie (Salinas *et al.*, 2014). Dans l'idéal, il aurait fallu que cette période soit prise en compte et que les expositions aient précédé l'initiation du cancer pour pouvoir établir dans le futur un éventuel lien de causalité. Malheureusement, l'information concernant le moment où l'exposition a débuté n'était pas disponible. Par exemple, dans le premier article, nous avons observé que l'état matrimonial mesuré au diagnostic augmentait le risque de cancer de la prostate chez les hommes veufs, en comparaison avec les hommes mariés/partenaire. Le moment du veuvage n'a pas été rapporté. Certains hommes sont potentiellement veufs depuis plus de dix ans, tandis que d'autres n'ont perdu leur conjoint(e) que très récemment. Il se peut que seul le premier cas soit associé à une augmentation du risque de cancer, hypothèse impossible à vérifier. Il est donc important de prendre en compte les expositions passées, en particulier lorsque l'on étudie une maladie pouvant avoir une longue période de latence, comme le cancer. Néanmoins, pour certaines des expositions investiguées dans cette thèse, nous avons de l'information avant ou pendant la période de latence, comme le nombre de personnes vivant avec le sujet (mesuré à l'âge de 40 ans, soit 20 ans avec la date de recrutement, et 2 ans avant celle-ci), et les différents indicateurs contextuels (mesurés en 1996, soit 10 ans avant la date de recrutement).

Par ailleurs, avoir des données sur les expositions tout au long de la vie permettrait de fournir des éléments concernant les effets à long terme de l'isolement social sur le cancer de la prostate. Il est en effet possible que ce soit l'accumulation des expositions sur le long terme qui augmente le risque de ce cancer, et non pas une exposition à un moment donné dans le temps. L'isolement social, la perception des individus de cet isolement, et son effet sur la santé sont également susceptibles d'évoluer avec le temps et avec l'âge. Nous pourrions faire l'hypothèse qu'un isolement social relatif à l'environnement familial, comme évalué dans cette thèse, pourrait être plus néfaste pour la santé à un âge avancé. Les personnes âgées font en effet face à des événements perturbateurs de la vie, tels que la retraite, la perte d'amis, ou la perte de mobilité, qui restreignent leur réseau social et les rendent moins susceptibles de pouvoir recevoir du soutien social compensatoire de la part de sources externes (comme les collègues, amis ou

autres). Malheureusement, nous n'avons pas l'information nous permettant de mesurer les effets cumulatifs potentiels de l'isolement social ou d'évaluer la présence de périodes critiques au cours de la vie.

Une autre limite que nous pouvons citer est une limite courante du domaine de l'épidémiologie sociale, et fait référence au problème de la conceptualisation des expositions d'intérêt en raison de la violation de l'hypothèse de « constance » (consistency, en anglais). En inférence causale, cette hypothèse stipule qu'il ne doit y avoir qu'une seule version de l'exposition d'intérêt, et que cette version doit être la même chez tous les individus exposés (VanderWeele, 2009). Dans la mesure où les effets des indicateurs d'isolement social sur la santé peuvent varier selon les populations et les contextes, nous pouvons faire la supposition que cette hypothèse n'est pas respectée. Cependant, nous ne sommes qu'aux phases préliminaires de l'exploration du sujet de recherche abordé dans cette thèse. Rehkopf et *al.* soutiennent que dans ce cas-là, l'hypothèse de constance est peut-être moins importante, car il s'agit avant tout de ratisser large et d'essayer d'amasser des évidences sur le sujet, même si les mesures utilisées ne correspondent pas à une intervention clairement définie (Rehkopf *et al.*, 2016). Des analyses spécifiques de décomposition de l'effet total en effet direct et de médiation seraient nécessaires afin de clarifier les mécanismes expliquant comment l'isolement social pourrait augmenter le risque de cancer de la prostate. Les résultats permettraient de fournir des informations quant aux interventions qui pourraient être menées de façon efficace pour potentiellement réduire les inégalités sociales en lien avec ce cancer, par exemple des interventions ciblant les modes de vie. Un autre problème ayant trait aux expositions d'intérêt est lié à la manipulabilité de ces expositions. En effet, les indicateurs structurels investigués dans cette thèse ne sont pas ou peu manipulables, comme l'état matrimonial ou la structure familiale. Dans certains pays, il existe néanmoins des politiques publiques qui visent à renforcer le mariage et la famille. De façon extrême, aux Etats-Unis, certains états comme l'Oklahoma favorisent le mariage et la famille par une politique fiscale favorable, des réformes de l'aide sociale encourageant la procréation et l'adoption et en adoptant une législation favorisant l'éducation pré-nuptiale et décourageant les divorces (Maher, 2005). La manipulabilité de l'isolement social au sens plus large semble plus concevable. Il existe de nombreuses interventions ayant montré une bonne efficacité dans la réduction de l'isolement, en particulier chez les personnes âgées (Dickens *et al.*, 2011; Gardiner *et al.*, 2018). Ces interventions consistent en la création de groupes communautaires et de soutien social, des visites à domiciles ou contacts en distanciel, ou encore en une amélioration des infrastructures d'accès aux transports et de technologies de communications.

La présente étude expose plusieurs points forts importants. Le premier est la grande taille des échantillons utilisés. En combinant une grande quantité de données provenant de nombreuses études, le premier article inclut 14 760 cas de cancer de la prostate et de 12 019 témoins de la population. L'étude PROtEuS, utilisée dans les articles 2, 3 et 5, est par ailleurs la plus large étude cas-témoins basée sur la population conduite à ce jour sur le cancer de la prostate. Outre une puissance statistique élevée, ces grandes tailles d'échantillon ont fourni la capacité d'étudier efficacement les associations séparément selon les informations disponibles sur le stade et le grade du cancer de la prostate.

Dans de nombreuses études antérieures des facteurs de risque du cancer de la prostate, un rôle des habitudes de dépistage a été soupçonné sans pour autant avoir été évalué formellement par manque d'information à ce sujet. L'étude PROtEuS a un avantage marqué à ce niveau, ayant été menée sur une population largement et régulièrement dépistée au moment où les sujets ont été recrutés (malgré la non-existence de programme organisé au Canada) et incluant des informations concernant le dépistage, ce que très peu d'études conduites sur le sujet possèdent. En outre, nous ne nous attendons pas à ce que notre population ait été impactée par les arrêts de recommandation concernant le dépistage pour ce cancer, l'étude ayant été conduite avant l'apparition de ces recommandations et même avant l'apparition des grands essais cliniques montrant l'absence d'efficacité du dépistage dans la réduction de la mortalité. Ainsi, les informations individuelles sur le dépistage nous ont permis d'évaluer son rôle dans les associations observées, ainsi que de limiter l'impact sur nos résultats de la présence de cancers de la prostate non diagnostiqués parmi les témoins. Nous sommes donc confiants que les associations observées à partir de l'étude PROtEuS ne sont pas principalement explicables par des différences au niveau de la détection du cancer de la prostate.

10.4 Contributions à l'avancement des connaissances

Le projet réalisé dans le cadre de ce doctorat répond à un problème de santé publique majeur et actuel. Le cancer de la prostate fait partie des cancers les plus fréquents chez les hommes dans de nombreux pays dans le monde et notamment au Canada, avec 118 nouveaux cas diagnostiqués pour 100 000 personnes en 2021 (Société canadienne du cancer, 2021). Toutefois, et en dépit des recherches effectuées jusqu'à ce jour les seuls facteurs de risque établis jusqu'ici pour ce cancer sont l'âge avancé, l'ascendance ethnique sub-saharienne et l'histoire familiale au premier degré (Thun *et al.*, 2017). C'est pourquoi, il était essentiel d'explorer de nouvelles voies de recherche.

Les modifications des comportements individuels, tel que l'alimentation et l'activité physique, sont cruciaux lorsqu'il s'agit de prévenir les cancers. Il ne faut cependant pas négliger l'importance des déterminants sociaux dans les stratégies de prévention. Des études ont effet montré que l'isolement social influencerait les comportements et les habitudes de santé et pourrait donc avoir un impact sur le cancer de la prostate, de son développement à son pronostic. Cependant, il existe un manque flagrant dans les connaissances quant à la façon dont l'isolement social influence spécifiquement l'incidence de ce cancer. En intégrant des informations sur l'environnement social, notamment familial, à plusieurs niveaux, nous avons abordé l'étude du développement du cancer de la prostate sous un tout nouvel angle. Les travaux effectués dans cette thèse sont donc hautement novateurs et comblent une lacune importante dans les connaissances. Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent qu'un réseau social pauvre, investigué à travers plusieurs indicateurs, augmenterait le risque de cancer de la prostate.

Plus spécifiquement, les résultats obtenus dans l'article 1 ont permis d'identifier les hommes célibataires et veufs comme des sous-populations à risque pour le cancer de la prostate. Les hommes veufs sont particulièrement vulnérables car nos résultats suggèrent que leur diagnostic est malheureusement souvent posé à un stade avancé de la maladie, et par conséquent ils sont sujets à recevoir un pronostic plus sombre. Ces observations soulignent la nécessité de recommandations d'accompagnement social préventif auprès de ces populations, et éventuellement de la mise en place de suivis médicaux plus étroits. Bien que le dépistage systématique ne soit pas encouragé, ces hommes pourraient par exemple bénéficier d'une détection à un stade plus précoce. Ces résultats ont suscité un intérêt auprès de la presse publique canadienne écrite et audiovisuelle (ANNEXE I).

Dans l'article 2, nous avons investigué un large éventail d'indicateurs situationnels d'isolement social en relation avec le risque de cancer de la prostate. Nos résultats suggèrent, dans l'ensemble, qu'un environnement familial riche pourrait être protecteur vis-à-vis de ce cancer. Ces résultats novateurs pourraient avoir un impact significatif important pour la santé publique. Ils pourraient notamment permettre d'identifier des groupes plus vulnérables que d'autres, tels que les hommes vivant seuls, dont les besoins et les conditions de santé devraient être surveillés plus étroitement.

L'article 3 met en exergue une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les hommes vivant dans des quartiers caractérisés par une forte défavorisation sociale, indépendamment de la défavorisation matérielle et des facteurs sociaux individuels. Il s'agit à notre connaissance de la première étude ayant investigué l'impact de la défavorisation sociale contextuelle sur ce cancer. Elle contribue à une meilleure

compréhension des déterminants du cancer de la prostate distribués spatialement et souligne l'importance de considérer, en plus des aspects individuels, l'environnement contextuel dans lequel l'individu évolue afin de mettre en place de façon plus efficiente les politiques et interventions de santé publique.

Les résultats de l'article 4 ont donné un aperçu de l'état actuel des connaissances concernant l'association entre les relations sociales et le dépistage du cancer de la prostate, en particulier du test de l'APS et de l'examen rectal digital. Nous avons montré que les relations sociales pourraient avoir une influence sur la décision des hommes de se faire tester ou non pour le cancer de la prostate. Cependant des lacunes importantes ont été identifiées, notamment en ce qui a trait aux mécanismes impliqués, ainsi que sur les obstacles et facilitateurs sociaux potentiels au dépistage. Des recommandations ont été formulées en conséquence pour la conduite de futures études sur le sujet. Les résultats obtenus pourront fournir des outils aux intervenants en santé publique afin de mieux orienter la mise en place de stratégies appropriées visant à prévenir le cancer de la prostate.

L'article 5 a permis de mettre en évidence que la composition adulte du ménage, en particulier le fait de vivre sans un conjoint, serait associée à des comportements néfastes pour la santé et rattachés aux habitudes de vie (e.g., tabagisme, alimentation). Des populations vulnérables ont ainsi été identifiées. Suite à une confirmation à partir d'études prospectives, ces résultats pourraient aussi aider à améliorer notre compréhension des mécanismes par lesquels les conditions de vie influencent le risque de cancer de la prostate, et *in fine* aider à la mise en place d'interventions de santé publique.

Nous pouvons conclure en suggérant que les résultats inédits et rapportés dans cette thèse pourront, sous couvert de confirmation dans d'autres populations, mener à une meilleure compréhension des déterminants sociaux du cancer de la prostate et pourront aider à cibler les populations les plus vulnérables, et ainsi permettre de mener des interventions de santé publique ciblées dans le but de réduire les disparités sociales en matière de cancer.

10.5 Perspectives de recherche

Différentes pistes de recherches pourraient être explorées à la suite de ce travail. Tout d'abord, il serait intéressant pour des études ultérieures d'analyser de façon plus approfondie l'effet de l'isolement social sur le risque de cancer de la prostate. Les relations sociales ont de multiples facettes et les différentes dimensions de l'isolement pourrait avoir des implications différentes pour la santé. D'autres aspects qui

n'ont pas été investigués dans cette thèse pourraient être explorés, tels que la quantité des interactions entre un individu et son environnement social, ainsi que l'aspect fonctionnel de l'isolement social. Des indices préexistants combinant plusieurs indicateurs pourraient être utilisés dans de futures recherches. Par exemple l'indice de réseau social de Berkman-Syme est une mesure composite de quatre indicateurs incluant l'état matrimonial, la sociabilité (nombre et fréquence des contacts avec les enfants, les proches et les amis), l'appartenance à un groupe religieux et l'appartenance à d'autres organismes communautaires (Berkman & Syme, 1979). Des indices nouveaux pourraient également voir le jour dans le futur et être utilisés dans la recherche, l'élaboration d'un instrument international standard pour mesurer le concept d'isolement social faisant partie des stratégies implémentées par l'organisation mondiale de la santé pour améliorer la recherche et renforcer les évidences dans le futur (World Health Organization, 2021). Des relations sociales de mauvaise qualité, impliquant de la frustration, de l'irritation, ou des critiques négatives ont par ailleurs été rapportées comme ayant un impact important sur la santé et le bien-être (Birditt & Antonucci, 2008; Pieh *et al.*, 2020; Teo *et al.*, 2013). Ainsi, des recherches futures pourraient également s'intéresser à l'aspect plus qualitatif des relations sociales, cet aspect n'ayant que peu été étudié en lien avec le cancer de la prostate. En effet, la qualité des relations qu'un individu entretient avec d'autres personnes pourrait s'avérer être plus importante pour la santé que le nombre de personnes avec lesquelles il interagit, notamment lorsque cela concerne l'entourage proche, et pourrait influencer la santé par des mécanismes différents.

Afin d'élaborer et de mettre en œuvre des stratégies d'intervention et de prévention efficaces vis-à-vis du cancer de la prostate, des études futures devront se pencher sur comment et dans quelles circonstances les relations sociales affectent le cancer de la prostate. De futures analyses mieux adaptées pour démêler les effets modérateurs et médiateurs permettront d'éclaircir les mécanismes sous-jacents impliqués dans les associations. Par exemple, les effets médiateurs possibles des modes de vie sur l'association entre les aspects de l'environnement social et le cancer de la prostate pourront être explorés à l'aide d'analyses de médiation causale comme proposé par VanderWeele (VanderWeele, 2016). Des facteurs propices à la prévention pourront ainsi être identifiés.

Certains sous-groupes de population, comme les minorités visibles et ethniques, pourraient être des populations particulièrement à risque d'isolement social. Les recherches futures gagneraient à examiner ces populations en détails, ainsi que de considérer l'étude de l'isolement social à travers toutes les catégories de statut socio-économique existantes dans la société. En effet, il a été suggéré qu'un statut socio-économique élevée favoriserait l'intégration plutôt que l'isolement, dans le sens où cela apporterait

un ensemble de compétences sociales personnelles qui les mettraient à moindre risque d'isolement, comme la résolution de conflits (Patterson, 2016). Les personnes à haut statut socio-économique pourraient utiliser leurs ressources pour se protéger des impacts négatifs de l'isolement sur la santé. *A contrario*, certains auteurs suggèrent que les personnes défavorisées socioéconomiquement pourraient être plus protégées des effets de l'isolement social que les personnes favorisées car ils développeraient un sens communautaire et altruiste plus fort (Kraus *et al.*, 2012).

Le défi majeur pour les recherches futures sera également de saisir la relation dynamique et potentiellement bidirectionnelle entre l'isolement social et le risque de cancer de la prostate. Tenir compte des variations de l'environnement social pourrait s'avérer être essentiel pour améliorer notre compréhension de la façon dont les relations sociales influencent le risque de cancer et la santé en général. Les plans pourraient par exemple inclure la réalisation d'analyses longitudinales. Des modèles analytiques de style parcours de vie (*lifecourse*) permettraient d'évaluer la présence d'effets cumulatifs potentiels d'un isolement social tout au long de la vie ou bien l'existence de périodes critiques où être isolé socialement jouerait un rôle particulièrement prépondérant sur le risque de cancer de la prostate. Les personnes qui sont chroniquement isolées pendant une période prolongée auront probablement besoin d'approches et d'interventions différentes de celles qui sont devenues isolées à la suite d'événements passés. Des études de cohorte à large échelle permettraient d'adopter une approche plus globale de l'étude des relations sociales tout au long de la vie. La prise en compte du contexte sera alors primordiale afin de pouvoir mettre en place des interventions capables de lutter efficacement contre l'isolement social et ses effets sur la santé. L'éducation, l'emploi ou l'accès aux soins de santé, sont autant de domaines qui pourraient être d'importants leviers d'action, dans la mesure où elles peuvent directement affecter les facteurs de risque d'isolement social.

Finalement, les recherches qui sous-tendent ce projet sont applicables à d'autres types de cancer ainsi qu'à d'autres issues.

10.6 Conclusion

L'objectif de cette thèse était d'investiguer les associations entre différents indicateurs relatifs à l'isolement social et le risque de cancer de la prostate, globalement puis selon le degré d'agressivité du cancer, ainsi qu'avec des comportements liés à la santé.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus suggèrent qu'un environnement social pauvre, mesuré à plusieurs niveaux, serait associé à une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les hommes. Le lien entre l'isolement social et le risque de cancer de la prostate n'a été cependant que partiellement abordé dans cette thèse. De futures études épidémiologiques sont nécessaires afin d'investiguer plus en profondeur le rôle de cette exposition. Des analyses de médiation causale seraient particulièrement pertinentes afin de mieux comprendre le rôle sous-jacent possible du mode de vie ou d'autres facteurs dans les associations observées.

Néanmoins, si les résultats obtenus sont avérés auprès d'autres populations, ils pourront fournir de nouvelles perspectives pour la prévention du cancer de la prostate. D'une part, ils peuvent aider à cibler les populations vulnérables, telles que les hommes veufs. D'autres part, par la compréhension des mécanismes impliqués, les disparités sociales en matière de santé pourraient être réduites grâce à l'implémentation d'interventions ciblées. Ainsi, en amenant de nouvelles connaissances quant aux circonstances entourant la maladie et par l'identification de populations vulnérables, cette thèse a permis de générer des résultats hautement novateurs qui pourraient avoir un impact translationnel pertinent pour les cliniciens et décideurs politiques en santé publique pour l'intervention et la prévention du cancer de la prostate.

11 BIBLIOGRAPHIE

- Aizer AA, Chen MH, McCarthy EP, Mendu ML, Koo S, Wilhite TJ, Graham PL, Choueiri TK, Hoffman KE, Martin NE, Hu JC, Nguyen PL (2013) Marital status and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 31(31):3869-3876.
- Allott EH, Masko EM, Freedland SJ (2013) Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 63(5):800-809.
- Altieri A & Hemminki K (2007) Number of siblings and the risk of solid tumours: a nation-wide study. *British journal of cancer* 96(11):1755-1759.
- American Cancer Society (2019) Prostate Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging.).
- American Cancer Society (2022) Cancer Staging.).
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC (2018) *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing,
- Andersen ZJ, Lassen CF, Clemmensen IH (2008) Social inequality and incidence of and survival from cancers of the mouth, pharynx and larynx in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 44(14):1950-1961.
- Andersson SO, Baron J, Bergström R, Lindgren C, Wolk A, Adami HO (1996) Lifestyle factors and prostate cancer risk: a case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 5(7):509-513.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD (2009) Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 360(13):1310-1319.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, Team ftPP (2012) Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *Journal of the National Cancer Institute* 104(2):125-132.
- Anson O (1988) Living arrangements and women's health. *Soc Sci Med* 26(2):201-208.
- August KJ & Rook KS (2013) Social Relationships. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, Gellman MD & Turner JR (Édit.) Springer New York, New York, NY 10.1007/978-1-4419-1005-9_59. p 1838-1842.
- Bae S, Urrutia-Rojas X, Patel D, Migala WM, Rivers PA, Singh KP (2007) Comparison of health behaviors among single- and multiple-member households. *American Journal of Health Behavior* 31(5):514-525.
- Barrett KE, Boitano S, Barman SM, Brooks HL (2010) Ganong's review of medical physiology twenty.
- Beckett MK, Elliott MN, Haviland AM, Burkhart Q, Gaillot S, Montfort D, Saliba D (2015) Living Alone and Patient Care Experiences: The Role of Gender in a National Sample of Medicare Beneficiaries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 70(10):1242-1247.

- Bell N, Gorber SC, Shane A, Joffres M, Singh H, Dickinson J, Shaw E, Dunfield L, Tonelli M, Care CTFoPH (2014) Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. *Cmaj* 186(16):1225-1234.
- Benke IN, Leitzmann MF, Behrens G, Schmid D (2018) Physical activity in relation to risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 29(5):1154-1179.
- Bergelt C, Prescott E, Grønbaek M, Koch U, Johansen C (2009) Social ties and risk for cancer--a prospective cohort study. *Acta Oncol* 48(7):1010-1018.
- Berkman LF, Kawachi I, Glymour MM (2014) *Social epidemiology*. Oxford University Press,
- Berkman LF & Syme SL (1979) Social networks, host resistance, and mortality: a nine-year follow-up study of Alameda County residents. *American journal of Epidemiology* 109(2):186-204.
- Beutel ME, Klein EM, Brähler E, Reiner I, Jünger C, Michal M, Wiltink J, Wild PS, Münzel T, Lackner KJ, Tibubos AN (2017) Loneliness in the general population: prevalence, determinants and relations to mental health. *BMC Psychiatry* 17(1):97.
- Birditt K & Antonucci TC (2008) Life sustaining irritations? Relationship quality and mortality in the context of chronic illness. *Soc Sci Med* 67(8):1291-1299.
- Blanc-Lapierre A, Sauvé J-F, Parent MÉ (2018) Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene, and risk of prostate cancer in a population-based study. *Occupational and Environmental Medicine* 75(8):562-572.
- Blumberg SJ, Vahratian A, Blumberg JH (2014) Marriage, cohabitation, and men's use of preventive health care services. *NCHS Data Brief* (154):1-8.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394-424.
- Brinkhues S, Dukers-Muijers N, Hoebe C, van der Kallen CJH, Dagnelie PC, Koster A, Henry RMA, Sep SJS, Schaper NC, Stehouwer CDA, Bosma H, Savelkoul PHM, Schram MT (2017) Socially isolated individuals are more prone to have newly diagnosed and prevalent type 2 diabetes mellitus - the Maastricht study. *BMC Public Health* 17(1):955.
- Buja A, Lago L, Lago S, Vinelli A, Zanardo C, Baldo V (2018) Marital status and stage of cancer at diagnosis: A systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 27(1).
- Burns R, Walsh B, O'Neill S, O'Neill C (2012) An examination of variations in the uptake of prostate cancer screening within and between the countries of the EU-27. *Health Policy* 108(2-3):268-276.
- Cacioppo JT & Hawkley LC (2003) Social isolation and health, with an emphasis on underlying mechanisms. *Perspect Biol Med* 46(3 Suppl):S39-52.
- Cacioppo JT & Patrick W (2008) *Loneliness: Human nature and the need for social connection*. W W Norton & Co, New York, NY, US. xiv, 317-xiv, 317 p
- Cancer Research UK (2020) Cancer Grading. Cancer Research UK.).
- Cantor MH & Little V (1985) "Aging and social care", *Handbook of aging and the social sciences* (2nd edition). :745-781.

- Carr D & Utz RL (2020) Families in Later Life: A Decade in Review. *Journal of Marriage and Family* 82(1):346-363.
- Cavalli-Björkman N, Qvortrup C, Sebjørnsen S, Pfeiffer P, Wentzel-Larsen T, Glimelius B, Sorbye H (2012) Lower treatment intensity and poorer survival in metastatic colorectal cancer patients who live alone. *British journal of cancer* 107(1):189-194.
- Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI (2000) Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 56(5):823-827.
- Charatan FB (1994) FDA approves test for prostatic cancer. *BMJ* 309(6955):628.
- Cheng I, Witte JS, McClure LA, Shema SJ, Cockburn MG, John EM, Clarke CA (2009) Socioeconomic status and prostate cancer incidence and mortality rates among the diverse population of California. *Cancer Causes Control* 20(8):1431-1440.
- Choi H, Irwin MR, Cho HJ (2015) Impact of social isolation on behavioral health in elderly: Systematic review. *World journal of psychiatry* 5(4):432-438.
- Clair R, Gordon M, Kroon M, Reilly C (2021) The effects of social isolation on well-being and life satisfaction during pandemic. *Humanities and Social Sciences Communications* 8(1):28.
- Clarke P & Wheaton B (2007) Addressing data sparseness in contextual population research: Using cluster analysis to create synthetic neighborhoods. *Sociological Methods & Research* 35(3):311-351.
- Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, Hankey BF, Singh GK, Lin YD, Goodman MT, Lynch CF, Schwartz SM, Chen VW, Bernstein L, Gomez SL, Graff JJ, Lin CC, Johnson NJ, Edwards BK (2009) Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control* 20(4):417-435.
- Cohen S (2004) Social relationships and health. *American Psychologist* 59(8):676-684.
- Cohen S, Doyle WJ, Skoner DP, Rabin BS, Gwaltney JM, Jr. (1997) Social ties and susceptibility to the common cold. *JAMA* 277(24):1940-1944.
- Cohen S, Schwartz JE, Bromet EJ, Parkinson DK (1991) Mental health, stress, and poor health behaviors in two community samples. *Prev Med* 20(2):306-315.
- Consedine NS, Horton D, Ungar T, Joe AK, Ramirez P, Borrell L (2007) Fear, Knowledge, and Efficacy Beliefs Differentially Predict the Frequency of Digital Rectal Examination Versus Prostate Specific Antigen Screening in Ethnically Diverse Samples of Older Men. *American journal of men's health* 1(1):29-43.
- Conti DV, Darst BF, Moss LC, Saunders EJ, Sheng X, Chou A, Schumacher FR, Olama AAA, Benlloch S, Dadaev T, Brook MN, Sahimi A, Hoffmann TJ, Takahashi A, Matsuda K, Momozawa Y, Fujita M, Muir K, Lophatananon A, Wan P, Le Marchand L, Wilkens LR, Stevens VL, Gapstur SM, Carter BD, Schleutker J, Tammela TLJ, Sipeky C, Auvinen A, Giles GG, Southey MC, MacInnis RJ, Cybulski C, Wokołarczyk D, Lubiński J, Neal DE, Donovan JL, Hamdy FC, Martin RM, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Weischer M, Bojesen SE, Røder MA, Iversen P, Batra J, Chambers S, Moya L, Horvath L, Clements JA, Tilley W, Risbridger GP, Gronberg H, Aly M, Szulkin R, Eklund M, Nordström T, Pashayan N, Dunning AM, Ghousaini M, Travis RC, Key TJ, Riboli E, Park JY, Sellers TA, Lin H-Y, Albanes D, Weinstein SJ, Mucci LA, Giovannucci E, Lindstrom S, Kraft P, Hunter DJ, Penney KL, Turman C, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, Hamilton RJ, Fleshner NE, Finelli A, Parent M-

- É, Stanford JL, Ostrander EA, Geybels MS, Koutros S, Freeman LEB, Stampfer M, Wolk A, Håkansson N, Andriole GL, Hoover RN, Machiela MJ, Sørensen KD, Borre M, Blot WJ, Zheng W, Yeboah ED, Mensah JE, Lu Y-J, Zhang H-W, Feng N, Mao X, Wu Y, Zhao S-C, Sun Z, Thibodeau SN, McDonnell SK, Schaid DJ, West CML, Burnet N, Barnett G, Maier C, Schnoeller T, Luedeke M, Kibel AS, Drake BF, Cussenot O, Cancel-Tassin G, Menegaux F, Truong T, Koudou YA, John EM, Grindedal EM, Maehle L, Khaw K-T, Ingles SA, Stern MC, Vega A, Gómez-Caamaño A, Fachal L, Rosenstein BS, Kerns SL, Ostrer H, Teixeira MR, Paulo P, Brandão A, Watya S, Lubwama A, Bensen JT, Fontham ETH, Mohler J, Taylor JA, Kogevinas M, Llorca J, Castaño-Vinyals G, Cannon-Albright L, Teerlink CC, Huff CD, Strom SS, Multigner L, Blanchet P, Brureau L, Kaneva R, Slavov C, Mitev V, Leach RJ, Weaver B, Brenner H, Cuk K, Holleczeck B, Saum K-U, Klein EA, Hsing AW, Kittles RA, Murphy AB, Logothetis CJ, Kim J, Neuhausen SL, Steele L, Ding YC, Isaacs WB, Nemesure B, Hennis AJM, Carpten J, Pandha H, Michael A, De Ruyck K, De Meerleer G, Ost P, Xu J, Razack A, Lim J, Teo S-H, Newcomb LF, Lin DW, Fowke JH, Neslund-Dudas C, Rybicki BA, Gamulin M, Lessel D, Kulis T, Usmani N, Singhal S, Parliament M, Claessens F, Joniau S, Van den Broeck T, Gago-Dominguez M, Castelao JE, Martinez ME, Larkin S, Townsend PA, Aukim-Hastie C, Bush WS, Aldrich MC, Crawford DC, Srivastava S, Cullen JC, Petrovics G, Casey G, Roobol MJ, Jenster G, van Schaik RHN, Hu JJ, Sanderson M, Varma R, McKean-Cowdin R, Torres M, Mancuso N, Berndt SI, Van Den Eeden SK, Easton DF, Chanock SJ, Cook MB, Wiklund F, Nakagawa H, Witte JS, Eeles RA, Kote-Jarai Z & Haiman CA (2021) Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction. *Nature Genetics* 53(1):65-75.
- Cornwell EY & Waite LJ (2009) Social disconnectedness, perceived isolation, and health among older adults. *Journal of health and social behavior* 50(1):31-48.
- Coughlin SS (2020) A review of social determinants of prostate cancer risk, stage, and survival. *Prostate Int* 8(2):49-54.
- Courtin E & Knapp M (2017) Social isolation, loneliness and health in old age: a scoping review. *Health & Social Care in the Community* 25(3):799-812.
- Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Skegg DC (2006a) Risk factors for prostate cancer: A national case-control study. *Int J Cancer* 119(7):1690-1694.
- Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Skegg DCG (2006b) Risk factors for prostate cancer: A national case-control study. *International Journal of Cancer* 119(7):1690-1694.
- Crawford ED (2009) Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology* 73(5 Suppl):4-10.
- Crittenden CN, Pressman SD, Cohen S, Janicki-Deverts D, Smith BW, Seeman TE (2014) Social integration and pulmonary function in the elderly. *Health Psychol* 33(6):535-543.
- Crouse DL, Ross NA, Goldberg MS (2009) Double burden of deprivation and high concentrations of ambient air pollution at the neighbourhood scale in Montreal, Canada. *Social Science & Medicine* 69(6):971-981.
- Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, Ogedegbe G, Schoenthaler A (2014) Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. *Curr Hypertens Rep* 16(10):483.
- Curtis S, Setia MS, Quesnel-Vallee A (2009) Socio-geographic mobility and health status: a longitudinal analysis using the National Population Health Survey of Canada. *Social science & medicine (1982)* 69(12):1845-1853.

- Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, Eeles RA, Ford LG, Hamdy FC, Holmberg L, Ilic D, Key TJ, Vecchia CL, Lilja H, Marberger M, Meyskens FL, Minasian LM, Parker C, Parnes HL, Perner S, Rittenhouse H, Schalken J, Schmid H-P, Schmitz-Dräger BJ, Schröder FH, Stenzl A, Tombal B, Wilt TJ, Wolk A (2014) Prevention and early detection of prostate cancer. *The Lancet Oncology* 15(11):e484-e492.
- Dahlgren G & Whitehead M (1991) Policies and strategies to promote social equity in health.
- Davis MA, Murphy SP, Neuhaus JM, Gee L, Quiroga SS (2000) Living arrangements affect dietary quality for U.S. adults aged 50 years and older: NHANES III 1988-1994. *J Nutr* 130(9):2256-2264.
- de Jong Gierveld J, Van Tilburg T, Dykstra PA (2006) Loneliness and social isolation. *Cambridge handbook of personal relationships* :485-500.
- Demoury C, Karakiewicz P, Parent ME (2016) Association between lifetime alcohol consumption and prostate cancer risk: A case-control study in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol* 45:11-17.
- Demoury C, Thierry B, Richard H, Sigler B, Kestens Y, Parent ME (2017) Residential greenness and risk of prostate cancer: A case-control study in Montreal, Canada. *Environ Int* 98:129-136.
- Department of Economic and Social Affairs, Population Division, United Nations (2017) Living arrangements of older persons : a report on an expanded international dataset. United Nations, New York.
- DeRouen MC, Schupp CW, Yang J, Koo J, Hertz A, Shariff-Marco S, Cockburn M, Nelson DO, Ingles SA, Cheng I, John EM, Gomez SL (2018) Impact of individual and neighborhood factors on socioeconomic disparities in localized and advanced prostate cancer risk. *Cancer causes & control* : CCC 29(10):951-966.
- DerSimonian R & Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 7(3):177-188.
- Dickens AP, Richards SH, Greaves CJ, Campbell JL (2011) Interventions targeting social isolation in older people: a systematic review. *BMC Public Health* 11(1):647.
- Dickey SL, Cormier E, Whyte J, Ralston PA (2016a) Intrapersonal and community factors associated with prostate cancer screening among African-American males in the US. *Nursing-Research and Reviews* 6:33-42.
- Dickey SL, Cormier EM, Whyte Jt, Graven L, Ralston PA (2016b) Demographic, Social Support, and Community Differences in Predictors of African-American and White Men Receiving Prostate Cancer Screening in the United States. *Public Health Nurs* 33(6):483-492.
- Dohle GR, Smit M, Weber RF (2003) Androgens and male fertility. *World J Urol* 21(5):341-345.
- Dong X & Liu A (2017) Variations Between Sources of Social Support and Cancer Screen Behaviors in U.S. Chinese Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 72(suppl_1):S26-S31.
- Durkheim É (1897) *Le suicide: étude de sociologie*. Alcan,
- Ek S (2013) Gender differences in health information behaviour: a Finnish population-based survey. *Health Promotion International* 30(3):736-745.
- El-Haddad B, Dong F, Kallail KJ, Hines RB, Ablah E (2015) Association of marital status and colorectal cancer screening participation in the USA. *Colorectal Dis* 17(5):O108-114.

- Elovainio M, Lumme S, Arffman M, Manderbacka K, Pukkala E, Hakulinen C (2021) Living alone as a risk factor for cancer incidence, case-fatality and all-cause mortality: A nationwide registry study. *SSM - population health* 15:100826.
- Eng PM, Kawachi I, Fitzmaurice G, Rimm EB (2005) Effects of marital transitions on changes in dietary and other health behaviours in US male health professionals. *J Epidemiol Community Health* 59(1):56-62.
- ENVIRONMENTAL SYSTEMS RESEARCH INSTITUTE INC. (ESRI) (2009) *ArcGIS Desktop 9.3.1*. Redlands, ESRI inc.,
- Eriksson H, Lyth J, Månsson-Brahme E, Frohm-Nilsson M, Ingvar C, Lindholm C, Naredi P, Stiernér U, Carstensen J, Hansson J (2014) Later stage at diagnosis and worse survival in cutaneous malignant melanoma among men living alone: a nationwide population-based study from Sweden. *J Clin Oncol* 32(13):1356-1364.
- Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ (2002) Overdiagnosis Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Lessons From U.S. Prostate Cancer Incidence Trends. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 94(13):981-990.
- Evans IEM, Martyr A, Collins R, Brayne C, Clare L (2019) Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 70(s1):S119-S144.
- Eylert MF, Bahl A, Hounscome L, Verne J, Jefferies ER, Persad RA (2015) The impact of socio-economic deprivation on incidence, treatment and mortality from prostate cancer in England, 1990–2010. *Journal of Clinical Urology* 9(2):93-101.
- Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J (2018) Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 319(18):1914-1931.
- Fincham SM, Hill GB, Hanson J, Wijayasinghe C (1990) Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. *Prostate* 17(3):189-206.
- Fleisch Marcus A, Illescas AH, Hohl BC, Llanos AA (2017) Relationships between social isolation, neighborhood poverty, and cancer mortality in a population-based study of US adults. *PLoS One* 12(3):e0173370.
- Force USPST (2008) Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 149(3):185-191.
- Fradet Y, Klotz L, Trachtenberg J, Zlotta A (2009) The burden of prostate cancer in Canada. *Can Urol Assoc J* 3(3 Suppl 2):S92-S100.
- Friedenreich CM & Thune I (2001) A review of physical activity and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control* 12(5):461-475.
- Garcia-Closas M & Berrington de Gonzalez A (2015) Invited commentary: screening and the elusive etiology of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 182(5):390-393.
- Gardiner C, Geldenhuys G, Gott M (2018) Interventions to reduce social isolation and loneliness among older people: an integrative review. *Health & Social Care in the Community* 26(2):147-157.
- Gierveld JdJ (1998) A review of loneliness: concept and definitions, determinants and consequences. *Reviews in Clinical Gerontology* 8(1):73-80.

- Gilham K, Gu Q, Dummer TJB, Spinelli JJ, Murphy RA (2020) Diet Quality and Neighborhood Environment in the Atlantic Partnership for Tomorrow's Health Project. *Nutrients* 12(10):3217.
- Gleason DF & Mellinger GT (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111(1):58-64.
- Glymour MM & Greenland S (2008) Causal diagrams. *Modern epidemiology* 3:183-209.
- Goldstein H (2002) *Multilevel statistical models*. Wiley,
- Gulati R, Psutka SP, Etzioni R (2019) Personalized Risks of Over Diagnosis for Screen Detected Prostate Cancer Incorporating Patient Comorbidities: Estimation and Communication. *J Urol* 202(5):936-943.
- Guo Z, Gu C, Li S, Gan S, Li Y, Xiang S, Gong L, Wang S (2020) Association between Marital Status and Prognosis in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Urol J* 10.22037/uj.v16i7.6197.
- Hakulinen C, Pulkki-Råback L, Virtanen M, Jokela M, Kivimäki M, Elovainio M (2018) Social isolation and loneliness as risk factors for myocardial infarction, stroke and mortality: UK Biobank cohort study of 479 054 men and women. *Heart* 104(18):1536.
- Han SH, Kim K, Burr JA (2019) Social Support and Preventive Healthcare Behaviors Among Couples in Later Life. *Gerontologist* 59(6):1162-1170.
- Hanna KL & Collins PF (2015) Relationship between living alone and food and nutrient intake. *Nutrition Reviews* 73(9):594-611.
- Hanske J, Meyer CP, Sammon JD, Choueiri TK, Menon M, Lipsitz SR, Noldus J, Nguyen PL, Sun M, Trinh QD (2016) The influence of marital status on the use of breast, cervical, and colorectal cancer screening. *Prev Med* 89:140-145.
- Hararah MK, Johnson LB, Ford JG, Garza MA, Yeh HC, Pollack CE, Markakis D, Phelan DF, Wenzel J, Shapiro G, et al. (2011) Socioeconomic factors and correlates of prostate-specific antigen testing in urban African-American Medicare beneficiaries. *Cancer epidemiology biomarkers and prevention* 20(10).
- Harrison E & Rose D (2006) The European socio-economic classification (ESeC) user guide. *Colchester: Institute for Social and Economic Research, University of Essex*.
- Harvei S & Kravdal O (1997) The importance of marital and socioeconomic status in incidence and survival of prostate cancer. An analysis of complete Norwegian birth cohorts. *Prev Med* 26(5 Pt 1):623-632.
- Hastert TA, Beresford SAA, Sheppard L, White E (2015) Disparities in cancer incidence and mortality by area-level socioeconomic status: a multilevel analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health* 69(2):168-176.
- Hawthorne G (2006) Measuring Social Isolation in Older Adults: Development and Initial Validation of the Friendship Scale. *Social Indicators Research* 77(3):521-548.
- Hayes RB, de Jong FH, Raatgever J, Bogdanovic J, Schroeder FH, van der Maas P, Oishi K, Yoshida O (1992) Physical characteristics and factors related to sexual development and behaviour and the risk for prostatic cancer. *Eur J Cancer Prev* 1(3):239-245.

- Health Canada (*Canada's Food Guide to Healthy Living*. . <https://food-guide.canada.ca/> (Consulté le 15-09-2022)
- Hei A & Dong X (2018) Association Between Social Engagement and Cancer Screening Utilization in a Community-Dwelling Chinese American Older Population. *Gerontol Geriatr Med* 4:2333721418778184.
- Heijnsdijk EAM, Bangma CH, Borras JM, de Carvalho TM, Castells X, Eklund M, Espinas JA, Graefen M, Gronberg H, Lansdorp-Vogelaar I, Leeuwen PJV, Nelen V, Recker F, Roobol MJ, Vandenbulcke P, de Koning HJ (2018) Summary statement on screening for prostate cancer in Europe. *Int J Cancer* 142(4):741-746.
- Hermes GL, Delgado B, Tretiakova M, Cavigelli SA, Krausz T, Conzen SD, McClintock MK (2009) Social isolation dysregulates endocrine and behavioral stress while increasing malignant burden of spontaneous mammary tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(52):22393.
- Hermes GL, Rosenthal L, Montag A, McClintock MK (2006) Social isolation and the inflammatory response: sex differences in the enduring effects of a prior stressor. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 290(2):R273-R282.
- Hernán MA, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA (2002) Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 155(2):176-184.
- Higgins J & Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, . www.handbook.cochrane.org
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414):557-560.
- Hill AB (1965) The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58:295-300.
- Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D (2015) Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci* 10(2):227-237.
- Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB (2010) Social Relationships and Mortality Risk: A Meta-analytic Review. *PLOS Medicine* 7(7):e1000316.
- Horowitz A (1985) Sons and Daughters as Caregivers to Older Parents: Differences in Role Performance and Consequences. *The Gerontologist* 25(6):612-617.
- Hortulanus R, Machielse A, Meeuwesen L (2006) *Social isolation in modern society*. Routledge,
- House JS, Landis KR, Umberson D (1988) Social relationships and health. *Science* 241(4865):540-545.
- Howick J, Kelly P, Kelly M (2019) Establishing a causal link between social relationships and health using the Bradford Hill Guidelines. *SSM - population health* 8:100402-100402.
- Huang TB, Zhou GC, Dong CP, Wang LP, Luan Y, Ye JT, Gu X, Yao XD, Zheng JH, Ding XF (2018) Marital status independently predicts prostate cancer survival in men who underwent radical prostatectomy: An analysis of 95,846 individuals. *Oncol Lett* 15(4):4737-4744.
- Hurwitz LM, Agalliu I, Albanes D, Barry KH, Berndt SI, Cai Q, Chen C, Cheng I, Genkinger JM, Giles GG, Huang J, Joshi CE, Key TJ, Knutsen S, Koutros S, Langseth H, Li SX, MacInnis RJ, Markt SC, Penney

- KL, Perez-Cornago A, Rohan TE, Smith-Warner SA, Stampfer MJ, Stopsack KH, Tangen CM, Travis RC, Weinstein SJ, Wu L, Jacobs EJ, Mucci LA, Platz EA, Cook MB, Prostate Cancer Cohort Consortium Working G (2021) Recommended definitions of aggressive prostate cancer for etiologic epidemiologic research. *J Natl Cancer Inst* 113(6):727-734.
- Hwang T-J, Rabheru K, Peisah C, Reichman W, Ikeda M (2020) Loneliness and social isolation during the COVID-19 pandemic. *International Psychogeriatrics* 32(10):1217-1220.
- IARC Monographs Vol 124 group (2019) Carcinogenicity of night shift work. *Lancet Oncol* 20(8):1058-1059.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans (2015) List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 113*. Lyon).
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2018) *Red Meat and Processed Meat*. © International Agency for Research on Cancer, 2018. , Lyon FR
- Ikeda A, Kawachi I, Iso H, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S (2013) Social support and cancer incidence and mortality: the JPHC study cohort II. *Cancer Causes Control* 24(5):847-860.
- INSPQ Comité en prévention et promotion (2020) Lutter contre l'isolement social et la solitude des personnes âgées en contexte de pandémie.).
- International Agency for Research on Cancer (2012) International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 100 E.: A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions.
- International Agency for Research on Cancer (2018a) *GLOBOCAN 2018, Estimated Incidence*. <http://gco.iarc.fr/> (Consulté le 15/10/2018)
- International Agency for Research on Cancer (2018b) *GLOBOCAN 2018, Estimated Incidence, mortality and prevalence of 36 cancer types in 185 countries* <http://gco.iarc.fr/> (Consulté le 29/03/2019)
-)
- Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ (2014) A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies. *Eur Urol* 66(6):1054-1064.
- Jarzemski P, Brzoszczyk B, Popiołek A, Stachowicz-Karpińska A, Gołota S, Bieliński M, Borkowska A (2019) Cognitive function, depression, and anxiety in patients undergoing radical prostatectomy with and without adjuvant treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment* 15:819-829.
- Jeong S & Cho SI (2017) Effects of living alone versus with others and of housemate type on smoking, drinking, dietary habits, and physical activity among elderly people. *Epidemiol Health* 39:e2017034.
- Johnson NJ, Backlund E, Sorlie PD, Loveless CA (2000) Marital Status and Mortality: The National Longitudinal Mortality Study. *Annals of Epidemiology* 10(4):224-238.
- Jørgensen KT & Frisch M (2008) Linking fatherhood to prostate cancer risk. *Future Oncology* 4(2):137-140.
- Jørgensen KT, Pedersen BV, Johansen C, Frisch M (2008) Fatherhood status and prostate cancer risk. *Cancer* 112(4):919-923.
- Joutsenniemi K, Martelin T, Kestilä L, Martikainen P, Pirkola S, Koskinen S (2007) Living arrangements, heavy drinking and alcohol dependence. *Alcohol & Alcoholism* 42(5):480-491.

- Joutsenniemi K, Martelin T, Martikainen P, Pirkola S, Koskinen S (2006) Living arrangements and mental health in Finland. *J Epidemiol Community Health* 60(6):468-475.
- Kahn JR, McGill BS, Bianchi SM (2011) Help to Family and Friends: Are There Gender Differences at Older Ages? *Journal of marriage and the family* 73(1):77-92.
- Kamen C, Mustian KM, Heckler C, Janelins MC, Peppone LJ, Mohile S, McMahon JM, Lord R, Flynn PJ, Weiss M, Spiegel D, Morrow GR (2015) The association between partner support and psychological distress among prostate cancer survivors in a nationwide study. *J Cancer Surviv* 9(3):492-499.
- Kang SH & Bloom JR (1993) Social Support and Cancer Screening Among Older Black Americans. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 85(9):737-742.
- Keating NL, O'Malley AJ, Murabito JM, Smith KP, Christakis NA (2011) Minimal social network effects evident in cancer screening behavior. *Cancer* 117(13):3045-3052.
- Keyes KM, Hatzenbuehler ML, Grant BF, Hasin DS (2012) Stress and alcohol: Epidemiologic evidence. *Alcohol Research: Current Reviews* 34(4):391-400.
- Kiecolt-Glaser JK & Newton TL (2001) Marriage and health: his and hers. *Psychol Bull* 127(4):472-503.
- Kilpeläinen TP, Talala K, Raitanen J, Taari K, Kujala P, Tammela TLJ, Auvinen A (2016) Prostate Cancer and Socioeconomic Status in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *American journal of Epidemiology* 184(10):720-731.
- Kim N, Kim H, Kwon S (2020) Factors associated with different numbers of health behaviors by living arrangements. *BMC Public Health* 20(1):1-11.
- Klassen AC, Curriero FC, Hong JH, Williams C, Kulldorff M, Meissner HI, Alberg A, Ensminger M (2004) The role of area-level influences on prostate cancer grade and stage at diagnosis. *Preventive Medicine* 39(3):441-448.
- Klassen AC & Platz EA (2006) What can geography tell us about prostate cancer? *Am J Prev Med* 30(2 Suppl):S7-15.
- Knipper S, Preisser F, Mazzone E, Mistretta FA, Palumbo C, Tian Z, Briganti A, Shariat SF, Saad F, Tilki D, Graefen M, Karakiewicz PI (2019) Contemporary analysis of the effect of marital status on survival of prostate cancer patients across all stages: A population-based study. *Urol Oncol* 10.1016/j.urolonc.2019.04.023.
- Kobayashi LC & Steptoe A (2018) Social Isolation, Loneliness, and Health Behaviors at Older Ages: Longitudinal Cohort Study. *Ann Behav Med* 52(7):582-593.
- Koskinen S, Joutsenniemi K, Martelin T, Martikainen P (2007) Mortality differences according to living arrangements. *Int J Epidemiol* 36(6):1255-1264.
- Kraav SL, Lehto SM, Kauhanen J, Hantunen S, Tolmunen T (2021) Loneliness and social isolation increase cancer incidence in a cohort of Finnish middle-aged men. A longitudinal study. *Psychiatry Res* 299:113868.
- Krajc K, Mirošević Š, Sajovic J, Klemenc Ketiš Z, Spiegel D, Drevenšek G, Drevenšek M (2022) Marital status and survival in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine* n/a(n/a).
- Kraus MW, Piff PK, Mendoza-Denton R, Rheinschmidt ML, Keltner D (2012) Social class, solipsism, and contextualism: How the rich are different from the poor. *Psychological Review* 119:546-572.

- Kravdal Ø (2003) Children, family and cancer survival in Norway. *Int J Cancer* 105(2):261-266.
- Krieger N, Williams DR, Moss NE (1997) Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu Rev Public Health* 18:341-378.
- Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolk RP, Smidt N (2015) Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev* 22:39-57.
- La Vecchia C, Franceschi S, Talamini R, Negri E, Boyle P, D'Avanzo B (1993) Marital status, indicators of sexual activity and prostatic cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health* 47(6):450-453.
- Lai H, Lai S, Krongrad A, Trapido E, Page JB, McCoy CB (1999) The effect of marital status on survival in late-stage cancer patients: an analysis based on surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data, in the United States. *Int J Behav Med* 6(2):150-176.
- Lau DT & Kirby JB (2009) The relationship between living arrangement and preventive care use among community-dwelling elderly persons. *American Journal of Public Health* 99(7):1315-1321.
- LeBlanc AG, Demers A, Shaw A (2019) *Recent trends in prostate cancer in Canada*. 12-17 p
- Lee DJ, Considine NS, Spencer BA (2011) Barriers and facilitators to digital rectal examination screening among African-American and African-Caribbean men. *Urology* 77(4):891-898.
- Lee GR, Dwyer JW, Coward RT (1993) Gender differences in parent care: demographic factors and same-gender preferences. *J Gerontol* 48(1):S9-16.
- Lee J, Demissie K, Lu SE, Rhoads GG (2007) Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. *Cancer Control* 14(1):78-85.
- Lee Y, Nelder JA, Pawitan Y (2021) *Generalized Linear Models with Random Effects: Unified Analysis Via H-likelihood, Second Edition*. Taylor & Francis Limited. <https://books.google.ca/books?id=VEZmzgEACAAJ>
- Leech JA, Nelson WC, Burnett RT, Aaron S, Raizenne ME (2002) It's about time: A comparison of Canadian and American time-activity patterns. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 12(6):427-432.
- Lehrer S & Rosenzweig KE (2016) Being a widower may be an indication for routine prostate-specific antigen screening above age 69 years, which the American Urological Association recommends as a cutoff point. *Cancer* 122(16):2604.
- Lehto RH, Song L, Stein KF, Coleman-Burns P (2010) Factors influencing prostate cancer screening in African American men. *West J Nurs Res* 32(6):779-793.
- Leigh-Hunt N, Bagguley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, Caan W (2017) An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health* 152:157-171.
- Leyva B, Nguyen AB, Allen JD, Taplin SH, Moser RP (2015) Is religiosity associated with cancer screening? Results from a national survey. *Journal of religion and health* 54(3):998-1013.

- Li J, Zhao G, Pollack LA, Smith JL, Joseph DA (2010) Use of the prostate-specific antigen test among men aged 75 years or older in the United States: 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Chronic Dis* 7(4):A84.
- Li L, Wister AV, Mitchell B (2021) Social Isolation Among Spousal and Adult-Child Caregivers: Findings From the Canadian Longitudinal Study on Aging. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences* 76(7):1415-1429.
- Li M, Han M, Chen Z, Tang Y, Ma J, Zhang Z, Liu Z, Zhang N, Xi C, Liu J, Tian D, Wang X, Huang X, Chen J, Wang W, Zhai S (2020) Does marital status correlate with the female breast cancer risk? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 15(3):e0229899-e0229899.
- Lim H-S & Lee M-N (2019a) Comparison of health status and nutrient intake by household type in the elderly population. *Journal of Bone Metabolism* 26(1):25-30.
- Lim HS & Lee MN (2019b) Comparison of Health Status and Nutrient Intake by Household Type in the Elderly Population. *J Bone Metab* 26(1):25-30.
- Litwin MS & Tan H-J (2017) The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA* 317(24):2532-2542.
- Locher JL, Ritchie CS, Roth DL, Baker PS, Bodner EV, Allman RM (2005) Social isolation, support, and capital and nutritional risk in an older sample: ethnic and gender differences. *Soc Sci Med* 60(4):747-761.
- Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R (2014) Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 65(6):1046-1055.
- Loeb S, Drevin L, Robinson D, Holmberg E, Carlsson S, Lambe M, Stattin P (2013) Risk of localized and advanced prostate cancer among immigrants versus native-born Swedish men: a nation-wide population-based study. *Cancer Causes Control* 24(2):383-390.
- Lope V, Garcia-Esquinas E, Ruiz-Dominguez JM, J LL, Jimenez-Moleon JJ, Ruiz-Cerda JL, Alguacil J, Tardon A, Dierssen-Sotos T, Tabernero A, Mengual L, Kogevinas M, Aragonés N, Castano-Vinyals G, Pollán M, Perez-Gomez B (2016) Perinatal and childhood factors and risk of prostate cancer in adulthood: MCC-Spain case-control study. *Cancer Epidemiol* 43:49-55.
- Lund Nilsen TI, Johnsen R, Vatten LJ (2000) Socio-economic and lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer. *British journal of cancer* 82(7):1358-1363.
- Lutgendorf SK & Sood AK (2011) Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms. *Psychosom Med* 73(9):724-730.
- Lynch SM, Handorf E, Sorice KA, Blackman E, Bealin L, Giri VN, Obeid E, Ragin C, Daly M (2020) The effect of neighborhood social environment on prostate cancer development in black and white men at high risk for prostate cancer. *PLoS One* 15(8):e0237332-e0237332.
- Lynch SM, Mitra N, Ross M, Newcomb C, Dailey K, Jackson T, Zeigler-Johnson CM, Riethman H, Branas CC, Rebbeck TR (2017) A Neighborhood-Wide Association Study (NWAS): Example of prostate cancer aggressiveness. *PLoS One* 12(3):e0174548.
- Macintyre S & Ellaway A (2003) Neighborhoods and health: an overview. *Neighborhoods and health* 20:42.

- Madathil S, Blaser C, Nicolau B, Richard H, Parent M (2018) Disadvantageous Socioeconomic Position at Specific Life Periods May Contribute to Prostate Cancer Risk and Aggressiveness. *Front Oncol* 8:515.
- Maher B (2005) Why marriage should be privileged in public policy. *Insights. Family Research Council*. 15:2005.
- Manjer ÅR, Emilsson UM, Zackrisson S (2015) Non-attendance in mammography screening and women's social network: a cohort study on the influence of family composition, social support, attitudes and cancer in close relations. *World journal of surgical oncology* 13:211-211.
- Manzoli L, Villari P, Pirone G, Boccia A (2007) Marital status and mortality in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Social Science & Medicine* 64(1):77-94.
- Mao Y, Xu X, Zheng X, Xie L (2016) Reduced risk of prostate cancer in childless men as compared to fathers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 6:19210.
- Markozannes G, Tzoulaki I, Karli D, Evangelou E, Ntzani E, Gunter MJ, Norat T, Ioannidis JP, Tsilidis KK (2016) Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: An umbrella review of the evidence. *Eur J Cancer* 69:61-69.
- Marså K, Johnsen NF, Bidstrup PE, Johannesen-Henry CT, Friis S (2008) Social inequality and incidence of and survival from male genital cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *European Journal of Cancer* 44(14):2018-2029.
- Maxwell CJ, Kozak JF, Desjardins-Denault SD, Parboosingh J (1997) Factors important in promoting mammography screening among Canadian women. *Can J Public Health* 88(5):346-350.
- McClintock MK, Conzen SD, Gehlert S, Masi C, Olopade F (2005) Mammary cancer and social interactions: identifying multiple environments that regulate gene expression throughout the life span. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences* 60 Spec No 1:32-41.
- McEwen BS (1998) Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338(3):171-179.
- McFall SL & Davila M (2008) Gender, social ties, and cancer screening among elderly persons. *J Aging Health* 20(8):997-1011.
- Meijer M, Bloomfield K, Engholm G (2013) Neighbourhoods matter too: the association between neighbourhood socioeconomic position, population density and breast, prostate and lung cancer incidence in Denmark between 2004 and 2008. *J Epidemiol Community Health* 67(1):6-13.
- Meiser B, Cowan R, Costello A, Giles GG, Lindeman GJ, Gaff CL (2007) Prostate cancer screening in men with a family history of prostate cancer: The role of partners in influencing men's screening uptake. *Urology* 70(4):738-742.
- Meneghini KFD, Ting HY, Dumith SC (2020) Prostate examination among adult and elderly subjects in southern Brazil: a cross-sectional population-based study. *Sao Paulo Med J* 138(6):483-489.
- Mihor A, Tomsic S, Zagar T, Lokar K, Zadnik V (2020) Socioeconomic inequalities in cancer incidence in Europe: a comprehensive review of population-based epidemiological studies. *Radiol Oncol* 54(1):1-13.
- Mohamad Al-Ali B, Ponholzer A, Augustin H, Madersbacher S, Pummer K (2017) The Long-Term Effect of Radical Prostatectomy on Erectile Function, Urinary Continence, and Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison to Age-Matched Healthy Controls. *Biomed Res Int* 2017:9615080.

- Moore KN (1999) A review of the anatomy of the male continence mechanism and the cause of urinary incontinence after prostatectomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 26(2):86-93.
- Moore S, Leung B, Bates A, Ho C (2018) Social isolation: Impact on treatment and survival in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology* 36(34_suppl):156-156.
- Moretto P, Canil CM, Weberpals JI (2012) Correlation between marital status and adequate pap test screening among Canadian women: An analysis of sociodemographic factors from the Canadian community health survey, 2007–2008. *Journal of Clinical Oncology* 30(15_suppl):e15537-e15537.
- Moyer VA (2012) Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 157(2):120-134.
- Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, Graff RE, Holst K, Möller S, Unger RH, McIntosh C, Nuttall E, Brandt I, Penney KL, Hartman M, Kraft P, Parmigiani G, Christensen K, Koskenvuo M, Holm NV, Heikkilä K, Pukkala E, Skytthe A, Adami HO, Kaprio J (2016) Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA* 315(1):68-76.
- Musca SC, Kamiejski R, Nugier A, Méot A, Er-Rafiy A, Brauer M (2011) Data with hierarchical structure: impact of intraclass correlation and sample size on type-I error. *Front Psychol* 2:74.
- National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (*Drinking Levels Defined*. <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/> (Consulté le 15/09/2022)
- Netter FH, KAMINA P, Richer JP, CO JS (2019) *Atlas d'anatomie humaine*. Elsevier Health Sciences, 7e. <https://books.google.ca/books?id=XKegDwAAQBAJ>
- Newell GR, Pollack ES, Spitz MR, Sider JG, Fueger JJ (1987) Incidence of prostate cancer and marital status. *J Natl Cancer Inst* 79(2):259-262.
- Ngamini Ngui A, Apparicio P, Philibert M, Fleury M-J (2015) Neighborhood characteristics associated with the availability of alcohol outlets in quebec, Canada. *Journal of addiction* 2015:876582-876582.
- Nicolau B, Madathil SA, Castonguay G, Rousseau M-C, Parent M-E, Siemiatycki J (2019) Shared social mechanisms underlying the risk of nine cancers: A life course study. *International Journal of Cancer* 144(1):59-67.
- Nilsen TIL, Johnsen R, Vatten LJ (2000) Socio-economic and lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer. *British Journal of Cancer* 82(7):1358-1363.
- Norcross WA, Ramirez C, Palinkas LA (1996) The influence of women on the health care-seeking behavior of men. *J Fam Pract* 43(5):475-480.
- Nuche-Berenguer B & Sakellariou D (2019) Socioeconomic determinants of cancer screening utilisation in Latin America: A systematic review. *PLoS One* 14(11):e0225667-e0225667.
- Orlewska K, Sliwczynski A, Orlewska E (2018) An ecological study of the link between the risk of most frequent types of cancer in Poland and socioeconomic variables. *International Journal of Public Health* 63(7):777-786.
- Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Raymond G (2009) A deprivation index for health planning in Canada. *Chronic Dis Can* 29(4):178-191.
- Pampalon R, Hamel D, Raymond G (2004) *Indice de défavorisation pour l'étude de la santé et du bien-être au Québec: mise à jour 2001*. Institut national de santé publique du Québec Québec,

- Pantell M, Rehkopf D, Jutte D, Syme SL, Balmes J, Adler N (2013) Social isolation: a predictor of mortality comparable to traditional clinical risk factors. *Am J Public Health* 103(11):2056-2062.
- Pardo LA, Beane Freeman LE, Lerro CC, Andreotti G, Hofmann JN, Parks CG, Sandler DP, Lubin JH, Blair A, Koutros S (2020) Pesticide exposure and risk of aggressive prostate cancer among private pesticide applicators. *Environmental Health* 19(1):30.
- Parent ME, Goldberg MS, Crouse DL, Ross NA, Chen H, Valois MF, Liataud A (2013) Traffic-related air pollution and prostate cancer risk: a case-control study in Montreal, Canada. *Occup Environ Med* 70(7):511-518.
- Pashayan N, Duffy SW, Pharoah P, Greenberg D, Donovan J, Martin RM, Hamdy F, Neal DE (2009) Mean sojourn time, overdiagnosis, and reduction in advanced stage prostate cancer due to screening with PSA: implications of sojourn time on screening. *British journal of cancer* 100(7):1198-1204.
- Patterson AC (2016) Does the mortality risk of social isolation depend upon socioeconomic factors? *Journal of Health Psychology* 21(10):2420-2433.
- Penney KL, Stampfer MJ, Jahn JL, Sinnott JA, Flavin R, Rider JR, Finn S, Giovannucci E, Sesso HD, Loda M, Mucci LA, Fiorentino M (2013) Gleason grade progression is uncommon. *Cancer Res* 73(16):5163-5168.
- Penninkilampi R, Casey AN, Singh MF, Brodaty H (2018) The Association between Social Engagement, Loneliness, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 66(4):1619-1633.
- Pettee KK, Brach JS, Kriska AM, Boudreau R, Richardson CR, Colbert LH, Satterfield S, Visser M, Harris TB, Ayonayon HN, Newman AB (2006) Influence of marital status on physical activity levels among older adults. *Med Sci Sports Exerc* 38(3):541-546.
- Peugh JL (2010) A practical guide to multilevel modeling. *Journal of school psychology* 48(1):85-112.
- Pham MT, Rajic A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, McEwen SA (2014) A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. *Res Synth Methods* 5(4):371-385.
- Pieh C, O'Rourke T, Budimir S, Probst T (2020) Relationship quality and mental health during COVID-19 lockdown. *PLoS One* 15(9):e0238906.
- Pietrabissa G & Simpson SG (2020) Psychological Consequences of Social Isolation During COVID-19 Outbreak. *Frontiers in Psychology* 11(2201).
- Pinault L, Crouse D, Jerrett M, Brauer M, Tjepkema M (2016) Spatial associations between socioeconomic groups and NO₂ air pollution exposure within three large Canadian cities. *Environmental Research* 147:373-382.
- Pinquart M & Duberstein PR (2010) Associations of social networks with cancer mortality: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 75(2):122-137.
- Platz EA & Giovannucci E (2006) Prostate Cancer. *Cancer epidemiology and prevention*, Shottenfeld D & Fraumeni JF, Jr. (Édit.) Oxford University Press, 3rd Ed. p 1128-1150.
- Prajsner A, Chudek J, Szybalska A, Piotrowicz K, Zejda J, Wiecek A (2016) Socioeconomic determinants of prostate-specific antigen testing and estimation of the prevalence of undiagnosed prostate cancer in an elderly Polish population based on the PolSenior study. *Arch Med Sci* 12(5):1028-1035.

- Raley S & Bianchi S (2006) Sons, Daughters, and Family Processes: Does Gender of Children Matter? *Annual Review of Sociology* 32(1):401-421.
- Ramon J & Denis LJ (2007) *Prostate Cancer*. Springer Berlin Heidelberg. <https://books.google.ca/books?id=Bg6ZbqhhboUC>
- Randi G, Altieri A, Gallus S, Chatenoud L, Montella M, Franceschi S, Negri E, Talamini R, La Vecchia C (2004) Marital status and cancer risk in Italy. *Prev Med* 38(5):523-528.
- Rawla P (2019) Epidemiology of Prostate Cancer. *World journal of oncology* 10(2):63-89.
- Rehkopf DH, Glymour MM, Osypuk TL (2016) The Consistency Assumption for Causal Inference in Social Epidemiology: When a Rose Is Not a Rose. *Current Epidemiology Reports* 3(1):63-71.
- Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK (2004) Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 5(10):617-625.
- Rice LJ & Halbert CH (2017) Social Networks Across Common Cancer Types: The Evidence, Gaps, and Areas of Potential Impact. *Adv Cancer Res* 133:95-128.
- Robards J, Evandrou M, Falkingham J, Vlachantoni A (2012) Marital status, health and mortality. *Maturitas* 73(4):295-299.
- Romero FR, Romero KR, Brenny FT, Pilati R, Kulysz D, de Oliveira Júnior FC (2008) Reasons why patients reject digital rectal examination when screening for prostate cancer. *Arch Esp Urol* 61(6):759-765.
- Ross LE, Berkowitz Z, Ekwueme DU (2008) Use of the prostate-specific antigen test among U.S. men: findings from the 2005 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(3):636-644.
- Ross LE, Meade SA, Powe BD, Howard DL (2009a) Prostate-specific antigen test use and digital rectal examinations among African-American men, 2002-2006. *J Natl Black Nurses Assoc* 20(1):52-58.
- Ross LE, Taylor YJ, Richardson LC, Howard DL (2009b) Patterns in prostate-specific antigen test use and digital rectal examinations in the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002-2006. *J Natl Med Assoc* 101(4):316-324.
- Rossi AS & Rossi PH (2018) *Of human bonding: Parent-child relations across the life course*. Routledge,
- Rossow I & Rise J (1993) Living arrangements and health behaviors in adolescence and young adulthood. *Health Education Research* 8(4):495-503.
- Rottenberg Y, Litwin H, Manor O, Paltiel A, Barchana M, Paltiel O (2014) Prediagnostic self-assessed health and extent of social networks predict survival in older individuals with cancer: a population based cohort study. *J Geriatr Oncol* 5(4):400-407.
- Ruhl J, Callaghan C, Hurlbut A, Ries L, Adamo P, Dickie L, Schussler Ne (2018) *Summary Stage 2018: Codes and Coding Instructions, National Cancer Institute, Bethesda, MD*. p
- Rundle A, Neckerman KM, Sheehan D, Jankowski M, Kryvenko ON, Tang D, Rybicki BA (2013) A prospective study of socioeconomic status, prostate cancer screening and incidence among men at high risk for prostate cancer. *Cancer Causes Control* 24(2):297-303.
- Ruwanpathirana T, Owen A, Reid CM (2015) Review on cardiovascular risk prediction. *Cardiovasc Ther* 33(2):62-70.

- Salinas CA, Tsodikov A, Ishak-Howard M, Cooney KA (2014) Prostate cancer in young men: an important clinical entity. *Nature Reviews Urology* 11(6):317-323.
- Salmon C, Song L, Muir K, Pashayan N, Dunning AM, Batra J, Chambers S, Stanford JL, Ostrander EA, Park JY, Lin HY, Cussenot O, Cancel-Tassin G, Menegaux F, Cordina-Duverger E, Kogevinas M, Llorca J, Kaneva R, Slavov C, Razack A, Lim J, Gago-Dominguez M, Castela JE, Kote-Jarai Z, Eeles RA, Parent M (2021) Marital status and prostate cancer incidence: a pooled analysis of 12 case-control studies from the PRACTICAL consortium. *Eur J Epidemiol* 36(9):913-925.
- Samanta T, Chen F, Vanneman R (2014) Living Arrangements and Health of Older Adults in India. *The Journals of Gerontology: Series B* 70(6):937-947.
- Sammon JD, Dalela D, Abdollah F, Choueiri TK, Han PK, Hansen M, Nguyen PL, Sood A, Menon M, Trinh QD (2016) Determinants of Prostate Specific Antigen Screening among Black Men in the United States in the Contemporary Era. *J Urol* 195(4 Pt 1):913-918.
- Santiago LM, Luz LL, da Silva JF, Mattos IE (2013) [Prevalence and factors associated with conducting screening tests for prostate cancer in the elderly in Juiz de Fora in the state of Minas Gerais, Brazil]. *Cien Saude Colet* 18(12):3535-3542.
- Schoeppe S, Vandelanotte C, Rebar AL, Hayman M, Duncan MJ, Alley SJ (2018) Do singles or couples live healthier lifestyles? Trends in Queensland between 2005-2014. *PLoS One* 13(2):e0192584.
- Schottenfeld D & Fraumeni JF (2006) *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford University Press, Oxford, 3rd. xviii, 1392 p. p
- Schrempft S, Jackowska M, Hamer M, Steptoe A (2019) Associations between social isolation, loneliness, and objective physical activity in older men and women. *BMC Public Health* 19(1):74.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Maattanen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A (2014) Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 384(9959):2027-2035.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Mänttinen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A (2009) Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *New England Journal of Medicine* 360(13):1320-1328.
- Seitz HK & Becker P (2007) Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Res Health* 30(1):38-41, 44-37.
- Seo HS & Lee NK (2010) Predictors of PSA Screening Among Men Over 40 Years of Age Who Had Ever Heard about PSA. *Korean J Urol* 51(6):391-397.
- Shankar A, McMunn A, Banks J, Steptoe A (2011) Loneliness, social isolation, and behavioral and biological health indicators in older adults. *Health Psychol* 30(4):377-385.
- Sharpe KH, McMahon AD, Raab GM, Brewster DH, Conway DI (2014) Association between Socioeconomic Factors and Cancer Risk: A Population Cohort Study in Scotland (1991-2006). *PLoS One* 9(2):e89513.

- Shephard RJ (2017) Physical activity and prostate cancer: An updated review. *Sports Med* 47(6):1055-1073.
- Short H, Al Sayah F, Ohinmaa A, Lahtinen M, Johnson JA (2018) The relationship of neighbourhood-level material and social deprivation with health-related quality of life. *Qual Life Res* 27(12):3265-3274.
- Silverstein M, Gans D, Yang FM (2006) Intergenerational Support to Aging Parents: The Role of Norms and Needs. *Journal of family issues* 27(8):1068-1084.
- Sinha M (2014) Rapports des Canadiens avec les membres de leur famille et leurs amis.
- Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Brawley OW, Wender RC (2018) Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 68(4):297-316.
- Société canadienne du cancer (2016) Qu'est-ce que le cancer de la prostate?).
- Société canadienne du cancer (2021) Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. (Société canadienne du cancer, Toronto (Ontario)).
- Spiker RL (2014) Mental health and marital status. *The Wiley Blackwell Encyclopedia of Health, Illness, Behavior, and Society* :1485-1489.
- Spitze G & Logan J (1990) Sons, daughters, and intergenerational social support. *Journal of marriage and the family* :420-430.
- Staehelin K, Schindler C, Spoerri A, Zemp Stutz E (2012) Marital status, living arrangement and mortality: does the association vary by gender? *J Epidemiol Community Health* 66(7):e22.
- Staerman F, Villers A, Molinie V, Peneau M, Richaud P (2000) Tumeurs rares de prostate. *Prog. Urol* 10:35-54.
- Stafford M, von Wagner C, Perman S, Taylor J, Kuh D, Sheringham J (2018) Social connectedness and engagement in preventive health services: an analysis of data from a prospective cohort study. *Lancet Public Health* 3(9):e438-e446.
- Standing S (2020) *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Elsevier Health Sciences,
- Statistics Canada (2017) Families, households and marital status: Key results from the 2016 Census.
- Statistique Canada (2017a) Familles, ménages et état matrimonial : faits saillants du Recensement de 2016.
- Statistique Canada (2017b) Montréal [Région métropolitaine de recensement], Québec et Canada [Pays] (tableau). Profil du recensement, Recensement de 2016.
- Statistique Canada Division de la démographie (2016) Regard sur la démographie canadienne, Deuxième édition. (No 91-003-X).
- Steenland K, Rodriguez C, Mondul A, Calle EE, Thun M (2004) Prostate cancer incidence and survival in relation to education (United States). *Cancer Causes Control* 15(9):939-945.
- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC (1990) Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17(4):337-347.
- Steptoe A, Shankar A, Demakakos P, Wardle J (2013) Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(15):5797-5801.

- Strumpf EC, Chai Z, Kadiyala S (2010) Adherence to cancer screening guidelines across Canadian provinces: an observational study. *BMC Cancer* 10:304.
- Suarez L, Lloyd L, Weiss N, Rainbolt T, Pulley L (1994) Effect of Social Networks on Cancer-Screening Behavior of Older Mexican-American Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 86(10):775-779.
- Sullivan AR & Fenelon A (2014) Patterns of widowhood mortality. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences* 69(1):53-62.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71(3):209-249.
- Surkyn J & Lesthaeghe R (2004) Value orientations and the second demographic transition (SDT) in Northern, Western and Southern Europe: An update. *Demographic research* 3:45-86.
- Taitt HE (2018) Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *American journal of men's health* 12(6):1807-1823.
- Tang J, Galbraith N, Truong J (2019) Regards sur la société canadienne, Vivre seul au Canada (No 75-006-X).
- Tangen CM, Goodman PJ, Till C, Schenk JM, Lucia MS, Thompson IM, Jr. (2016) Biases in Recommendations for and Acceptance of Prostate Biopsy Significantly Affect Assessment of Prostate Cancer Risk Factors: Results From Two Large Randomized Clinical Trials. *J Clin Oncol* 34(36):4338-4344.
- Teachman J (2016) Body Weight, Marital Status, and Changes in Marital Status. *Journal of family issues* 37(1):74-96.
- Teo AR, Choi H, Valenstein M (2013) Social relationships and depression: ten-year follow-up from a nationally representative study. *PLoS One* 8(4):e62396.
- Thierry X (2000) Risks of Mortality and Excess Mortality during the First Ten Years of Widowhood. *Population* :81-109.
- Thompson AE, Anisimowicz Y, Miedema B, Hogg W, Wodchis WP, Aubrey-Bassler K (2016) The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: a QUALICOPC study. *BMC family practice* 17:38-38.
- Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D (2017) *Cancer epidemiology and prevention, Fourth Edition*. Oxford University Press,
- Togawa K, Leon ME, Lebailly P, Beane Freeman LE, Nordby KC, Baldi I, MacFarlane E, Shin A, Park S, Greenlee RT, Sigsgaard T, Basinas I, Hofmann JN, Kjaerheim K, Douwes J, Denholm R, Ferro G, Sim MR, Kromhout H, Schüz J (2021) Cancer incidence in agricultural workers: Findings from an international consortium of agricultural cohort studies (AGRICOH). *Environ Int* 157:106825.
- Tong V, Raynor DK, Aslani P (2014) Gender differences in health and medicine information seeking behaviour: a review.
- Tourville EA & Nguyen MM (2013) Prostate cancer detection by using digital rectal examination: contemporary practice patterns in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 11(3):263-269.

- Townsend P (1987) Deprivation. *Journal of Social Policy* 16(2):125-146.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, Moher D, Peters MDJ, Horsley T, Weeks L, Hempel S, Akl EA, Chang C, McGowan J, Stewart L, Hartling L, Aldcroft A, Wilson MG, Garritty C, Lewin S, Godfrey CM, Macdonald MT, Langlois EV, Soares-Weiser K, Moriarty J, Clifford T, Tuncalp O, Straus SE (2018) PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 169(7):467-473.
- Trinh QD, Li H, Meyer CP, Hanske J, Choueiri TK, Reznor G, Lipsitz SR, Kibel AS, Han PK, Nguyen PL, Menon M, Sammon JD (2016) Determinants of cancer screening in Asian-Americans. *Cancer Causes Control* 27(8):989-998.
- Trudeau K, Rousseau MC, Barul C, Csizmadi I, Parent M (2020a) Dietary Patterns Are Associated with Risk of Prostate Cancer in a Population-Based Case-Control Study in Montreal, Canada. *Nutrients* 12(7).
- Trudeau K, Rousseau MC, Parent ME (2020b) Extent of food processing and risk of prostate cancer: The PROtEuS study in Montreal, Canada. *Nutrients* 12(3).
- Tyson MD, Andrews PE, Etzioni DA, Ferrigni RG, Humphreys MR, Swanson SK, Castle EK (2013) Marital status and prostate cancer outcomes. *Can J Urol* 20(2):6702-6706.
- U. S. Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Cughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Ebell M, Epling JW, Jr., Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng CW (2018) Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 319(18):1901-1913.
- Uchino BN (2006) Social support and health: a review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes. *J Behav Med* 29(4):377-387.
- Umberson D (1987) Family Status and Health Behaviors: Social Control as a Dimension of Social Integration. *Journal of health and social behavior* 28(3):306-319.
- Umberson D (1992) Gender, marital status and the social control of health behavior. *Soc Sci Med* 34(8):907-917.
- Umberson D, Crosnoe R, Reczek C (2010) Social Relationships and Health Behavior Across Life Course. *Annu Rev Sociol* 36:139-157.
- Umberson D & Montez JK (2010) Social relationships and health: a flashpoint for health policy. *Journal of health and social behavior* 51 Suppl:S54-66.
- Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B (2016) Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart* 102(13):1009-1016.
- VanderWeele DJ, Brown CD, Taxy JB, Gillard M, Hatcher DM, Tom WR, Stadler WM, White KP (2014) Low-grade prostate cancer diverges early from high grade and metastatic disease. *Cancer Sci* 105(8):1079-1085.
- VanderWeele TJ (2009) Concerning the Consistency Assumption in Causal Inference. *Epidemiology* 20(6).
- VanderWeele TJ (2016) Mediation analysis: A practitioner's guide. *Annu Rev Public Health* 37:17-32.
- VanderWeele TJ & Ding P (2017) Sensitivity analysis in observational research: Introducing the E-value. *Ann Intern Med* 167(4):268-274.

- Veazie S, Gilbert J, Winchell K, Paynter R, Guise J-M (2019) Addressing social isolation to improve the health of older adults: a rapid review.
- Verbrugge LM (1979) Marital Status and Health. *Journal of Marriage and Family* 41(2):267-285.
- Vida S, Richardson L, Cardis E, Krewski D, McBride M, Parent ME, Abrahamowicz M, Leffondre K, Siemiatycki J (2014) Brain tumours and cigarette smoking: analysis of the INTERPHONE Canada case-control study. *Environ Health* 13:55.
- Vozikaki M, Linardakis M, Philalithis A (2017) Preventive health services utilization in relation to social isolation in older adults. *Journal of Public Health* 25:545-556.
- Wang Y, Jiao Y, Nie J, O'Neil A, Huang W, Zhang L, Han J, Liu H, Zhu Y, Yu C, Woodward M (2020) Sex differences in the association between marital status and the risk of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 7,881,040 individuals. *Global health research and policy* 5:4-4.
- Watt RG, Heilmann A, Sabbah W, Newton T, Chandola T, Aida J, Sheiham A, Marmot M, Kawachi I, Tsakos G (2014) Social relationships and health related behaviors among older US adults. *BMC Public Health* 14(1):533.
- Weich S, Twigg L, Holt G, Lewis G, Jones K (2003) Contextual risk factors for the common mental disorders in Britain: a multilevel investigation of the effects of place. *J Epidemiol Community Health* 57(8):616-621.
- Weichenthal S, Lavigne E, Valois MF, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, Shekarrizfard M, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Parent ME (2017) Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and the risk of incident prostate cancer: A case-control study. *Environ Res* 156:374-380.
- Welch HG & Black WC (2010) Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 102(9):605-613.
- White IR, Royston P, Wood AM (2011) Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 30(4):377-399.
- Wiren SM, Drevin LI, Carlsson SV, Akre O, Holmberg EC, Robinson DE, Garmo HG, Stattin PE (2013) Fatherhood status and risk of prostate cancer: nationwide, population-based case-control study. *Int J Cancer* 133(4):937-943.
- Wong CW, Kwok CS, Narain A, Gulati M, Mihalidou AS, Wu P, Alasnag M, Myint PK, Mamas MA (2018) Marital status and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 104(23):1937.
- World Cancer Research Fund International (2018) *Judging the evidence*. <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/judging-the-evidence.pdf>
- World Cancer Research Fund International & American Institute to Cancer Research (2014) *Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer*. 1-52 p
- World Cancer Research Fund International & American Institute to Cancer Research (2018) *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective*. 1-52 p
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research (2014) *Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer*. 2014. p

- World Health Organization (2021) *Social isolation and loneliness among older people: advocacy brief*, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030749>
- Wright JL, Salinas CA, Lin DW, Kolb S, Koopmeiners J, Feng Z, Stanford JL (2009) Prostate cancer specific mortality and Gleason 7 disease differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4 + 3 and Gleason 3 + 4 tumors in a population based cohort. *J Urol* 182(6):2702-2707.
- Wu Z, Nguyen NH, Wang D, Lynch BM, Hodge AM, Bassett JK, White VM, Borland R, English DR, Milne RL, Giles GG, Dugue PA (2019) Social connectedness and mortality after prostate cancer diagnosis: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 10.1002/ijc.32786.
- Wu Z, Nguyen NH, Wang D, Lynch BM, Hodge AM, Bassett JK, White VM, Borland R, English DR, Milne RL, Giles GG, Dugue PA (2020) Social connectedness and mortality after prostate cancer diagnosis: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 147(3):766-776.
- Xu M, Richardson L, Campbell S, Pintos J, Siemiatycki J (2018) Response rates in case-control studies of cancer by era of fieldwork and by characteristics of study design. *Ann Epidemiol* 28(6):385-391.
- Yougo LMK, Parent ME, Hystad P, Villeneuve PJ (2022) Ambient air pollution and prostate cancer risk in a population-based Canadian case-control study. *Environ Epidemiol* 6(4):e219.
- Yu J, Lavoue J, Parent ME (2014) Sunlight exposure during leisure activities and risk of prostate cancer in Montreal, Canada, 2005-2009. *BMC Public Health* 14(1):756-767.
- Zeigler-Johnson CM, Tierney A, Rebbeck TR, Rundle A (2011) Prostate Cancer Severity Associations with Neighborhood Deprivation. *Prostate Cancer* 2011:846263.
- Zellner DA, Loaiza S, Gonzalez Z, Pita J, Morales J, Pecora D, Wolf A (2006) Food selection changes under stress. *Physiol Behav* 87(4):789-793.
- Zhang J & Wu L (2015) Cigarette smoking and alcohol consumption among Chinese older adults: do living arrangements matter? *International journal of environmental research and public health* 12(3):2411-2436.
- Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Cupples LA, Myers RH, Splansky GL, Schatzkin A, Ellison RC (1999) Parental age at child's birth and son's risk of prostate cancer. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 150(11):1208-1212.
- Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, Bray F, Cook MB, Devesa SS (2016) Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer* 138(6):1388-1400.
- Zueras P, Rutigliano R, Trias-Llimós S (2020) Marital status, living arrangements, and mortality in middle and older age in Europe. *International Journal of Public Health* 65(5):627-636.

12 ANNEXE I

Activités complémentaires et reconnaissances pendant le parcours doctoral

PRIX ET BOURSES

- Bourses de formation de doctorat, Fonds de recherche du Québec-Santé, Canada, 2020-présent

FORMATIONS COMPLEMENTAIRES

- *Summer Institute in Innovative Methodologies, Life Course Epidemiology*, Université McGill, Montréal, QC, Canada, 2019

ENSEIGNEMENTS

- Tutorat en Épidémiologie Clinique pour étudiants en deuxième année de médecine, Faculté de Médecine de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, années universitaires 2021-2022, 2022-2023

RÉVISION D'ARTICLES

- Bujold S, Audet R, Carabali M. Distribution des diagnostics de cancer dans la région de la Baie-des-Chaleurs entre 2005 et 2019 : étude observationnelle descriptive. Cahiers Recherches appliquées interventionnelles en santé et équité (REALISME). Février 2022. Numéro 19.
- Manuscrit soumis à *Journal of Psychosomatic Research* sur les comportements liés au stress chez les hommes diagnostiqués avec un cancer de la prostate avancé. Décembre 2022.

PRESSE PUBLIQUE

- Article dans LA PRESSE, quotidien québécois. « L'isolement social peut mener à un diagnostic tardif du cancer de la prostate ». Aout 2021. <https://www.lapresse.ca/cancer-de-la-prostate>
- Article dans Le soleil, quotidien québécois. « L'isolement social peut mener à un diagnostic tardif du cancer de la prostate ». Aout 2021. <https://www.lesoleil.com/2021/08/12/lisolement-social-peut-mener-a-un-diagnostic-tardif-du-cancer-de-la-prostate-4745bc6bdf62e5260d98700672f03687>
- Entrevue à la radio pour Radio-Canada OHdio. « Le cancer de la prostate continue à faire des ravages ». Aout 2021. <https://ici.radio-canada.ca/ohdio/premiere/emissions/l-heure-de-pointe-acadie/episodes/560149/rattrapage-du-jeudi-12-aout-2021>

AUTRES PUBLICATIONS EN PRÉPARATION

- Salmon C et al. Baldness pattern trajectories and prostate cancer risk.
- Barul C, Salmon C, et al. Potential information biases using proxy respondents in a population-based case-control study of prostate cancer.

ACTES DE COLLOQUES

- Parent MÉ, Salmon C, Barul C, Mésidor M, Fantodji C, Richard H, Yu J, Rousseau MC. O-90 Comparing responses from proxy and self-respondents in a population-based case-control study of occupational exposures and prostate cancer. *Occupational and Environmental Medicine*. 2023;80:A38.
- Barul C, Salmon C, Mésidor M, Fantodji C, Yu J, Richard H, Rousseau MC, Parent MÉ. O-89 Using proxy respondents when assessing occupational circumstances: impact on expert assessments of reliability in the assignment of chemical exposures. *Occupational and Environmental Medicine*. 2023;80:A38.
- Salmon C, Quesnel-Vallée A, Parent MÉ. Défavorisation sociale du quartier et risque de cancer de la prostate. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2022 ;70: S241.
- Salmon C, Parent MÉ. RF-291 Long working hours and prostate cancer risk: results from a population-based case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2021;78:A133-A134.
- Salmon C, Parent MÉ. P-290 Number of jobs, jobs duration and risk of prostate cancer: A case-control study in Montreal, Canada. *Occupational and Environmental Medicine*. 2021;78:A97.

PRÉSENTATIONS

Congrès nationaux et internationaux

- Salmon C, Barul C, Mésidor M, Fantodji C, Richard H, Yu J, Rousseau M-C, Parent M-É. Comparing responses from proxy and self-respondents in a population-based case-control study of occupational exposures and prostate cancer. Présentation orale au *29th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH)*, Mumbai, India, Mars 2023.
- Barul C, Salmon C, Mésidor M, Fantodji C, Yu J, Richard H, Rousseau M-C, Parent M-É. Using proxy respondents when assessing occupational circumstances: impact on expert assessments of reliability in the assignment of chemical exposure. Présentation orale au *29th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH)*, Mumbai, India, Mars 2023.
- Salmon C, Quesnel-Vallée A, Parent M-É. Défavorisation sociale du quartier et risque de cancer de la prostate. Présentation orale au *IXe Congrès International d'Épidémiologie EPITER-ADELFF*, Virtuel, Août 2022.
- Salmon C, Parent M-É. Long working hours and prostate cancer risk: results from a population-based case-control study. Présentation orale à la *Conférence canadienne sur la recherche sur le cancer (CCRC)*, Virtuel, Novembre 2021.
- Salmon C, Parent M-É. Number of jobs, jobs duration and risk of prostate cancer: A case-control study in Montreal, Canada. Présentation par affiche à la *Conférence canadienne sur la recherche sur le cancer (CCRC)*, Virtuel, Novembre 2021.
- Salmon C, Parent M-É. Number of jobs, jobs duration and risk of prostate cancer: A case-control study in Montreal, Canada. Présentation orale au *28th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH)*, Virtuel, Octobre 2021.
- Salmon C, Parent M-É. Long working hours and prostate cancer risk: results from a population-based case-control study. Présentation par affiche au *28th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health (EPICOH)*, Virtuel, Octobre 2021.
- Salmon C, Quesnel-Vallée A, Parent M-É. Neighbourhood social deprivation and prostate cancer risk: results from the case-control study PROtEuS. Présentation orale à la *Canadian Society for Epidemiology and Biostatistics (CSEB) 2021 Biennial National Conference*, Virtuel, Juin 2021.

- Salmon C, Quesnel-Vallée A, Parent M-É. Family structure, living arrangement and prostate cancer risk: A population-based case-control study in Montreal. Présentation orale à la *Canadian Society for Epidemiology and Biostatistics (CSEB) 2021 Biennial National Conference*, Virtuel, Juin 2021.
- Salmon C, Parent ME, on behalf of the PRACTICAL Consortium. Marital status and prostate cancer incidence: a pooled analysis of 13 case-control studies from the PRACTICAL Consortium. Présentation par affiche à la *Conférence canadienne sur la recherche sur le cancer*, Ottawa, ON, Novembre 2019.

Congrès locaux

- Salmon C, Quesnel-Vallée A, Parent ME. Structure familiale et risque de cancer de la prostate. Présentation orale au *Congrès Armand Frappier 12ème édition*, Virtuel, Novembre 2021.
- Salmon C, Parent ME, on behalf of the PRACTICAL Consortium. État matrimonial et risque de cancer de la prostate : Une analyse poolée de 13 études cas-témoins du consortium international PRACTICAL. Présentation par affiche au *Congrès Armand Frappier 11ème édition*, Saint-Sauveur, QC, Octobre 2019.

13 ANNEXE II

Tableau 13-1 Études ayant investigué le lien entre différents indicateurs l'isolement social, aux réseaux sociaux, et le risque de cancer de la prostate.

1 ^{er} auteur, année, pays	Schéma d'étude	Population d'étude	Expositions	Résultats
Newell, 1987, Etats-Unis	Transversale	Hommes caucasiens, hispaniques et noirs des régions participant au programme SEER (États-Unis), diagnostiqué entre 1973-1981 N = 48 106	État matrimonial	Risque augmenté de cancer de la prostate chez les veufs âgés de 45 à 54 ans dans chaque groupe ethnique par rapport aux hommes mariés. Risque diminué de cancer de la prostate chez les hommes caucasiens célibataires, séparés et divorcés, par rapport aux sujets hommes mariés.
Fincham, 1990, Canada	Cas-témoins	Cas de cancer de la prostate âgés de ≥45 ans, diagnostiqués en Alberta, Canada, entre 1981-1983 N = 382 Témoins appariés en fréquence aux cas sur l'âge, sélectionnés aléatoirement à partir du régime d'assurance-maladie de l'Alberta N = 625	État matrimonial Nombre d'enfants, de fils, de filles	Les hommes jamais mariés avaient un plus grand risque de cancer de la prostate que ceux qui étaient mariés (RC = 1,93 ; IC95% = 1,08-3,44). Risque de cancer diminué avec le nombre de filles, mais pas avec le nombre de fils.

Hayes, 1992, Pays-Bas	Cas-témoins	Résidents de la région de Rotterdam, Pays-Bas, âgés de 50-79 ans Cas de cancer de la prostate identifiés à l'hôpital de l'Université Erasmus Rotterdam ou quatre autres hôpitaux locaux N = 142 Témoins hospitalisés dans le même hôpital que les cas pour une intervention chirurgicale mineure N = 148	État matrimonial Nombre d'enfants	Les hommes mariés avaient plus de risque de cancer de la prostate que les non-mariés (RC = 3,9 ; IC95% = 1,5-11,2). Aucune association pour le nombre d'enfants.
La Vecchia, 1993, Italie	Cas-témoins	Cas de cancer de la prostate âgés de <80 ans diagnostiqués dans les hôpitaux de la région de Milan, le nord de l'Italie et la province de Pordenone entre 1885-1990 N = 271 Témoins âgés de <79 ans admis pour des affections aiguës dans le même réseau d'hôpitaux que les cas N = 685	État matrimonial Nombre d'enfants	Aucune association observée pour l'état matrimonial et le nombre d'enfants.
Andersson, 1996, Suède	Cas-témoins	Hommes de <80 ans, nés en Suède et vivant dans la région Orebro entre 1989-1991 Cas de cancer de la prostate diagnostiqués dans un hôpital de la région N = 256	État matrimonial	Les hommes non-mariés avaient un risque plus faible de cancer de la prostate que ceux mariés ou vivant de façon stable avec un partenaire (RC = 0,3 ; IC95% = 0,2-0,7). Aucune association pour les divorcés/veufs.

		Témoins sélectionnés aléatoirement dans les registres de population de la région et appariés fréquemment aux cas sur l'âge		Résultats identiques pour les analyses restreints aux cancers aux stades localisés et avancés.
		N = 252		
Harvei, 1997, Norvège	Cohorte	Hommes norvégiens âgés de ≥50 ans, suivis depuis l'âge de 50 ans (ou si nés avant 1910 depuis 1960) jusqu'en 1991 N = 16 millions de personnes-années (30 000 cas de cancer de la prostate)	État matrimonial	Un risque plus faible de cancer de la prostate a été retrouvé parmi les hommes jamais mariés par rapport aux mariés (RR = 0,77 ; IC95% = 0,74-0,80), avec un risque relatif plus faible pour les cancers localisés que les cancers métastasés. Aucune association pour les divorcés/séparés et les veufs.
Nilsen, 2000, Norvège	Cohorte	Résidents de la région de NordTrøndelag (Norvège), âgés de ≥40 ans entre 1984-1886, suivis jusqu'en 1996 (où date de diagnostic) N = 212 720 personnes-années (644 cas de cancer de la prostate)	État matrimonial	Les hommes divorcés/séparés présente un risque plus élevé de cancer de la prostate que les hommes mariés (HR = 1,56 ; IC95% = 0,97-2,44). Aucune association pour les hommes jamais mariés ou veufs.
Randi, 2004, Italy	Séries cas-témoins	Sujets admis dans les hôpitaux d'enseignement et généraux de neuf régions italiennes différentes entre 1983-2001 Cas de cancer de la prostate âgés de 30 à 74 ans N = 120	État matrimonial	Aucune association observée.

Témoins âgés de 30 à 74 ans, admis dans les mêmes hôpitaux pour des affections aiguës non néoplasiques

N = 15 345

Cox, 2006, Nouvelle-Zélande	Cas-témoins	<p>Hommes inscrit sur la liste électorale générale, ayant déjà été mariés et âgés de 40 à 74 ans</p> <p>Cas de cancer de la prostate diagnostiqués entre 1996-1998</p> <p>N = 923</p> <p>Témoins sélectionnés aléatoirement sur liste électorale et appariés en fréquence aux cas sur l'âge (± 5 ans)</p> <p>N = 1224</p>	<p>État matrimonial</p> <p>Nombre d'enfants</p>	<p>Les hommes qui ont déclaré n'être actuellement pas mariés mais en union de fait présentaient un risque accru de cancer de la prostate par rapport aux hommes mariés (RR = 2,1 ; IC95% = 1,0–4,2).</p> <p>Aucune association pour les veufs, séparés, divorcés.</p> <p>Le nombre d'enfants n'étaient pas non plus liés au risque de cancer de la prostate (données non présentées).</p>
Meijer, 2013, Danemark	Cohorte	<p>Toutes les personnes résidant au Danemark au 1er janvier 2004, suivies jusqu'en 2008 et âgées de 50 à 84 ans</p> <p>N = 799 839 (14 612 cas de cancer)</p>	État matrimonial	<p>Risque de cancer de la prostate plus faible chez les célibataires par rapport aux sujets mariés ou en cohabitation (HR = 0,76 ; IC95% = 0,73-0,79).</p>
Wiren, 2013, Suède	Cas-témoins	<p>Cas diagnostiqués entre 1991-2009 inscrits au registre régional du cancer de Suède</p> <p>N = 117 328</p>	État matrimonial	<p>Les hommes mariés (RC = 1,31 non ajusté ; IC95% = 1,28-1,33) et divorcés (RC = 1,19 ; IC95% = 1,16-1,22) présentaient un risque accru de cancer de la prostate par rapport aux hommes non mariés.</p>

Témoins échantillonnés au hasard parmi des hommes sans cancer de la prostate dans la population suédoise et appariés pour l'année de naissance (61 ans) et le lieu de résidence.

N = 562 644

Li, 2014,
Chine

Cas-témoins

Cas de cancer de la prostate diagnostiqué à l'hôpital de Shanghai, Changzheng et de l'université Fudan, entre 2007-2013

Séparation conjugale

La séparation conjugale était associée à un **risque accru de cancer de la prostate** (RC = 1,94 ; IC95% = 1,29-2,91).

N = 250

Témoins appariés selon l'ethnie, l'âge (± 5 ans), et le lieu de résidence aux cas, sélectionnés parmi les patients des services de pneumologie ou de cardiologie des mêmes hôpitaux ou parmi la population générale ayant une valeur normale de PSA ($< 4,0$ ng/mL) habitant dans différents districts de Shanghai

N = 500

Coker, 2006,
États-Unis

Cas-témoins

Cas de cancer de la prostate identifié à travers le registre central de cancer de la Caroline du Sud entre 1999-2001 et âgé de 65-79 ans

Soutien social (présence de quelqu'un : qui a accepté le pire et meilleur du sujet, sur qui compter pour se soucier du sujet, sur

Le soutien social n'était pas associé au risque de cancer de la prostate, ni chez les afro-américains ni chez les caucasiens.

N = 400

Témoins identifiés dans le fichier des bénéficiaire *Medicare* du *Health Care Financing Administration*,

		appariés sur l'âge, l'ethnie et la région géographique aux cas N = 385	qui compter pour aider le sujet à se sentir mieux lors d'une déprime)	
Ikeda, 2013, Japon	Cohorte	Sujets âgés de 40 à 69 ans résidents dans plusieurs districts à travers le Japon, supervisé par six centres de santé publics. N = 480 389 personnes-années	Soutien émotionnel perçu Isolement social (nombre d'amis rencontré dans la semaine)	Aucune association entre le soutien émotionnel perçu, l'isolement social défini par le nombre d'amis rencontré dans la semaine et l'incidence du cancer de la prostate (données non présentées).
Bergelt, 2009, Danemark	Cohorte	Participants âgés de ≥20 ans sélectionnés au hasard dans des strates d'âge et de sexe dans deux districts de Copenhague, Danemark, suivis entre 1991-2002 N = 8548 (80 cas de cancer de la prostate)	Score de réseaux sociaux (fréquence des contacts avec parents, enfants, autres membres de la famille, conjoint ou partenaire, collègues, voisins, amis d'enfance)	Les hommes ayant le score le plus élevé ne présentaient pas de risque différent de ceux ayant le score le plus faible (HR = 0,81 ; IC95% = 0,43-1,54).
Altieri, 2007, Suède	Cohorte	Personnes nées en Suède après 1931 et leurs parents biologiques, suivis entre 1958-2004 N ≈11 millions (19 521 cas de cancer de la prostate)	Structure familiale (nombre de frères et sœurs, au total, plus jeunes, et plus âgés)	Les hommes ayant ≥5 frères et sœurs plus âgés ont un risque de cancer de la prostate augmenté par rapport à ceux en ayant aucun (RR = 1,38 ; IC95% = 1,23-1,55). Le fait d'avoir ≥5 frères et sœurs plus jeunes était associé à une diminution du risque de cancer par rapport à ceux en ayant aucun (RR = 0,78 ; IC95% = 0,74-0,82).

Bevier, 2011, Suède	Cohorte	Personnes nées en Suède après 1932 et leurs parents biologiques, suivis entre 1961-2006 N ≈ 5,7 millions (2181 cas de cancer de la prostate)	Taille de la famille	Aucune association entre la taille de la famille et le risque de cancer de la prostate.
Lynch, 2017, États-Unis	Cohorte	Patients caucasiens atteints de cancer de la prostate, diagnostiqués entre 1995-2005, et identifié dans le registre du cancer du ministère de la Santé de la Pennsylvanie, États-Unis	% d'hommes vivant seul dans le voisinage % d'hommes de plus de 65 ans vivant seul dans le voisinage	L'augmentation dans le voisinage du % d'hommes vivant seul (RC = 1,06 ; IC95% = 1,01-1,11) et du % d'hommes de plus de 65 ans vivant seul (RC = 1,07 ; IC95% = 1,02-1,13) était associée à une augmentation du risque d'avoir un cancer de la prostate agressif (défini par un stade tumoral élevé (stade 3 ou 4) et un grade tumoral élevé (grade 7+)).
Elovainio, 2021, Finlande	Cohorte	Personnes finlandaises âgées de >40 ans. Cas identifiés à partir du registre finlandais du cancer entre 2000-2017. N ₂₀₀₀₋₂₀₀₂ = 10 507 95 (10 242 cas de cancer de la prostate) N ₂₀₀₈₋₂₀₁₀ = 1 132 950 (12 464 cas de cancer de la prostate) N ₂₀₁₅₋₂₀₁₇ = 1 230 451 (14 003 cas de cancer de la prostate)	Vivre seul dans les 10 ans avant la période d'étude	Vivre seul était systématiquement associé à un risque plus faible d'incidence du cancer de la prostate (données non présentées).
Kraav, 2021, Finlande	Cohorte	Hommes de la région est de la Finlande, âgés de 42-61 ans entre 1984-1989, suivis jusqu'en 2012 N = 2570 (236 cas de cancer de la prostate)	Échelle d'isolement social (10 items relatifs à l'état matrimonial, aux fréquences des	Aucune association entre l'isolement social et l'incidence de la prostate.

contacts sociaux avec
les proches et des
visites, et
l'appartenance à des
groupes religieux ou
organisations)

HR, Hazard Ratio ; RC, Rapport de cotes ; IC95%, Intervalle de confiance à 95%

14 ANNEXE III

Nov 15, 2018 PRACTICAL Consortium

Analysis Concept Form

to analyse OncoArray and other PRACTICAL data

Please provide the following information on the analyses you wish to perform and upload through the PRACTICAL website (http://practical.icr.ac.uk/blog/?page_id=3750) or via email to _____. If someone from outside the consortia wishes to analyse SNPs in the PRACTICAL set, they would be required to have a PRACTICAL lead investigator supporting the form and named on the concept form. The form will be reviewed by the PRACTICAL DAC (Data Access Committee) which will help to identify overlaps, suggest potential merges and organize proposals so that they can be presented to the PIs.

The final decisions with regard to each analysis, and who participates, rest with the study PIs.

Date:	Nov 15, 2018
--------------	--------------

Title of Proposed Project:	Marital status and prostate cancer risk
-----------------------------------	---

Investigators:	Marie-Elise Parent (PRACTICAL lead investigator) and Charlotte Salmon
Investigator Institutions:	

	INRS-Institut Armand-Frappier, University of Quebec
PRACTICAL study acronym *:	PROtEuS
Contact e-mail	

** The PRACTICAL Study acronym should indicate the study group from the main PI in PRACTICAL supporting this form. Please indicate as 3rd party in case not PRACTICAL's PI is included*

Concept Description: *Please provide a concise description of Background/Aims*

Background: The influence of marital status on health has long been studied. Being in a committed relationship has been found to be globally associated with a healthier lifestyle, such as a better diet, more physical activity, less smoking and alcohol consumption, which may decrease the risk of developing prostate cancer. Social interaction and emotional support provided by marriage may also act as a buffer for stress and its adverse effects, which can participate in maintaining healthy lifestyle behaviors. Conversely, marriage is associated with greater likelihood of preventive health care visits, because women are more likely to engage in regular care, such as screenings, for themselves and their husband, potentially leading to increased cancer detection. Therefore, social support provided by marriage could act in different ways, such as promoting a healthy lifestyle as well and increased healthcare seeking behavior.

Most of the research that has investigated the relationship between marital status and prostate cancer has focused on the impact of this factor on disease prognosis, showing that unmarried men have a higher risk of adverse outcome and prostate cancer-specific mortality. Little is known about the impact of being in a relationship on prostate cancer incidence, including the disease stage. Since cancer grade appears to differentiate early in the carcinogenesis process, possibly reflecting exogenous influences, marital status and associated behavioral factors may also relate to cancer grade at diagnosis.

Aims: To study the impact of marital status on the risk of prostate cancer, globally and by cancer stage and grade.

Our hypothesis is that men engaged in relationships would be diagnosed more frequently and at an earlier stage of advancement than the others. However, it may also be that marital status is inversely related with prostate cancer risk through engagement in a healthier lifestyle.

Keywords: *Please provide a few words indicating the topic area of the proposal*

Marital Status, Prostate Cancer, Screening, Social support, Lifestyle

Primary Endpoint:

	<i>Yes or No</i>	
Prostate cancer risk	Yes	
Subtype of prostate cancer	No	Specify:

Survival	No	
Other	Yes	Specify: <ul style="list-style-type: none"> - Prostate cancer grade - Prostate cancer stage - PSA

Further information on the subtype results available for summary data can be found on the member's pages of the PRACTICAL consortium website (requires login):

http://practical.icr.ac.uk/blog/?page_id=6297

Genotype data: *Please indicate the genetic data that is being requested:*

None		Population	Genotypes	Imputed (if available)
		<i>EU, AA, EA, Other, ALL*</i>	<i>Raw data or summary results</i>	<i>Raw data or summary results</i>
OncoArray	PRACTICAL			
iCOGS	PRACTICAL			
Primary GWAS data <i>Only summary results available</i>	UKGPCS-Australia			
	CAPS			

<i>Requires approval of each GWAS consortia</i>	BPC3			
	Pegasus			
	AAPC (African ancestry)			
Meta-analysis <i>Only summary results available</i> <i>Requires approval of each GWAS consortia</i>	All above (OncoArray + iCOGS + GWASes)			

** EU = European ancestry, AA = African American ancestry, EA = East Asian ancestry ... Note: not all the GWAS have data in all the different populations.*

SNPs: *Please provide in an attached Excel file the specific list of SNPs **including rs number, chromosome and position (GRCh37)**. If genes requested please provide **exact region**. For OncoArray and/or iCOGS please check that the SNPs has been genotyped within the respective chip (SNP lists are available on the PRACTICAL web site: http://practical.icr.ac.uk/blog/?page_id=440). Please indicate here the reason for the request of the SNPs:*

Core Variables: *These are the most common variables in the PRACTICAL consortium although they may not be available from all the studies. Please indicate the request of variables*

		<i>Yes or No</i>	<i>Notes</i>
Clinical data	Age at Diag	Yes	
	Fam Hist	Yes	
	PSA at Diag	Yes	
	Gleason	Yes	
	Clinically/screen detected	Yes	
	Stage	Yes	
	Initial Treatment	No	
Survival information	Follow up	No	
Epidemiological data	Height	Yes	
	Weight	Yes	
	Smoking	Yes	
	Alcohol	Yes	
	T2D	Yes	

Other variables: *Please check the PRACTICAL data dictionary (http://practical.icr.ac.uk/blog/?page_id=829) for other variables than the above indicated core ones. Note those variables may not be available for all the studies in the consortium. Provide below the list of other variables that are requested for your analysis.*

- ID (StudyAcronym, SampleID, CaCo, Former_control, Exclusion),

- Marital Status (Marital),
- Ethnicity (Ethnicity, Ethnicity_extra),
- Age (DateBirth, DateInt, AgeInt, DateDiag, AgeDiag),
- PrCa Fam. Hist. (FamHist),
- Death (DateDeath, MonthsToDeath, AgeDeath, CauseDeath, CauseDeath_extra),
- Gleason (GleasonGrade_1, GleasonGrade_2, GleasonScore, GleasonScore_Source),
- Cancer Stage (TStage, NStage, MStage, SEERStaging),
- PSA (PSADiag, PSA_FT_ratio),
- Symptom score (IPSS),
- Method detection (MethodDetect),
- Country origin (CountryBorn),
- Education (Educ),
- Occupational history (Occu_hist, Occ_recent_hist, Occu_S),
- Physical activity (P_Activity, PA_20, PA_30, PA_40),
- Smoking (Smoking_S, S_dose, S_period, S_time_quitting),
- Alcohol intake (Alc_intake, Alc_period, Alc_period_other, Beer_intake, Wine_intake, Spirits_intake, Beer_ml, Wine_ml, Spirits_ml),
- Hypertension (H_hypertension),
- Heart disease (H_Heart),
- Diabetes (T2_diabetes, Age_T2_diabetes),
- Prostatitis (H_prostatitis),
- Benign Prostatic Hyperplasia (H_BPH) ,
- Sexual activity (F_Ej_Hx, N_partners, N_women),
- BMI (Ht, Wt_at20s, Wt_at30s, Wt_at40s, Wt_at50s, Wt_at60s, C_wt, BMI),
- Medication (Statins)

Additional Requests: *For studies requiring biological specimens, please specify sample request and sample requirements (e.g. TMA slides freshly cut, storage conditions). Please also provide information on methods/assays, if applicable (e.g. specification of antibody and probes and method of scoring). These may not be available on all samples.*

Analysis Plan: *Please include power considerations.*

Unconditional multivariable logistic regression will be used to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CI) between marital status and prostate cancer.

Then, multivariable polytomous models will be used to examine associations separately by cancer stage and by prostate cancer aggressiveness. The degree of aggressiveness will be defined using the Gleason score, with scores ≥ 8 (or 7 [4+3]) considered to be aggressive.

The ORs will be adjusted for age at diagnosis, ethnicity, family history, and education.

The possible mediating effects of lifestyle factors (such as BMI, physical activity, smoking, or alcohol intake), on the association between marital status and prostate cancer will be explored via causal mediation analyses.

The role of the method of detection (screening/clinical symptoms) will be given consideration.

Given the study size and anticipated proportion of subjects engaged in a relationship (~80%), study power will likely be very high, even in sub-analyses by cancer stage/grade.

Budgetary considerations, if applicable:

Writing committee and authorship agreements:

NB any data using PRACTICAL samples should comply with the PRACTICAL/authorship guidelines *as a minimum*:

- *For papers using the whole dataset* at least 3 authors per data study used and list of all other authors relevant under 'and the PRACTICAL consortium'. This list could include extra members in a group who has had a contribution and could be in foot notes or on the supplementary material.
- *For papers using a limited number of SNPs* 1 author per data study used and list of all other authors relevant under 'and the PRACTICAL consortium'.
- *For papers using summary results, list of hits and own dataset* it should include 'and the PRACTICAL consortium' at the end of the author list. This list would only include PIs and could be included in the supplementary material.

Authorship guidelines can be found on the member's pages of the PRACTICAL consortium website (requires login)

Time line:

It is anticipated that a manuscript will be submitted within one year of receiving the data.

15 ANNEXE IV

Tableau 15-1 Caractéristiques des participants de l'étude Proteus et des 11 autres études PRACTICAL

Caractéristiques	Étude PROtEuS			11 autres études incluses dans les analyses PRACTICAL		
	TOTAL	CAS	TÉMOINS	TOTAL	CAS	TÉMOINS
	(N=3932)	(N=1938)	(N=1994)	(N=44 887)	(N=29 105)	(N=15 782)
État matrimonial, n (%)						
Marié/partenaire	2933 (74,6)	1430 (73,8)	1503 (75,4)	19 257 (84,3)	10 771 (84,0)	8486 (84,6)
Séparé/divorcé	506 (12,9)	257 (13,3)	249 (12,5)	1451 (6,4)	799 (6,2)	652 (6,5)
Célibataire	336 (8,6)	178 (9,2)	158 (7,9)	1094 (4,8)	568 (4,4)	526 (5,3)
Veuf	156 (4,0)	73 (3,8)	83 (4,2)	1046 (4,6)	684 (5,3)	362 (3,6)
<i>Manquant</i>	1	0	1	22 039	16 283	5756
Age au diagnostic / interview, n (mean ± SD)						
	3914 (64,2±6,9)	1938 (63,6±6,8)	1994 (64,8±6,9)	42 212 (61,6±7,8)	28 876 (62,3±7,5)	13 336 (59,9±8,2)
Ascendance, n (%)						
Européenne	3311 (84,8)	1659 (86,1)	1652 (83,4)	34 690 (91,8)	22135 (90,3)	12 555 (94,5)
Africaine	215 (5,5)	129 (6,7)	86 (4,3)	1259 (3,3)	935 (3,8)	324 (2,4)
Asiatique	92 (2,4)	23 (1,2)	69 (3,5)	573 (1,5)	332 (1,4)	241 (1,8)
Autre	288 (7,4)	115 (6,0)	173 (8,7)	1276 (3,4)	1104 (4,5)	172 (1,3)
<i>Manquant</i>	26	12	14	7089	4599	2490

Histoire familiale de cancer de la prostate au premier degré, n (%)												
Non	3155	(83,0)	1416	(75,8)	1739	(89,9)	25 819	(76,1)	17 048	(72,3)	8771	(84,7)
Oui	647	(17,0)	451	(24,2)	196	(10,1)	8133	(24,0)	6549	(27,8)	1584	(15,3)
<i>Manquant</i>	130		71		59		10 935		5508		5427	
Niveau d'éducation, n (%)												
Aucun	130	(3,3)	56	(2,9)	74	(3,7)	2373	(12,4)	1777	(14,1)	596	(9,1)
École primaire ou secondaire	2142	(54,6)	1085	(56,1)	1057	(53,1)	9278	(48,4)	6099	(48,4)	3179	(48,5)
Diplôme universitaire	1203	(30,7)	593	(30,7)	610	(30,6)	4666	(24,4)	3090	(24,5)	1576	(24,0)
Qualification professionnelle	450	(11,5)	199	(10,3)	251	(12,6)	2844	(14,8)	1639	(13,0)	1205	(18,4)
<i>Manquant</i>	7		5		2		25 726		16 500		9226	
Activité physique globale, n (%)												
Faible activité ou sédentaire	924	(23,6)	435	(22,5)	489	(24,5)	2746	(27,2)	1514	(24,2)	1232	(32,0)
Activité modérée	1081	(27,6)	523	(27,1)	558	(28,0)	2502	(24,8)	1638	(26,2)	864	(22,4)
Activité élevée/énergétique	1918	(48,9)	972	(50,4)	946	(47,5)	4853	(48,0)	3097	(49,6)	1756	(45,6)
<i>Manquant</i>	9		8		1		34 786		22 856		11 930	
Consommation d'alcool, n (%)												
Non	972	(24,8)	446	(23,1)	526	(26,4)	3511	(15,6)	2106	(17,9)	1405	(13,8)
Oui	2950	(75,2)	1485	(76,9)	1465	(73,6)	18 445	(84,0)	9665	(82,1)	8780	(86,2)
<i>Manquant</i>	10		7		3		22 931		17 334		5597	

Statut tabagique, n (%)												
Non-fumeur	1085	(27,6)	541	(27,9)	544	(27,3)	8941	(37,7)	5023	(38,3)	3918	(37,0)
Ex-fumeur	2132	(54,2)	1054	(54,4)	1078	(54,1)	10 993	(46,4)	6307	(48,1)	4686	(44,3)
Fumeur	715	(18,2)	343	(17,7)	372	(18,7)	3783	(16,0)	1796	(13,7)	1987	(18,8)
<i>Manquant</i>	0		0		0		21 170		15 979		5191	
Indice de masse corporelle (kg/m ²), n (mean ± SD)	3908	(27,0±4,2)	1926	(26,8±4,0)	1982	(27,2±4,4)	22 087	(28,4±4,1)	12 788	(28,8±8,3)	9814	(27,9±7,4)

16 ANNEXE V

Tableau 16-1 Hôpitaux participants, PROtEuS, 2005-2012

Nom

Centre hospitalier Fleury

Hôpital Charles-Lemoyne

Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

Hôpital Jean-talon

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Hôpital Notre-Dame

Hôpital St-Luc

17 ANNEXE VI

Tableau 17-1 Caractéristiques des participants et non participants, PROtEuS, 2005-2012

Variable	Non-participants		Participants	
	N	Moyenne (SD)	N	Moyenne (SD)
% d'immigrants, 5 années précédentes pour l'adresse de recrutement	2093	6,0 (5,2)	3917	5,2 (4,5)
Taux de chômage des adultes de 25 ans et plus pour l'adresse de recrutement	2093	7,2 (3,8)	3917	6,6 (3,4)
Revenu médian du ménage pour l'adresse de recrutement (en dollars Canadien)	2093	48 742,0 (21 073,0)	3917	51 232,8 (20 988,8)
% de personnes dans le quintile de revenu le plus bas pour l'adresse de recrutement	2093	25,3 (13,0)	3917	22,9 (12,1)
% d'adultes (25 ans et +) sans diplôme d'études secondaires pour l'adresse de recrutement	2093	20,5 (9,5)	3917	19,7 (9,0)
Âge	2111	64,1 (7,1)	3967	64,0 (6,9)

Tableau 17-2 Caractéristiques des participants et non participants selon le statut cas-témoins, PROtEuS, 2005-2012

Variable	CAS				TEMOINS			
	Non-participants		Participants		Non-participants		Participants	
	N	Moyenne (SD)	N	Moyenne (SD)	N	Moyenne (SD)	N	Moyenne (SD)
% d'immigrants, 5 années précédentes pour l'adresse de recrutement	494	5,4 (4,2)	1897	5,2 (4,3)	1599	6,2 (5,5)	2020	5,2 (4,6)
Taux de chômage des adultes de 25 ans et plus pour l'adresse de recrutement	494	7,3 (3,9)	1897	6,6 (3,5)	1599	7,2 (3,7)	2020	6,5 (3,3)
Revenu médian du ménage pour l'adresse de recrutement (en dollars Canadien)	494	46 913,9 (21 550,5)	1897	49 764,7 (19 981,2)	1599	49 306,8 (20 897,8)	2020	52 611,6 (21 808,0)
% de personnes dans le quintile de revenu le plus bas pour l'adresse de recrutement	494	26,3 (13,2)	1897	23,6 (12,1)	1599	25,0 (13,0)	2020	22,3 (12,1)
% d'adultes (25 ans et +) sans diplôme d'études secondaires pour l'adresse de recrutement	494	21,7 (9,7)	1897	20,2 (9,0)	1599	20,1 (9,4)	2020	19,2 (9,0)
Âge	503	64,5 (6,6)	1931	63,6 (6,8)	1608	64,0 (7,2)	2036	64,4 (6,9)

18 ANNEXE VII

2. Cette question concerne votre PÈRE, vos FRÈRES (incluant les DEMI-FRÈRES) et vos FILS NATURELS. Nous aimerions connaître leurs silhouettes à différents âges.

Indiquez dans le tableau ci-dessous, tel que démontré dans l'exemple, leur prénom, l'année de naissance, s'ils sont vivants ou décédés, l'âge actuel ou au décès et le numéro de la silhouette (1 à 9) qui ressemble le plus à leur apparence lorsqu'ils avaient 20 ans, 40 ans et 60 ans et maintenant.

	Prénom ou initiale	Année de naissance	Vivant ou décédé	Âge actuel ou au décès	À 20 ans	À 40 ans	À 60 ans	Actuelle ou au décès
Père	(Exemple) André	1925	Décédé	55 ans	3	3	---	4
Père								
Frères (F) ou Demi-frères (DF)								
<input type="checkbox"/> Aucun								
Fils naturels								
<input type="checkbox"/> Aucun								

4. Cette question concerne votre MÈRE, vos SOEURS (incluant vos DEMI-SOEURS) et vos FILLES NATURELLES. Nous aimerions connaître leurs silhouettes à différents âges.

Indiquez dans le tableau ci-dessous, tel que démontré dans l'exemple, leur prénom, l'année de naissance, si elles sont vivantes ou décédées, l'âge actuel ou au décès et le numéro de la silhouette (1 à 9) qui ressemble le plus à leur apparence lorsqu'elles avaient 20 ans, 40 ans et 60 ans et maintenant.

	Prénom ou initiale	Année de naissance	Vivante ou décédée	Âge actuel ou au décès	À 20 ans	À 40 ans	À 60 ans	Actuelle ou au décès
Mère	(Exemple) Louise	1930	Vivante	75 ans	4	5	5	5
Mère								
Soeurs (S) ou Demi-soeurs (DS)								
<input type="checkbox"/> Aucun								
Filles naturelles								
<input type="checkbox"/> Aucun								

Figure 18-1 Extrait du questionnaire sur les caractéristiques corporelles familiales, PROtEuS, 2005-2012

⊕ ***Adresses / Emplacement de chacune des résidences:***

Durée de (année) à (année)	Numéro civique, Rue (Est, Ouest, Nord, Sud), # Apt. SVP inscrire la rue transversale ou l'intersection, si vous ne pouvez vous souvenir de l'adresse exacte.	Ville, Municipalité (Si <u>rural</u>, village ou ville voisine)	Province	Code postal	Pays
à					
à					
à					
à					
à					
à					
à					
à					
à					

Figure 18-2 Extrait du questionnaire sur les adresses résidentielles, PROtEuS, 2005-2012

19 ANNEXE VIII

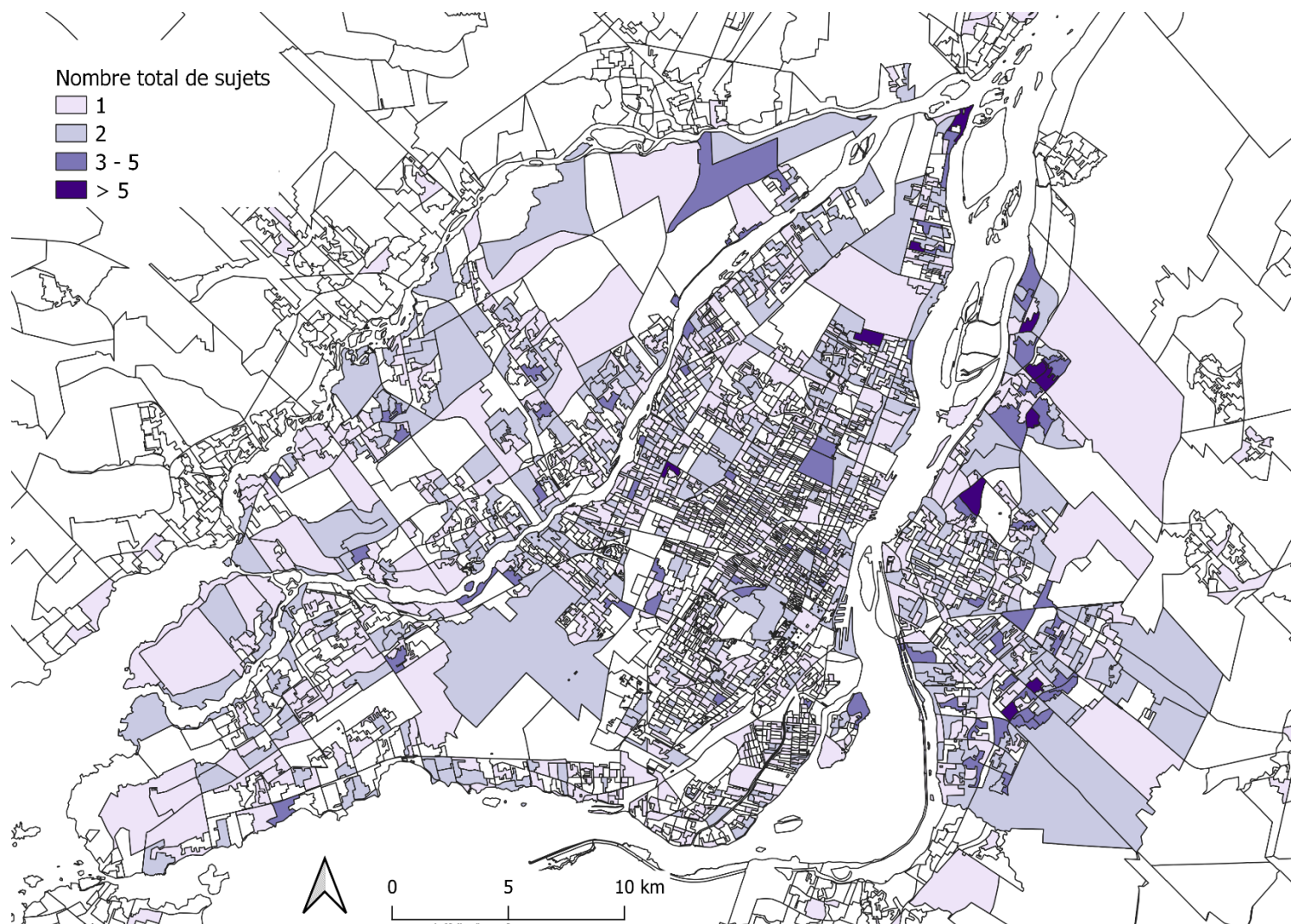


Figure 19-1 Distribution des sujets de l'étude PROtEuS par secteurs de dénombrement, 1996

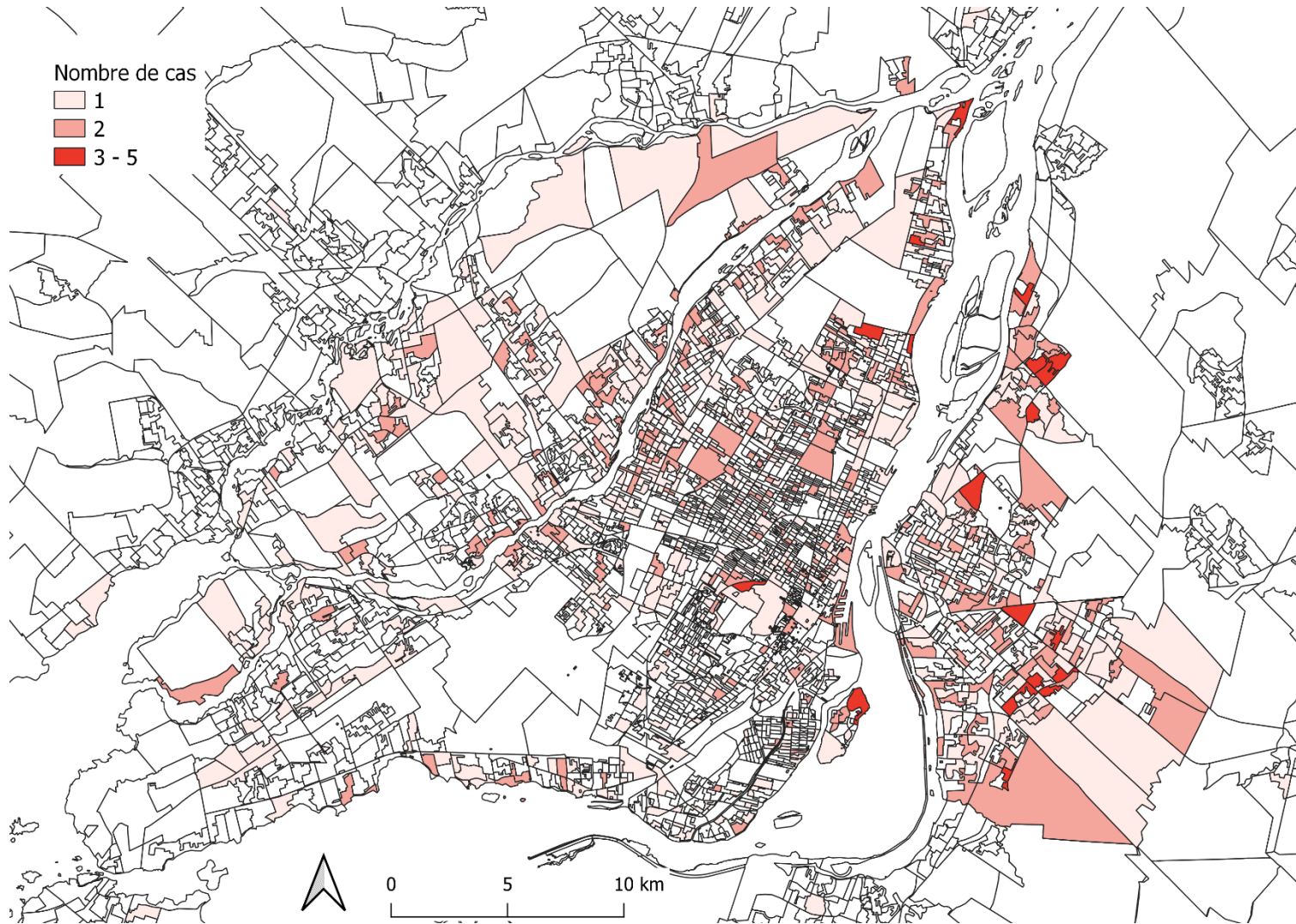


Figure 19-2 Distribution des cas de l'étude PROtEuS par secteurs de dénombrement, 1996

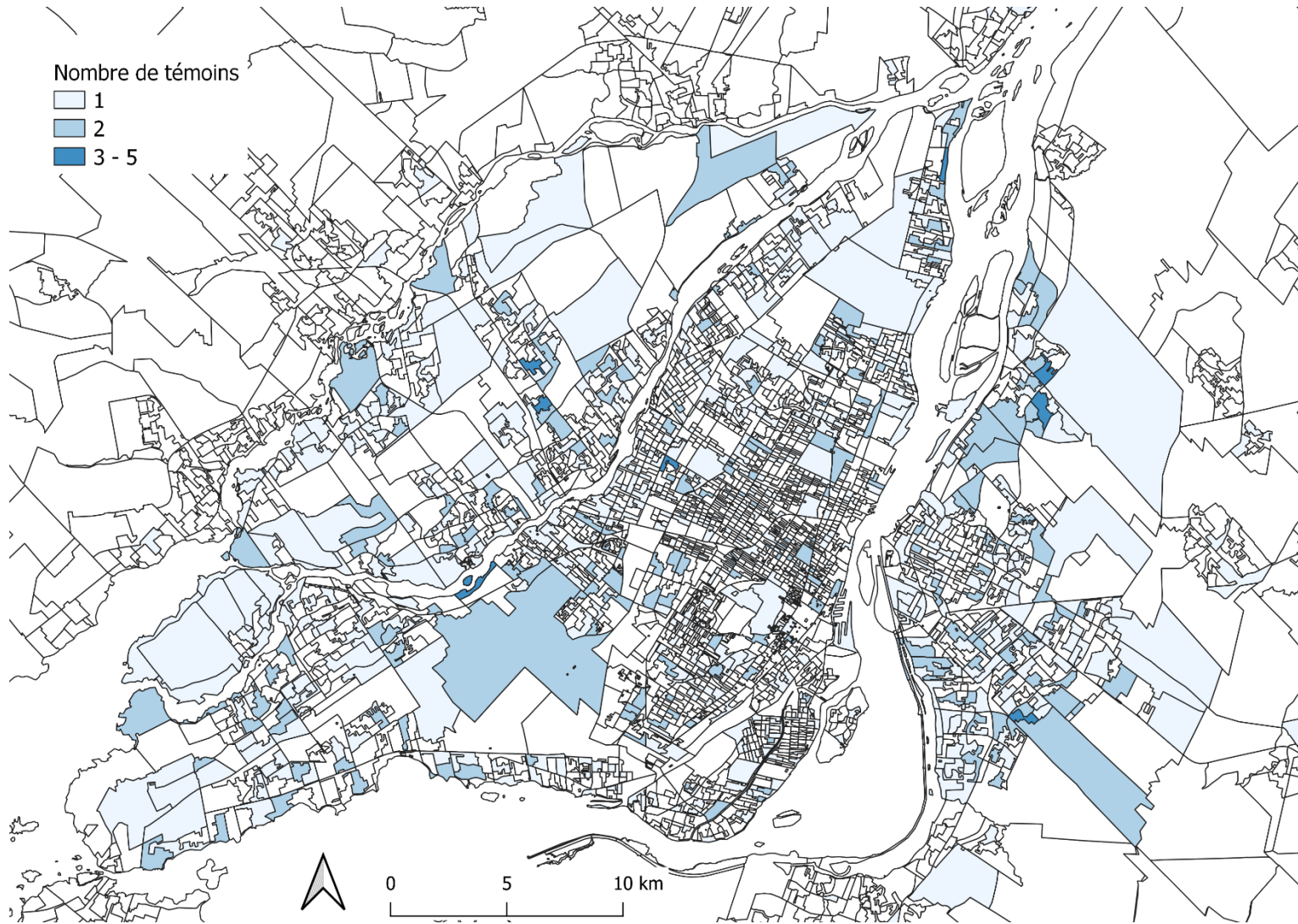


Figure 19-3 Distribution des témoins de l'étude PROtEuS par secteurs de dénombrement, 1996

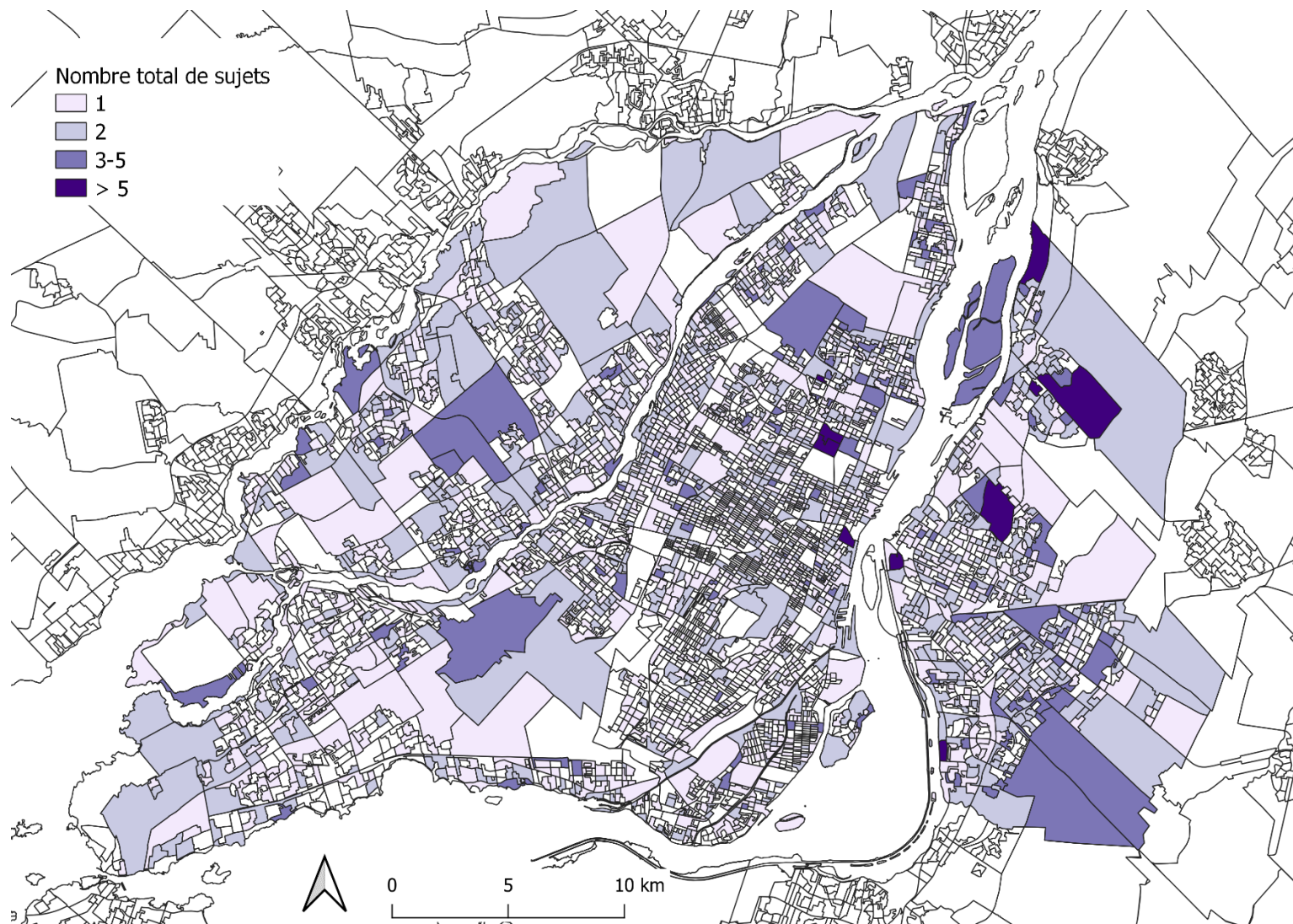


Figure 19-4 Distribution des sujets de l'étude PROtEuS par aires de diffusion, recrutement (2006)

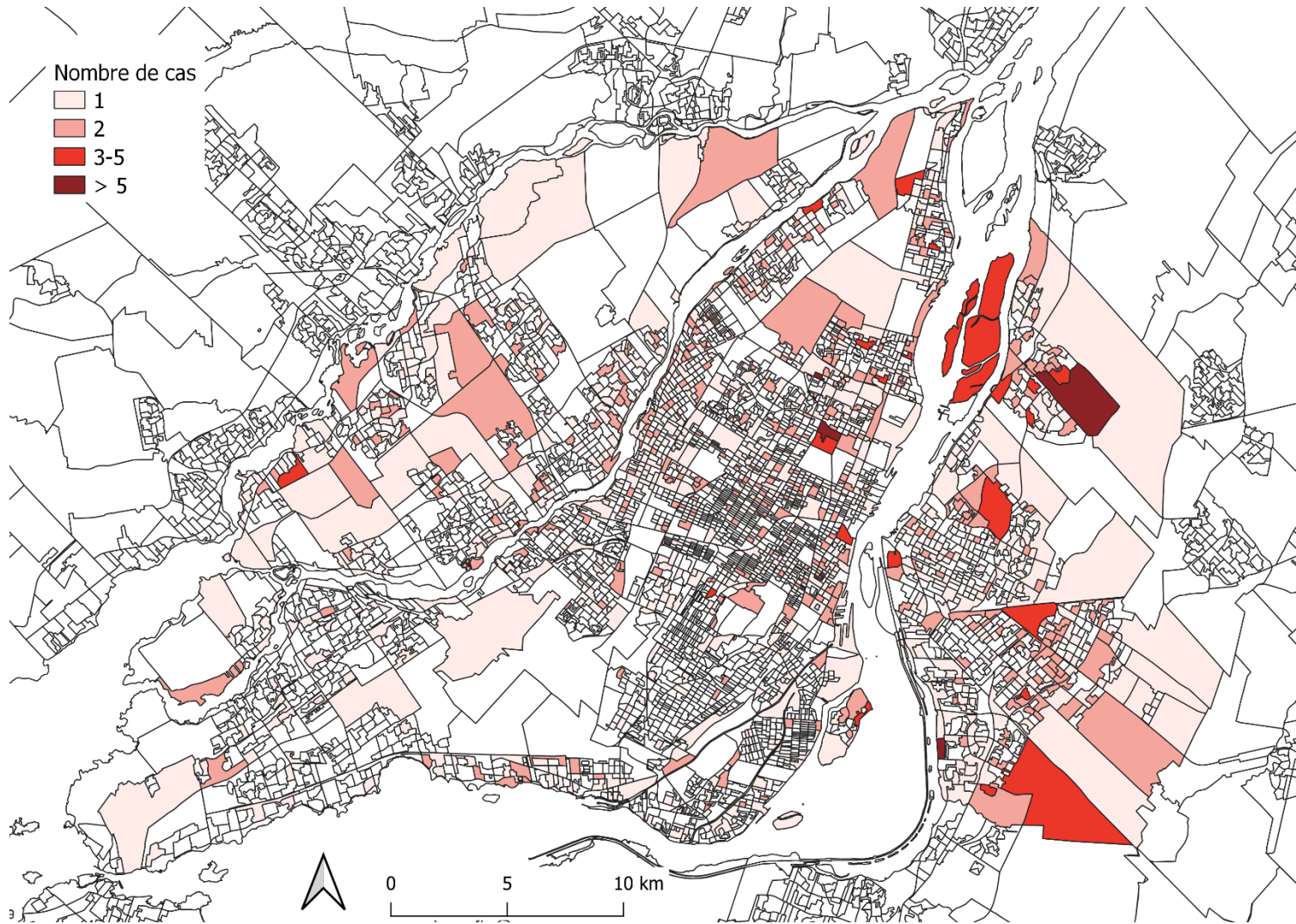


Figure 19-5 Distribution des cas de l'étude PROtEuS par aires de diffusion, recrutement (2006)

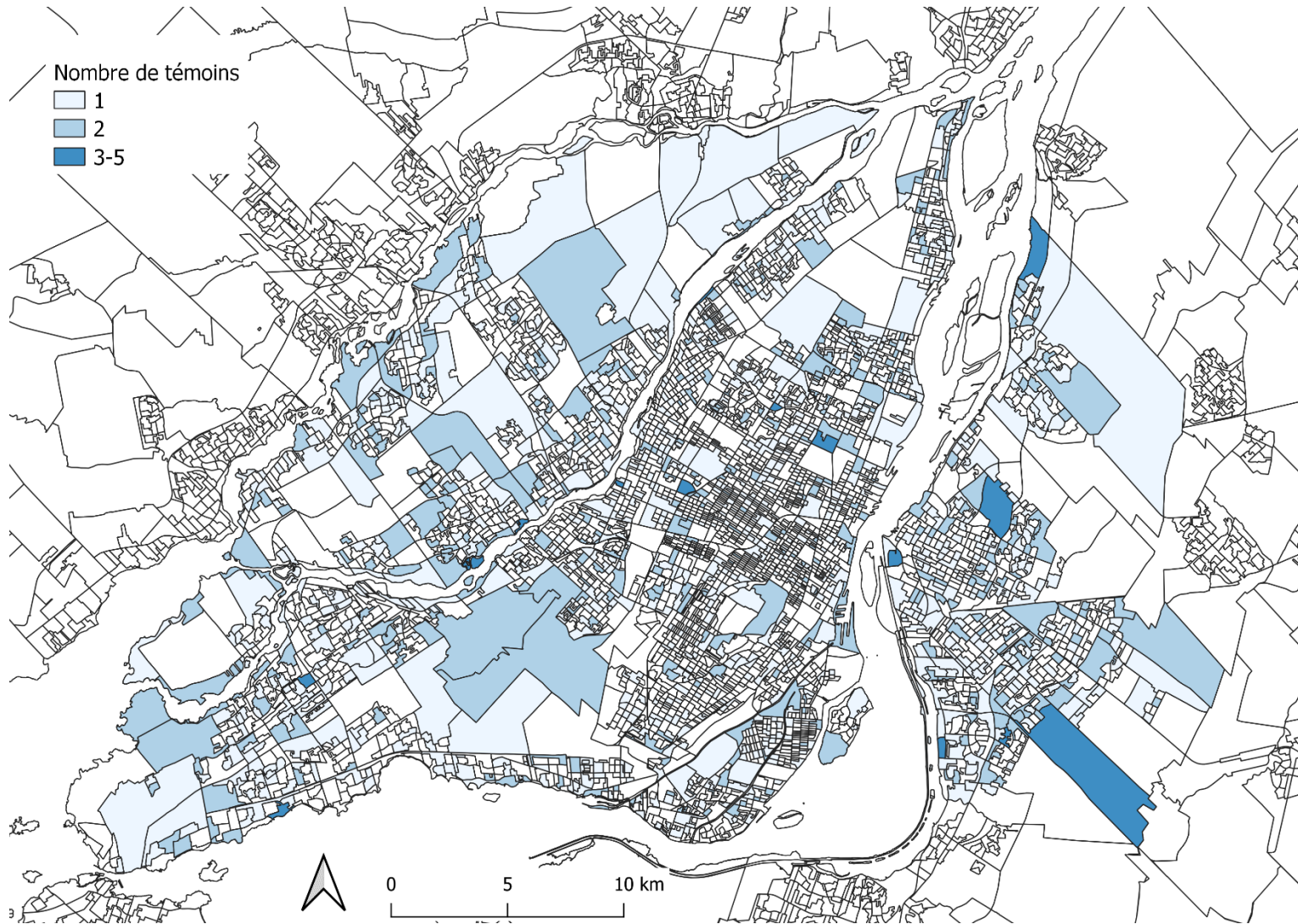


Figure 19-6 Distribution des témoins de l'étude PROtEuS par aires de diffusion, recrutement (2006)

Tableau 19-1 Unités géographiques comprenant ≥ 5 sujets de l'étude PROtEuS

Numéro SD	1996			Numéro AD	Recrutement		
	N total	N cas	N témoins		N total	N cas	N témoins
24074401	9	4	5	24580389	14	10	4
24074356	8	5	3	24580270	10	5	5
24002307	7	3	4	24661708	10	5	5
24039317	7	5	2	24580687	9	4	5
24045310	7	4	3	24580649	8	6	2
24045415	7	4	3	24660138	8	6	2
24074402	7	5	2	24663293	8	6	2
24003207	6	5	1	24580617	7	3	4
24032251	6	5	1	24580657	7	4	3
24062102	6	4	2	24663330	7	5	2
24074420	6	3	3	24580363	6	2	4
24021154	5	1	4	24580682	6	4	2
24021266	5	3	2	24650594	6	2	4
24021267	5	2	3	24650603	6	2	4
24024270	5	3	2	24660001	6	3	3
24032109	5	1	4	24662073	6	3	3
24032160	5	3	2	24662819	6	1	5
24032205	5	3	2	24662935	6	4	2
24036106	5	3	2	24663306	6	3	3
24036210	5	2	3	24580016	5	2	3
24037257	5	0	5	24580061	5	2	3
24039320	5	2	3	24580216	5	2	3
24045117	5	4	1	24580375	5	2	3
24045417	5	3	2	24580406	5	4	1
24047411	5	3	2	24580407	5	5	0
24062120	5	4	1	24580418	5	1	4
24074353	5	1	4	24580421	5	3	2
24074363	5	2	3	24580644	5	4	1
24074413	5	2	3	24580681	5	2	3
24074415	5	4	1	24650291	5	2	3
				24660101	5	4	1
				24660157	5	4	1
				24660205	5	3	2
				24661222	5	2	3
				24661402	5	4	1
				24661709	5	3	2
				24661889	5	3	2
				24662526	5	1	4
				24662589	5	2	3
				24662603	5	1	4
				24662873	5	3	2

AD, aire de diffusion ; SD, secteur de dénombrement