



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RAPPORT D'ORIENTATION**

**Pertinence du dépistage  
du cancer broncho-pulmonaire en France  
Point de situation sur les données disponibles  
Analyse critique des études contrôlées randomisées**

20 janvier 2016

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

<b>1. Contexte.....</b>	<b>4</b>
1.1 Saisine .....	4
1.2 Troisième plan cancer 2014-2019.....	4
1.3 Épidémiologie, diagnostic, traitement et prévention primaire du cancer broncho-pulmonaire .....	4
1.3.1 Épidémiologie et facteurs de risque .....	4
1.3.2 Points clés de la démarche diagnostique et thérapeutique.....	7
1.3.3 Prévention primaire - lutte contre le tabagisme.....	8
1.4 Dépistage du cancer broncho-pulmonaire – littérature disponible.....	8
1.4.1 Les études évaluant l'efficacité du dépistage du CBP .....	8
1.4.2 Le test de dépistage.....	9
1.4.3 Positions et recommandations .....	11
<b>2. Méthode de travail.....</b>	<b>13</b>
2.1 Principaux enjeux identifiés lors du cadrage.....	13
2.2 Champ de l'évaluation .....	13
2.3 Présentation générale de la méthode .....	14
<b>3. <i>Rapport du groupe d'experts indépendants – Dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomomodensitométrie thoracique à faible dose chez les personnes fortement exposées au tabac - Analyse critique des études contrôlées randomisées</i> .....</b>	<b>15</b>
3.1 Contexte de la saisine.....	15
3.2 Méthodes.....	15
3.2.1 <i>Identification des publications sur les essais</i> .....	15
3.2.2 <i>Sélection des articles à analyser</i> .....	16
3.2.3 <i>Modalités de lecture des articles</i> .....	16
3.2.4 <i>Synthèse</i> .....	17
3.2.5 <i>Validation</i> .....	17
3.2.6 <i>Diffusion du rapport</i> .....	18
3.3 Résultats.....	18
3.3.1 <i>Identification des essais et sélection des articles</i> .....	18
3.3.2 <i>Analyses individuelles des études</i> .....	19
3.3.3 <i>Synthèse</i> .....	28
3.4 Conclusions .....	30
<b>4. Conclusion générale et avis de la HAS.....</b>	<b>33</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>38</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>144</b>
<b>Participants.....</b>	<b>150</b>
<b>Fiche descriptive .....</b>	<b>151</b>

## 1. Contexte

### 1.1 Saisine

L'Intergroupe francophone de Cancérologie thoracique (IFCT), groupe multidisciplinaire d'experts médicaux francophones, la Société de Pneumologie de Langue française (SPLF) et la Société française de Radiologie (SFR) ainsi que le Groupe d'Oncologie de Langue française (GOLF) et la Société d'Imagerie thoracique (SIT) qui leur sont affiliés ont sollicité la HAS pour une inscription à son programme de travail 2014 d'une « Évaluation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par scanner thoracique non injecté faiblement dosé ».

Les demandeurs ont joint un travail élaboré à partir d'ateliers d'experts et d'une revue non systématique de la littérature (décembre 2012), sur les bases des premiers résultats de l'essai randomisé National Lung Screening Trial (NLST), obtenus aux États-Unis, et de l'essai NELSON, poursuivi en Europe (Pays-Bas/Belgique) (1). Ces essais visent à évaluer l'efficacité d'un dépistage du cancer broncho-pulmonaire par « low dose computed tomography » dans des populations fortement tabagiques ou l'ayant été. D'autres études, dont certaines en cours, ont été menées en Europe.

Une analyse critique systématique des essais publiés, de leur validité et du caractère transposable de leurs résultats à la France ne sont cependant pas disponibles dans la littérature.

### 1.2 Troisième Plan cancer 2014-2019

Comme l'indique le troisième Plan cancer 2014-2019, « si des travaux récents ont montré l'intérêt d'un dépistage du cancer du poumon chez le fumeur par scanner à faible dose, avec une réduction de la mortalité, ces résultats doivent cependant être confirmés et les modalités de réalisation, les populations ciblées, la répétition des examens dans le temps et la conduite pratique en cas de découverte de lésions doivent encore être précisées ».

Ce Plan mentionne également la nécessité de « développer et accompagner des innovations technologiques et organisationnelles en matière de dépistage des cancers (action 1.11) :

- valider une modalité de dépistage sensible et spécifique du cancer du poumon à l'horizon du Plan et soutenir des expérimentations en population ciblée ;
- promouvoir la recherche pour aller vers de nouvelles modalités de dépistage pour les cancers fréquents et/ou graves (cancer de la prostate, cancer du pancréas, cancer du poumon) » (2).

### 1.3 Épidémiologie, diagnostic, traitement et prévention primaire du cancer broncho-pulmonaire

Un résumé des principaux éléments sur l'épidémiologie, la démarche diagnostique et thérapeutique et la prévention primaire du cancer broncho-pulmonaire (CBP) est présenté ci-dessous.

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) désigne une prolifération de cellules malignes survenant dans les voies respiratoires ou les tissus pulmonaires. Le CBP renvoie à un ensemble hétérogène de tumeurs, en termes de localisations, de caractéristiques histologiques et d'évolution.

#### 1.3.1 Épidémiologie et facteurs de risque

##### ► Principaux aspects épidémiologiques

**Incidence : nouveaux cas estimés et tendance d'évolution** – le CBP se situe au 4<sup>ème</sup> rang des localisations de cancer en France. Avec environ 39 495 nouveaux cas en 2012 (71 % chez l'homme), estimés à partir des données de registres du réseau FRANCIM et du CepiDC (3, 4), ce cancer représentait 11 % de l'ensemble des cancers incidents, 14,1 % des cancers chez l'homme (au 2<sup>nd</sup> rang) et 7,3 % chez la femme (3<sup>ème</sup> rang) (4). Les taux d'incidence (standardisés monde) ont été estimés chez l'homme à 51,7 et chez la femme à 18,6 pour 100 000 personnes-années.

Les taux d'incidence maximale se situent, chez l'homme dans la classe d'âge 70-74 ans, et chez la femme dans celle des 75-79 ans (cf. tableau 1).

Chez l'homme, l'incidence du CBP apparaît quasiment stable depuis 1980 avec une décroissance annuelle à partir des années 2000 (+0,1 % de taux annuel moyen d'évolution des taux d'incidence standardisée entre 1980 et 2012, -0,3 % entre 2005-2012) alors que chez la femme, l'incidence de ce cancer apparaît en augmentation (+5,3 % par an entre 1980 et 2012, +5,4 % entre 2005-2012).

**Tableau 1- Incidence estimée du CBP selon la classe d'âge et le sexe en France métropolitaine en 2012 - nombre de cas et taux d'incidence**

Classe d'âge	00-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-++
Nb nx cas - Homme	1	2	5	13	38	128	362	890	2137	3774	5053	4765	3813	3318	2464	1138	282	28
Nb nx cas - Femme	4	3	6	13	32	88	257	587	1141	1682	1753	1501	1124	1148	1054	622	229	40
Tx incidence* spéci. - Homme	0	0.1	0.2	0.7	1.9	6.4	16.6	41.2	103.4	191.2	257.8	312.5	355.9	352.2	339.3	274.1	182.9	113.1
Tx incidence* spéci. - Femme	0.1	0.2	0.3	0.7	1.6	4.4	11.6	26.3	52.7	80	83.7	90.1	89	90.6	90.2	73.5	55.7	35.8

\* : taux pour 100 000 personnes-années, standardisés monde ; CIM 10 - C33-C34

Source : estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides (4)

**Mortalité : décès estimés et tendance d'évolution** – le CBP a été estimé à l'origine de 29 949 décès en 2012 (72 % chez l'homme), soit 20,1 % de l'ensemble des décès par cancers. Il représente la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez l'homme (21 326 cas estimés, 25 % de l'ensemble des décès par cancer, taux de mortalité (standardisé monde) de 37,0 pour 100 000) et la 2<sup>nd</sup> chez la femme (8 623 cas estimés, 14 % de l'ensemble des décès par cancer, taux de mortalité standardisé de 12,9 pour 100 000).

Les taux de mortalité maximale se situent chez l'homme dans la classe d'âge 80-84 ans et chez la femme dans celle des 85-89 ans (cf. tableau 2). La mortalité par CBP est faible avant 50 ans et assez similaire pour les deux sexes. Elle augmente ensuite avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme, le taux de mortalité masculin étant de 2,5 à près de 5 fois plus important que le taux de mortalité féminin selon les classes d'âges.

La mortalité par CBP a globalement diminué chez l'homme (période 1980-2012 ; -0,5 % par an, période 2005-2012, -2,2 % par an) alors qu'elle a augmenté sur les mêmes périodes chez la femme (période 1980-2012 +3,7 % par an en moyenne période 2005-2012 +4,6 % par an).

**Tableau 2 - Mortalité estimée du CBP selon la classe d'âge et le sexe en France métropolitaine : nombre de décès et taux de mortalité**

Classe d'âge	00-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-++
Nb de décès - Homme	0	0	1	3	12	54	196	544	1298	2496	3522	3405	2782	2782	2417	1339	416	59
Nb de décès - Femme	0	0	1	2	9	41	152	384	783	1125	1179	1002	809	916	1020	777	345	78
Tx de mortalité* spéci- Homme	0	0	0	0.2	0.6	2.7	9	25.2	62.8	126.5	179.7	223.3	259.7	295.3	332.9	322.6	269.8	238.3
Tx de mortalité* spéci. - Femme	0	0	0.1	0.1	0.4	2	6.9	17.2	36.1	53.5	56.3	60.1	64.1	72.3	87.3	91.8	83.8	69.9

\* : taux pour 100 000 personnes-années ; standardisé monde ; CIM 10 : C33-C34.

Source : estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides (4)

De façon générale, le CBP est un cancer de mauvais pronostic avec des taux de survie parmi les plus faibles pour les tumeurs solides. En France, la survie nette<sup>1</sup> des patients diagnostiqués entre 1989 et 2004 est de 14 % à 5 ans et de 9 % à 10 ans, légèrement supérieure chez la femme (3, 5). La survie nette à 5 ans diminue avec l'âge passant de 21 % chez les 15-44 ans (30 % chez la femme *versus* 17 % chez l'homme) à 8 % chez les 75 ans et plus (10 % chez la femme et 8 % chez l'homme). De même, la survie nette à 10 ans diminue avec l'âge, de 17 % chez les plus jeunes (25 % chez la femme et 13 % chez l'homme) à 5 % chez les plus âgés (4 % chez la femme et 5 % chez l'homme).

Aucune amélioration de la survie nette à 5 ans n'a été observée en France entre 1989-1991 et 2000-2004. Une amélioration de la survie à 1 et 3 ans a été observée chez la femme (3, 5).

**Stade et types de cancers** : les différents stades de tumeurs sont classés selon le système TNM, selon la taille de la tumeur (T), la présence de métastases ganglionnaires (N) ou de métastases thoraciques ou extra-thoraciques (M), à partir de la réalisation du bilan d'extension suite au diagnostic anatomopathologique (6).

De manière synthétique, deux grandes catégories histologiques sont décrites : les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) et les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules

1 Survie nette : il s'agit de la survie que l'on observerait si la seule cause de décès possible était le cancer étudié. Il s'agit d'un indicateur théorique qui n'est pas observable mais qui peut être estimé à l'aide de la méthode de Pohar-Perme. La survie brute correspond à la proportion de patients survivants après la date de diagnostic quelle que soit la cause de décès (cancer ou autre). Elle est estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Pour le CBP, elle a été estimée à 12 % à 5 ans, et 7 % à 10 ans.

(CBPC), (représentant respectivement près de 85 % et 15 % des cas diagnostiqués selon des données américaines) (7).

Le CBPC a généralement une croissance très rapide et une tendance marquée à la formation de métastases. La distinction avec les autres types histologiques est essentielle pour le choix du traitement, cette forme de CBP ne relevant généralement pas d'un traitement chirurgical (6, 8).

Le CBNPC regroupe des formes hétérogènes avec des sous-ensembles selon les caractéristiques histologiques (dont carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à grandes cellules) et selon l'étiologie et la localisation dans l'arbre bronchique et en fonction du sexe et de l'exposition au tabac. L'adénocarcinome est le sous-type le plus fréquent et son incidence a augmenté dans la dernière décade<sup>2</sup> (7, 9).

### ► Principaux facteurs de risque de CBP

Le tabagisme<sup>3</sup> actif est le principal facteur de risque de CBP (12).

L'excès de risque encouru par un fumeur dépend de sa consommation moyenne journalière (dose de tabac) et encore plus de l'ancienneté de son tabagisme (durée d'exposition). Pour le CBP, l'excès de risque est proportionnel à la dose et proportionnel à la puissance 4 ou 5 de la durée d'exposition. En conséquence, doubler la dose double l'excès de risque de CBP alors que doubler la durée du tabagisme multiplie l'excès de risque par 20 (13).

La mortalité par CBP est un des principaux indicateurs des conséquences du tabagisme<sup>4</sup>.

Selon des estimations récentes (2010), le nombre annuel de décès attribuables au tabac en France a été estimé à 78 000, à l'origine d'un décès sur trois chez les hommes et de un sur sept chez les femmes, dans la classe d'âge 35-69 ans. Selon ces estimations, le nombre de décès par cancers attribuables au tabac en France a été d'environ 47 000 dont près de 60 % par cancers du poumon (hors cancers liés au tabagisme passif également à l'origine de CBP). Selon ces estimations, 92 % (23 000) des décès par CBP chez l'homme et 64 % (5 300) chez la femme sont imputables au tabac (16).

En plus de l'exposition au tabac, parmi les substances du groupe 1 du classement du Centre international de Recherche contre le Cancer (groupe 1 : suffisamment de preuve de carcinogénicité chez les humains) avec comme organe cible les poumons, figurent l'amiante (17), certains hydrocarbures polycycliques aromatiques (18), les rayonnements ionisants (19) rayons X et rayons gamma, le radon, l'arsenic (17), le nickel (17), le chrome (17), la silice (17), le cadmium (17).

La pollution atmosphérique et les matières particulaires contenues dans celle-ci ont été récemment classées par le CIRC comme cancérigènes pour l'homme (20).

La clarification des liens entre cancer et environnement fait l'objet d'une recherche active. Celle-ci reste toutefois une tâche complexe. En effet, il existe des difficultés liées aux expositions combinées de durée variable ou encore pour établir des seuils de toxicité, ou examiner la part de risques environnementaux et leurs interactions avec les facteurs biologiques et socio-comportementaux (21).

---

2 Données françaises de 2010 issues de services de pneumologie d'hôpitaux généraux (N=104), obtenues à partir d'une enquête prospective observationnelle sur les CBP primitifs diagnostiqués (N=7051) (9).

3 Principale cause de décès évitables dans le monde en 2013 ; près de 6 millions de personnes chaque année, soit près de 10 % de la mortalité mondiale (10), dont 600 000 par tabagisme passif (11).

4 Le tabac favorise de manière significative de nombreux autres cancers : cavité buccale, pharynx, larynx, pancréas, vessie, reins, cavité nasale, sinus, œsophage, estomac, foie, col de l'utérus et leucémie myéloïde, côlon, rectum, ovaire (14, 15).

### 1.3.2 Points clés de la démarche diagnostique et thérapeutique

Les points-clés de la démarche diagnostique et thérapeutique disponibles sur les sites de l'INCa et de la HAS sont rappelés ci-dessous (6).

#### ► Points-clés de la démarche diagnostique

Toute hémoptysie ou autre symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement, en particulier chez un patient fumeur ou ancien fumeur, doit faire rechercher un CBP.

Un CBP peut aussi se manifester par une symptomatologie extra-pulmonaire liée notamment à une métastase (cérébrale, osseuse, hépatique) ou à un syndrome paranéoplasique. L'absence de facteur de risque, dont le tabagisme, n'exclut pas l'éventualité d'un CBP.

Une suspicion de CBP doit faire pratiquer une radiographie thoracique puis un scanner thoracique, avec injection de produit de contraste en l'absence de contre-indication.

En cas d'anomalie radiologique thoracique ou de forte suspicion clinique de cancer malgré un bilan radiologique normal, une consultation spécialisée doit être organisée.

#### ► Points clés sur la prise en charge spécialisée en oncologie thoracique

Le diagnostic est anatomopathologique et repose sur l'analyse de biopsies.

Le bilan d'extension précise la taille (T), et l'extension locorégionale de la tumeur, la présence de métastases ganglionnaires (N) ou de métastases thoraciques ou extra-thoraciques (M).

La stratégie thérapeutique d'un CBP dépend de son type histologique : cancer non à petites cellules (CBNPC) ou cancer à petites cellules (CBPC), des éventuelles anomalies moléculaires, de l'extension de la maladie, de l'âge et des comorbidités du patient. La prise en charge curative comporte une exérèse chirurgicale qui est éventuellement associée à une chimiothérapie et/ou à une radiothérapie. Pour les CBPC, la chirurgie a peu de place. Le traitement repose surtout sur la chimiothérapie qui est associée à la radiothérapie thoracique chez les patients non métastatiques.

Il importe d'offrir les soins de support appropriés pour le maintien d'une qualité de vie. Il est nécessaire d'encourager et d'accompagner le sevrage tabagique car le tabac majore notamment le risque de complications des traitements et de second cancer.

Les stratégies thérapeutiques sont résumées ci-dessous :

#### **Pour le cancer broncho pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) selon son stade**

	Stade					
	IA	IB	II	IIIA	IIIB	IV <sup>(3)</sup>
Chirurgie	☑	☑	☑	RCP	-	-
Radiothérapie	- <sup>(1)</sup>	- <sup>(1)</sup>	- <sup>(2)</sup>	RCP	☑	-
Traitement systémique <sup>(4)</sup>	-	RCP	☑	☑	☑	☑

☑ Modalité thérapeutique de référence, systématique sauf si contre-indication.

RCP : Modalité en option, à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire selon le malade et sa maladie.

(1) La radiothérapie peut être proposée comme une alternative à la chirurgie en cas de non-opérabilité.

(2) Une irradiation peut être discutée en complément de la chirurgie et de la chimiothérapie en cas d'atteinte pariétale ou d'exérèse incomplète.

(3) Stade IV – incluant les cas avec pleurésie maligne selon la nouvelle classification TNM. Le cas particulier des tumeurs avec un nombre limité de métastases (métastase pulmonaire ou surrénalienne unique, une à trois métastases cérébrales) n'est pas inclus ici.

(4) Cytotoxiques (stades II, III et IV) ou thérapies ciblées (stade IV) (en fonction du résultat des recherches de mutations : EGFR, etc.)

#### **Pour le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC)**

Le CBPC représente une urgence (thérapeutique), l'approche thérapeutique repose sur :

- la radio-chimiothérapie, pour les formes localisées au thorax et accessibles à un même champ de radiothérapie ;
- ou sur une chimiothérapie exclusive pour les autres formes.

La chirurgie est réservée à des cas très particuliers.

La faisabilité des traitements locorégionaux des premiers stades de CBP est notamment conditionnée par l'accessibilité de la tumeur et « l'opérabilité » du patient (22).

En France, aucune recommandation de dépistage du CBP n'a été identifiée dans la littérature. En revanche, la radiographie thoracique a une place dans le diagnostic du CBP.

### 1.3.3 Prévention primaire - lutte contre le tabagisme

Une synthèse des enquêtes en population adulte, cherchant à documenter la fréquence du tabagisme actif en France ainsi que dans d'autres pays, est disponible en annexe 3.

Selon le Baromètre Santé 2014, enquête la plus récente menée en population générale (15-75 ans) en France métropolitaine, la prévalence du tabagisme<sup>5</sup> a été estimée à 34,1 %, stable par rapport à 2010, celle du tabagisme régulier<sup>6</sup> à 28,2 %, stable chez les hommes (32,3 %), en baisse chez les femmes ((26 % à 24,3 % ;  $p < 0,01$ ) (23)).

L'application de ces données à la population INSEE au 1/01/2015 permet d'estimer la population tabagique en France à environ 13,1 millions de fumeurs réguliers (7,4 millions d'hommes et 5,7 millions de femmes).

Le meilleur moyen pour lutter contre la survenue du CBP et réduire la mortalité associée reste la prévention primaire, en agissant en particulier contre le tabagisme. Un programme national de réduction du tabagisme (PNRT) a été élaboré par le ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes (objectif 10 du Plan cancer 2014-2019), autour de trois axes prioritaires : protéger les jeunes et éviter l'entrée dans le tabac, aider les fumeurs à s'arrêter et agir sur l'économie du tabac (24).

Des recommandations de bonne pratique clinique pour l'arrêt de la consommation de tabac de la HAS rappellent l'importance des bénéfices associés à un arrêt du tabac<sup>7</sup>. Ces bénéfices ont été mis en évidence en termes de mortalité comme de morbidité pour l'ensemble des maladies liées au tabac, notamment les maladies cardio-vasculaires et le CBP (25).

## 1.4 Dépistage du cancer broncho-pulmonaire – littérature disponible

La recherche documentaire (anglais et français) réalisée lors de la phase de cadrage a trouvé une littérature abondante sur le dépistage du CBP et le dépistage par CBP par « *low dose computed tomography (LDCT)* », résumée ci-dessous.

### 1.4.1 Les études évaluant l'efficacité du dépistage du CBP

#### ► Essais contrôlés randomisés

Une dizaine d'essais randomisés sur le dépistage du CBP par LDCT, toutes menées chez des personnes fortement tabagiques ou l'ayant été, ont été identifiées. Ces études ont été conduites en comparaison à un dépistage par radiographie thoracique, aux États-Unis (LSS, NLST), en France (DEPISCAN), ou en comparaison à un groupe contrôle non dépisté, en Italie (DANTE, MILD, ITALUNG), au Danemark (DLCST), en Belgique/Pays-Bas (NELSON), en Allemagne (LUSI) ou au Royaume-Uni (UKLS).

#### ► Revues systématiques

Selon la revue systématique Cochrane (actualisée à nov. 2012), des essais contrôlés randomisés sur le dépistage du CBP par radiographie, par examens des crachats ou par « *low-dose computed tomography (LDCT)* » avec un suivi d'au moins 5 ans, les données actuelles ne sont pas en faveur du dépistage du CBP par radiographie thoracique ou par cytologie des expectorations.

L'étude *National Lung Screening Trial* (NLST) menée aux États-Unis, chez des individus âgés de 55 à 74 ans fortement exposés au tabac ( $\geq 30$  paquets-années), fumeurs ou ayant cessé dans les 15 années précédant l'inclusion, a montré une baisse du risque relatif de mortalité par CBP et toute cause, dans le groupe dépisté par « LDCT » par rapport au groupe dépisté par radiographie thoracique.

Les essais de dépistage du CBP par « LDCT » en cours en Europe (DANTE ; DLCST ; ITALUNG ; LUSI ; MILD ; NELSON 2003) devraient fournir des données supplémentaires concernant la généralisation des résultats de NLST, ainsi que de nouvelles informations sur la fréquence du dépistage, les stratégies de

---

5 Individus déclarant fumer du tabac, ne serait-ce que de temps en temps.

6 Fumeurs déclarant fumer tous les jours ou déclarant un nombre de cigarettes fumées par jour.

7 En effet, arrêter la consommation de tabac permet de diminuer la durée du tabagisme qui apparaît comme le facteur de risque le plus important. Au contraire, un fumeur qui réduit sa consommation diminue la quantité ou la dose, mais l'effet bénéfique de cette réduction est beaucoup moins important que celui de l'arrêt total. La réduction de dose est le plus souvent obtenue par le passage à des cigarettes plus légères. Or, cela entraîne une modification compensatoire de la façon de fumer ; notamment une inhalation plus rapide et plus profonde qui augmente le rendement en nicotine mais aussi le rendement en goudrons. Les effets bénéfiques de la réduction de dose sont donc en grande partie annulés par un changement dans la façon de fumer.

gestion des nodules et les taux de sur-diagnostic. Les auteurs de la Cochrane indiquent cependant qu'il est probable que la faible spécificité du dépistage par tomodensitométrie restera un obstacle majeur à la mise en œuvre d'un tel dépistage dans la pratique clinique et les programmes de santé publique (26).

L'Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ)<sup>8</sup> a réalisé une revue systématique (à déc. 2012) d'essais contrôlés randomisés ou d'études de cohorte ayant évalué les interventions de dépistage et de traitement pour le CBP, avec des résultats de santé publiés. Les auteurs mentionnent que quatre études ont rapporté des données sur l'efficacité du dépistage du CBP par « LDCT » chez des individus exposés à la fumée du tabac. Selon l'étude NLST, le dépistage a été associé à une réduction de la mortalité par CBP, et toute cause. Trois essais européens de plus faibles effectifs n'ont montré aucun bénéfice du dépistage. L'essai *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian* (PLCO) a évalué le dépistage par radiographie thoracique en population générale et n'a rapporté aucun bénéfice du dépistage dans ce groupe ou dans un sous-groupe exposé à la fumée de tabac. Des inconvénients et risques associés au dépistage par « LDCT » sont rapportés : exposition aux radiations, sur-diagnostic, taux élevé d'examens faux positifs, conséquences psychologiques. Les auteurs concluent qu'un dépistage par « LDCT » a semblé réduire la mortalité par CBP.

Les auteurs ont indiqué qu'au cours des prochaines années, l'étude NELSON fournirait des informations sur les avantages et les inconvénients du dépistage par « LDCT » et qu'un suivi plus long des études de plus faibles effectifs annoncé comme contributif à NELSON devrait être disponible. En outre, de nouvelles études de modélisation des risques pourraient faciliter l'identification des patients à plus haut risque qui pourraient bénéficier du dépistage par LDCT (27, 28).

### 1.4.2 Le test de dépistage

La littérature en langue anglaise sur les essais évaluant le dépistage du CBP fait référence au « *low dose computed tomography (LDCT)* » comme méthode de dépistage ou tomodensitométrie (ou scanographie<sup>9</sup>) à faible dose de rayons X, dont les caractéristiques clés sont rappelées ci-dessous.

Il a été constaté une hétérogénéité de termes pour désigner la méthode de dépistage dans la littérature francophone (scanner à faible dose, scanner faiblement dosé, scanner basse dose).

#### ► Principe physique, information fournie et définition

La tomodensitométrie est une technique d'imagerie médicale qui, comme la radiographie conventionnelle, est fondée sur le principe de l'atténuation différentielle des rayons X par les organes et tissus du corps humain. Les différences de densité au sein des tissus et organes examinés, par exemple du fait de la présence d'une tumeur ou d'une autre anomalie, sont ainsi mises en évidence.

La tomodensitométrie thoracique consiste à soumettre le thorax au balayage d'un faisceau de rayons X mis en rotation autour du patient, à mesurer l'absorption des différents organes grâce à une couronne de détecteurs puis, par traitement informatique, à reconstruire des images numérisées en coupes de la région anatomique explorée.

L'imagerie en coupes du thorax obtenue par tomodensitométrie à rayons X fournit une visualisation plus fine des bronches et des poumons que l'imagerie radiographique face/profil. Cependant, elle expose les organes du thorax de la personne examinée à une dose nettement plus importante de rayons X que la radiographie thoracique (29). De plus, la visualisation de nodules suspects de CBP ou d'anomalies non spécifiques peut avoir comme conséquence la multiplication d'examens tomodensitométriques et donc une augmentation des doses délivrées aux patients.

Dans le cadre d'un dépistage qui soumet des personnes asymptomatiques à une dose de rayons X, il est primordial de réduire cette dose au strict nécessaire, d'où la notion de tomodensitométrie « faible dose ». Cependant, cette dénomination ne fait pas l'objet d'un consensus et n'est pas associée à un niveau de dose défini. En effet, la notion de « faible dose » ne renvoie a priori pas au type d'installation tomodensitométrique mais au choix des paramètres d'acquisition d'images dont va dépendre la dose de

---

<sup>8</sup> Actualisation des recommandations de l'US Preventive Service Task Force.

<sup>9</sup> Réalisé avec un scanner ou tomodensitomètre, appareil radiologique composé d'un système de tomographie par rayons X et d'un ordinateur qui effectue des analyses de densité radiologique pour reconstruire une image.

rayons X reçue par le patient. Celle-ci est liée aux paramètres d'acquisition et de reconstruction de l'image, à la technologie de l'installation tomodensitométrique et à l'anatomie de la personne examinée. Par ailleurs, la dose en imagerie médicale doit toujours être corrélée à la qualité des images, car une diminution trop drastique de la dose risque d'altérer la qualité des images au point de ne plus permettre un diagnostic de qualité. La dose de rayons X délivrée lors d'une tomodensitométrie thoracique à faible dose n'est donc pas standardisée.

#### ► **Caractéristiques de l'examen tomodensitométrique à rayons X comme méthode de dépistage**

Au vu du 1<sup>er</sup> examen de la littérature, la caractérisation des performances diagnostiques de la tomodensitométrie dans le cadre d'un dépistage se heurte notamment à l'hétérogénéité des définitions d'une image positive (caractérisée par la taille et la consistance de l'anomalie observée sur le cliché), variables selon les études et à des appréciations différentes de la sensibilité et de la spécificité. L'évolutivité de cette anomalie pourrait être également prise en compte.

Les données publiées de performance de la tomodensitométrie thoracique dans le dépistage du CBP rapportent une sensibilité élevée mais une spécificité faible, avec un taux élevé de faux positifs. L'examen amène à l'identification d'autres anomalies que celles visées par le dépistage. Il s'agit notamment des CBP non opérables, des anomalies non cancéreuses, des emphysèmes et des calcifications artérielles coronariennes.

L'interprétation des images tomodensitométriques peut être complexe et renvoie à différents algorithmes pour la poursuite ou non d'explorations complémentaires (imagerie complémentaire, traitements antibiotiques, etc.) avant réalisation éventuelle des prélèvements nécessaires des tissus pour une confirmation diagnostique à partir de l'examen anatomo-pathologique (prélevés par biopsie, par exérèse chirurgicale dans certains cas).

#### ► **Effets des rayonnements ionisants sur les êtres vivants et principes de radioprotection**

L'Autorité de Sûreté nucléaire (ASN) rappelle dans son rapport d'activité 2014 (30) que :

*« Les effets des rayonnements ionisants<sup>10</sup> sur les êtres vivants peuvent être « déterministes » (effets sanitaires, tels que l'érythème, la radiodermite, la radionécrose et la cataracte, apparaissant de façon certaine lorsque la dose de rayonnements reçue dépasse un certain seuil) ou « probabilistes » (apparition de cancers avec une probabilité d'occurrence pour un individu mais pas de certitude). Les mesures de protection contre les rayonnements ionisants visent à éviter les effets déterministes et à réduire les probabilités de cancers radio-induits qui constituent le risque prépondérant.*

*La connaissance des risques liés aux rayonnements ionisants repose sur la surveillance sanitaire, l'investigation épidémiologique et l'évaluation des risques par une extrapolation aux faibles doses des risques observés à forte dose. De nombreuses incertitudes et inconnues persistent néanmoins, notamment en ce qui concerne les radiopathologies à forte dose, les effets des faibles doses ou les effets sur les espèces non humaines ».*

Dans son bilan du programme d'actions pour la maîtrise des doses de rayonnements ionisants délivrées aux patients lors des examens d'imagerie médicale, publié en mai 2015, l'ASN indique (31) :

*« Qu'elles concernent un nombre limité de patients recevant des fortes doses à visée thérapeutique ou un grand nombre exposé à des faibles doses à des fins de diagnostic, les expositions médicales relèvent depuis 2003 d'un cadre réglementaire spécifique mis en place à l'issue de la transposition de la directive européenne 97/43 Euratom du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors d'expositions à des fins médicales. »* Conformément à ce cadre réglementaire, le caractère irradiant de la tomodensitométrie exige le respect des principes fondamentaux de radioprotection, notamment de justification et d'optimisation des doses de rayons X délivrés, qui sont inscrits dans le Code de Santé publique (L. 1333-1) :

- principe de justification : *« Une activité nucléaire ne peut être exercée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible*

---

10 Les rayonnements ionisants interagissent avec les atomes et les molécules constitutifs des cellules de la matière vivante et les transforment chimiquement. Parmi les lésions ainsi créées, les plus importantes concernent l'ADN des cellules.

*de soumettre les personnes...». « Aucune dose ne doit donc être délivrée à un patient sans une indication valable ; le choix d'une technique alternative non ionisante (échographie, IRM) doit être privilégié conformément aux bonnes pratiques professionnelles » ;*

*- principe d'optimisation : « L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants doit être maintenue au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques, et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché ». Une fois l'acte décidé, il convient de réduire la dose de rayonnements ionisants au niveau le plus bas qui permette d'obtenir l'information recherchée.*

Dans son bilan publié en 2015 (31), l'ASN relève que :

*« Si leur intérêt et leur utilité en médecine sont établis de longue date, les rayonnements ionisants utilisés à des fins d'imagerie sont la deuxième source d'exposition de la population française après celle liée aux rayonnements naturels (radon notamment).*

*Le développement du recours aux rayonnements ionisants en imagerie médicale, en particulier en scanographie et dans de nombreuses spécialités interventionnelles, conduit à une progression des doses de rayonnements ionisants délivrées aux patients. La justification de chacun de ces examens constitue à la fois une obligation et une nécessité.*

*Les niveaux de doses délivrées pour un même examen, compte tenu des dispositifs médicaux disponibles, sont très variables. La réduction potentielle des doses individuelles et collectives pourrait être significative. Les inspections réalisées par l'ASN ainsi que les investigations menées dans le cadre des déclarations d'évènements significatifs de radioprotection dans le domaine médical ont mis en évidence une application insuffisante des principes d'optimisation et dans une moindre mesure de justification (...) ».*

### 1.4.3 Positions et recommandations

La publication des premiers résultats de l'étude NLST (août 2011) aux États-Unis et le corpus d'études sur le dépistage du CBP en Europe par tomodensitométrie thoracique « faible dose », dont certaines en cours en 2015, ont généré de nombreuses réflexions d'experts et recommandations de diverses organisations (différentes spécialités médicales, organismes nationaux d'évaluation d'action de prévention...) en Amérique du Nord, en Europe, en Australie, avec des positions différentes autour de ces études et sur l'opportunité ou non de ce dépistage.

Ces positions renvoient à des contextes spécifiques (épidémiologiques, économiques, réglementaires...).

En France, le groupe de spécialistes médicaux à l'origine de la demande a publié en 2013, pour le compte de l'Intergroupe francophone de Cancérologie thoracique (IFCT) et du Groupe francophone d'Oncologie de Langue française (GOLF), une revue non systématique de la littérature soumise à des ateliers d'experts (fév. 2012), avec un financement industriel (1). Les propositions de ce groupe se fondent sur les données de l'essai NLST (États-Unis) et intègrent la stratégie d'interprétation et de suivi des nodules proposée dans l'essai NELSON (Belgique/Pays-Bas). Cet essai comporte une mesure volumétrique des nodules mais les résultats sur la mortalité ne sont pas disponibles en 2015.

Ce même groupe a suggéré de proposer en France un dépistage individuel du CBP après information aux personnes tabagiques, selon des critères d'éligibilité similaires à ceux de NLST (âge 55 à 74 ans, tabagisme à plus de 30 paquets-années, actif ou sevré depuis moins de 15 ans), par « scanner faible dose ». Ils proposent la réalisation de ce dépistage « lors d'une consultation par un clinicien informé et chez les personnes volontaires, prêtes à s'engager dans une démarche de sevrage tabagique » (32).

Les conclusions des travaux publiés à décembre 2014 dans d'autres pays, dont la qualité méthodologique n'a pas été évaluée, sont résumées ci-dessous (cf. annexe 4). De façon synthétique :

Aux États-Unis, après l'*American Lung Association (ALA)*, l'*American Association for Thoracic Surgery (AATS)* a été l'une des premières organisations à formuler des recommandations sur le dépistage du CBP suite à l'essai *National Lung Screening Trial*. L'*American Cancer Society (ACS)*, l'*American College of Chest Physicians (ACCP)*, le *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, l'*US Preventive Services Task Force (USPSTF)* ont également publié des recommandations. Ces organisations ont émis des positions en faveur d'un dépistage du CBP par tomodensitométrie « faible dose », aux États-Unis pour des

individus fortement tabagiques, âgés de 55-74 ans, avec quelques variantes en termes d'âge ou d'intensité d'exposition au tabac et de facteur de risque supplémentaire de CBP.

Au Canada, dans le cadre du *Cancer Care Ontario Program*, l'importance majeure d'un dépistage organisé et les risques d'un dépistage opportuniste (exposition à des doses élevées d'irradiation, procédures invasives pour des lésions bénignes) sont soulignés.

En Europe, les positions sont différentes, dans l'attente des résultats d'études européennes en cours, et également en raison de nombreuses questions non résolues tant en termes de stratégie de dépistage optimale que de conditions de réalisation de ce dépistage (ESMO, *National Screening Committee*). Au Royaume Uni, un programme de dépistage de CBP n'est pas recommandé par le *National Screening Committee* qui indique que le dépistage de ce cancer ne doit pas être proposé en l'état actuel des connaissances.

En Australie, le dépistage du CBP en population n'est pas recommandé comme politique de santé publique et n'est pas indiqué au plan clinique.

L'intérêt du dépistage du CBP par tomodensitométrie thoracique dans des populations fortement tabagiques (fumeuses ou ex-fumeuses) ne fait pas l'objet d'un consensus au niveau international, plusieurs organismes s'étant clairement prononcés en défaveur de ce dépistage.

## 2. Méthode de travail

### 2.1 Principaux enjeux identifiés lors du cadrage

Les enjeux de la demande sont multiples et comprennent :

- des enjeux de santé publique (au sens de santé des populations) liés :
  - à la diminution des décès par CBP et à la faisabilité et à l'intérêt d'une intervention de dépistage dans des populations fortement tabagiques ou l'ayant été ;
  - à la sécurité et la qualité du processus de dépistage ;
  - à l'impact d'une intervention de dépistage sur les actions de lutte contre le tabagisme ;
  - à la place respective des interventions de prévention primaire (lutte contre le tabagisme) et de prévention secondaire (dépistage du CBP) ;
  - aux risques encourus par une population non malade ;
- des enjeux économiques liés :
  - à l'efficacité du dépistage du cancer du poumon vs son diagnostic, sous réserve que son efficacité ait été établie dans une population à risque élevé, définie et atteignable ;
  - à l'impact budgétaire d'une éventuelle mise en œuvre du dépistage du CBP ;
- des enjeux professionnels :
  - pour les professionnels de santé impliqués dans le dépistage (avant, pendant, après) et la prise en charge des cas suspects ou diagnostiqués (dont pneumologues, radiologues, chirurgiens thoraciques, oncologues) ;
  - pour les fabricants de scanners, de logiciels de lecture, les entreprises du dispositif médical et du médicament pour la prise en charge d'aval ;
- des enjeux de financement liés :
  - aux investissements associés au matériel d'imagerie, tel que le scanner ;
  - à la prise en charge collective de ce dépistage.

### 2.2 Champ de l'évaluation

Au vu d'un premier examen des données publiées lors de la phase de cadrage, un corpus d'une dizaine d'essais contrôlés randomisés sur le dépistage des CBP par tomodensitométrie à faible dose de rayons X dans des populations fortement exposées au tabac (fumeuses ou ex-fumeuses), menées aux États-Unis et dans plusieurs pays en Europe, dont certaines en cours, a été identifié. Cet ensemble d'études est à l'origine de nombreux articles. Une analyse critique systématique des essais publiés, de leur validité et du caractère transposable de leurs résultats à la France ne sont cependant pas disponibles dans la littérature.

Au vu de ces constats, la HAS a souhaité que soit réalisé un point sur les données disponibles évaluant la pertinence d'un dépistage des CBP par tomodensitométrie thoracique à faible dose de rayons X à partir d'une analyse critique des études contrôlées randomisées menées dans des populations fortement exposées au tabac.

L'objectif poursuivi dans le cadre de ce rapport était de réaliser une synthèse des éléments de méthode des essais contrôlés randomisés et des résultats sur l'efficacité (diminution de la mortalité), sur les risques et les inconvénients associés (dont taux de faux positifs, exposition aux radiations, sur-diagnostic, impact psychologique, impact sur le comportement tabagique des individus soumis à la procédure de dépistage) afin de tirer des conclusions sur la balance bénéfice/risque (avantages/inconvénients) de ce dépistage.

Il s'adresse en priorité aux décideurs publics ainsi qu'aux professionnels de santé concernés.

La place des bio-marqueurs dans le dépistage du CBP, qui font par ailleurs l'objet de recherches et l'élaboration de recommandations de pratique clinique sur les modalités de réalisation de l'intervention sont hors champ de ce travail.

## 2.3 Présentation générale de la méthode

Le sujet a fait l'objet d'une réunion de cadrage organisée par la HAS, avec les représentants des demandeurs (Intergroupe francophone de Cancérologie thoracique, Société de Pneumologie de Langue française et Groupe d'Oncologie de Langue française affilié, Société française de Radiologie et Société d'Imagerie thoracique affiliée) et de l'Institut national du Cancer (cf. annexe 2) et d'une note de cadrage réalisée à partir d'une analyse préliminaire de la littérature disponible (cf. annexe 1) par le chef de projet de la HAS en charge du sujet, examinée par la Commission Évaluation économique et de Santé publique (CEESP), validée par le Collège de la HAS et publiée sur son site.

Au vu de l'état de la littérature, la HAS a souhaité que soit réalisée une analyse approfondie des essais contrôlés randomisés sur le dépistage du CBP et une synthèse critique des données disponibles. Elle en a confié la réalisation à un groupe externe d'experts indépendants en évaluation de programmes de dépistage, Mme Gaëlle Coureau, Mme Simone Mathoulin-Pélissier, M. L. Rachid Salmi, de l'Institut de Santé publique, d'Épidémiologie et de Développement, INSERM U-1219, Université de Bordeaux. Leurs déclarations publiques d'intérêt ont été communiquées à la HAS avant le démarrage des travaux puis actualisées chaque année.

Le rapport d'analyse des études élaboré par le groupe externe d'experts indépendants, selon la méthodologie détaillée dans le chapitre 3.2, a fait l'objet de discussions et d'une relecture par un groupe d'appui méthodologique (GAM), composé de chercheurs en santé publique, dans le domaine du cancer et d'une radio-physicienne (cf. participants).

Les experts ont été proposés par la HAS, et la liste a été soumise au groupe en charge de la mission. Il a été vérifié qu'il n'existait pas de liens d'intérêts majeurs. Les déclarations d'intérêt ont été analysées au regard de la grille d'analyse des intérêts déclarés figurant dans le Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à la HAS et examinées par le bureau de la CEESP. Les déclarations publiques d'intérêt sont consultables en ligne sur le site internet de la HAS.

Le document incluant le rapport d'analyse des études a bénéficié d'une relecture de l'ensemble des participants au projet.

Le rapport a ensuite fait l'objet d'un examen par la Commission Évaluation économique et de Santé publique et d'une validation par le Collège de la HAS. Un avis de la HAS a été élaboré à l'issue de l'examen du rapport.

Le rapport final est constitué d'une synthèse d'éléments de contexte, du rapport du groupe externe d'experts indépendants et de l'avis de la HAS.

*La veille documentaire n'a pas identifié au 19/03/2016 de publications d'essais contrôlés randomisés susceptibles de modifier les conclusions de ce rapport.*

### **3. Rapport du groupe d'experts indépendants – Dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie thoracique à faible dose chez les personnes fortement exposées au tabac – Analyse critique des études contrôlées randomisées**

#### **3.1 Contexte de la saisine**

Le sujet porte sur le dépistage des cancers broncho-pulmonaires (CBP). De nombreuses études cliniques sur le dépistage du CBP ont été publiées. Cependant, l'intérêt de la tomodensitométrie thoracique à faible dose dans le dépistage du cancer broncho-pulmonaire n'a pas fait l'objet d'une évaluation indépendante en France.

Au vu d'un premier examen de la littérature, une hétérogénéité des conclusions sur la question de l'intérêt d'un dépistage du CBP par tomodensitométrie thoracique est constatée, que cela soit dans les études cliniques, les revues systématiques ou recommandations. Les données sur l'efficacité d'un dépistage du CBP par tomodensitométrie thoracique portant toutes sur des populations fortement exposées à la fumée du tabac, fumeuses ou ex-fumeuses, la question de l'impact du dépistage du CBP sur l'arrêt du tabac se pose également.

Dans ce contexte, la HAS a souhaité confier à un groupe d'experts indépendants la réalisation d'une synthèse critique des études publiées sur le dépistage. L'objectif de cette évaluation indépendante était de réaliser un point de situation sur la pertinence d'un dépistage du CBP par tomodensitométrie thoracique non injectée à faible dose en France à partir d'une analyse critique des études contrôlées randomisées menées dans une population fortement exposée au tabac.

Plus spécifiquement, les questions posées étaient :

Questions principales :

- À partir des essais contrôlés randomisés, que sait-on sur l'efficacité, les inconvénients et les risques associés à un dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie thoracique non injectée à faible dose ?
- Quels enseignements peut-on en tirer pour le contexte français ?

Question secondaire :

- À partir des essais contrôlés randomisés, que sait-on de l'impact du dépistage du CBP par tomodensitométrie sur les comportements tabagiques ?

#### **3.2 Méthodes**

##### **3.2.1 Identification des publications sur les essais**

Les documents ont été sélectionnés à partir d'une recherche bibliographique menée par le service de documentation de la HAS. La base bibliographique utilisée initialement était Medline. La stratégie de recherche avait pour but d'identifier les essais contrôlés randomisés publiés sur le sujet, en anglais et en français, entre 2003 et le 5 novembre 2014.

L'équation de recherche utilisée était la suivante : (((("Lung Neoplasms"[Mesh] OR lung neoplasm\*[TIAB] OR pulmonary neoplasm\*[TIAB] OR bronchopulmonary neoplasm\*[TIAB] OR broncho-pulmonary neoplasm\*[TIAB] OR bronchial neoplasm\*[TIAB] OR lung cancer\*[TIAB] OR pulmonary cancer\*[TIAB] OR bronchopulmonary cancer\*[TIAB] OR broncho-pulmonary cancer\*[TIAB] OR bronchial cancer\*[TIAB] OR lung carcinoma\*[TIAB] OR pulmonary carcinoma\*[TIAB] OR bronchopulmonary carcinoma\*[TIAB] OR broncho-pulmonary carcinoma\*[TIAB] OR bronchial carcinoma\*[TIAB] OR bronchogenic carcinoma\*[TIAB] OR lung blastoma\*[TIAB] OR pulmonary blastoma\*[TIAB] OR bronchopulmonary blastoma\*[TIAB] OR broncho-pulmonary blastoma\*[TIAB] OR bronchial blastoma\*[TIAB] OR lung tumor\*[TIAB] OR pulmonary tumor\*[TIAB] OR bronchopulmonary tumor\*[TIAB] OR broncho-pulmonary tumor\*[TIAB] OR bronchial tumor\*[TIAB])) AND ("Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of

*Cancer\*[Mesh] OR screen\*[TIAB] OR test[TI] OR testing[TI] OR detection\*[TI]) AND (random\*[TI] OR randomly[TIAB] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR Random Allocation[MH] OR Double-Blind Method[MH] OR Single-Blind Method[MH] OR Cross-Over Studies[MH] OR randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT]) AND ("2003/01/01"[Date - Publication]: "3000"[Date - Publication]).*

*Cette recherche a été complétée par : une recherche sur Medline en partant du nom des études identifiées précédemment ; une interrogation de la base bibliographique Embase ; une interrogation de la base de données clinicaltrial.gov (base d'enregistrement des essais randomisés) ; l'identification de publications dans les références des articles sélectionnés ; une recherche libre sur Internet, notamment pour essayer d'identifier une publication éventuelle du protocole des études.*

*La recherche bibliographique a été mise à jour régulièrement pendant les travaux, pour identifier, pour les études préalablement sélectionnées, les publications après le 5 novembre 2014. Ce rapport est fondé sur une mise à jour au 28 février 2015, complétée à la suite de l'identification, le 11 mars 2015, de publications concernant les résultats de deux des essais identifiés initialement.*

### **3.2.2 Sélection des articles à analyser**

*Les documents identifiés ont ensuite été sélectionnés de façon indépendante par deux lecteurs à partir des résumés ; toute discordance a été analysée par le troisième lecteur et discutée en groupe. Les critères d'inclusion des publications étaient les suivants :*

- *Étude originale portant sur le dépistage du cancer du poumon ;*
- *Essai contrôlé randomisé ;*
- *Test de dépistage utilisé : tomodensitométrie à faible dose ;*
- *Quel que soit le bras de comparaison<sup>11</sup> ;*
- *Population générale fortement exposée au tabac.*

*Toute étude ne répondant pas à ces cinq critères a été exclue. Une fois les études identifiées, les articles à lire sélectionnés ont été classés en articles majeurs, contenant a priori les éléments essentiels concernant la méthode et les résultats permettant de juger du rapport avantages/inconvénients du dépistage, et en articles secondaires, traitant d'analyses ne concernant que des sous-groupes ou d'objectifs autres que le rapport avantages/inconvénients.*

### **3.2.3 Modalités de lecture des articles**

*Toutes les études ont fait l'objet d'une analyse approfondie pour vérifier le degré de conformité des essais correspondants aux standards méthodologiques actuels pour les essais randomisés (critères CONSORT), adaptée au contexte spécifique d'essais pragmatiques (33), tenant compte des particularités de l'essai d'un programme de dépistage, et notamment du fait qu'il s'agit d'une intervention complexe. La grille (Annexe 1) est adaptée d'une grille initialement développée pour la lecture critique des essais randomisés (34). Les éléments d'analyse critique considérés comme majeurs étaient : 1) L'essai devait avoir comme objectif principal d'évaluer si le programme de dépistage était supérieur à la prise en charge habituelle en l'absence de tout dépistage, en termes de mortalité ; 2) La population recrutée correspondait à des personnes fortement exposées au tabac ; 3) Le programme de dépistage, comportant comme test initial une tomodensitométrie à faible dose, était décrit sur tous ses aspects (test initial, stratégie de confirmation, traitement, prise en charge des faux positifs et des faux négatifs) ; 4) Le bras de comparaison correspondait à la prise en charge habituelle dans un contexte où aucun dépistage n'est recommandé ; 5) Le critère de jugement était la mortalité globale (quelle que soit la cause du décès) ou, à défaut, la mortalité*

---

<sup>11</sup> Formellement, la réponse à la question principale, notamment concernant la pertinence éventuelle de résultats positifs pour le contexte français, impliquait de ne retenir que les essais dont le bras de comparaison serait la prise en charge habituelle en l'absence de tout dépistage. Il a été toutefois décidé d'analyser aussi les essais ayant un autre bras de comparaison et d'en extraire toute information potentiellement utile pour juger des effets secondaires du dépistage.

spécifique par cancer du poumon ; 6) La randomisation était adéquate ; 7) Le suivi programmé était adéquat et suffisamment long ; 8) La mesure de la mortalité était valide et fiable ; 9) La puissance de l'étude était suffisante et son calcul fondé sur une hypothèse raisonnable ; 10) L'analyse a été menée en intention de dépister et a utilisé des méthodes tenant compte de la quantité de suivi<sup>12</sup> ; 11) Les effectifs éligibles, inclus et analysés étaient clairs ; 12) Les résultats de mortalité montraient une supériorité du dépistage par rapport à la prise en charge habituelle ; et 13) Les résultats secondaires (observance<sup>13</sup>, contamination<sup>14</sup>, effets indésirables<sup>15</sup>, faux positifs<sup>16</sup>, faux négatifs, dose efficace de rayons X reçue, sur-diagnostic<sup>17</sup>, effets psychologiques de la proposition du dépistage et de ses résultats, arrêt du tabagisme) étaient documentés.

Pour chaque étude, la lecture des articles majeurs a été confiée à un lecteur principal et à un lecteur secondaire. La grille a été remplie par le lecteur principal qui avait également en charge la lecture des articles secondaires. Le contenu des grilles a ensuite été discuté en réunion des trois lecteurs, pour clarifier les points d'incertitudes et discuter les limites et forces de chaque étude et les propositions de conclusions.

### 3.2.4 Synthèse

Une synthèse des principales caractéristiques des essais est présentée dans le Tableau 1. Le Tableau 2 résume les résultats de l'analyse critique de chaque étude, indiquant la manière dont sont respectés les 13 critères ci-dessus ; les éléments incomplets ou manquants, soit parce qu'ils n'ont pas été retrouvés, soit parce que l'essai n'est pas terminé, ont aussi été indiqués. Les critères sont regroupés en trois catégories : 1) La conformité générale de l'étude (critères 1 à 5), permettant de juger de la pertinence de l'étude pour répondre à la question dans le contexte français ; 2) L'adéquation des méthodes (critères 6 à 10), permettant de juger si la validité interne de l'étude est suffisamment bonne pour conclure ; 3) Le caractère plus ou moins informatif des résultats (critères 11 à 13), permettant de juger la capacité de l'essai à documenter le rapport avantages/inconvénients du dépistage.

Chaque étude a fait l'objet d'un résumé critique, exposant les principaux éléments rapportés par les auteurs, les principales forces et limites éventuelles et une conclusion sur l'apport réel de l'étude. La conclusion portait sur la validité interne de l'étude, la documentation éventuelle du rapport avantages/inconvénients du programme de dépistage évalué et les enseignements pour le contexte français et est résumée dans le Tableau 2. Le rapport final fournit en annexe les éléments détaillés d'argumentation, sous forme des grilles complétées (Annexe 3 à Annexe 12) ; les résultats principaux des études sont résumés en Annexe 13.

### 3.2.5 Validation

Les propositions de méthodes ont fait l'objet d'une lecture par un groupe d'appui méthodologique composé de chercheurs en santé publique ayant une expérience de l'évaluation du dépistage, notamment dans le domaine du cancer, ainsi que d'une radio-physicienne (Annexe 2). Ces experts ont été proposés par la HAS et la liste a été soumise aux experts indépendants pour vérifier qu'il n'existait aucun risque de conflit d'intérêt par proximité avec les auteurs des études ou avec un des auteurs de ce rapport. La note méthodologique initiale a été discutée avec la HAS le 20 novembre 2014, puis avec le groupe d'appui méthodologique les 12 décembre 2014 et 10 février 2015 lors de réunions organisées par la HAS.

La HAS a organisé le 13 mars 2015 une réunion avec le groupe d'appui méthodologique, visant à discuter les incertitudes ou imprécisions résultant de la lecture critique. Une première version du rapport a été adressée au

<sup>12</sup> Utilisant la durée exacte de suivi de chaque individu inclus et fondée sur des techniques statistiques de type « analyse de survie ».

<sup>13</sup> Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'observance est la mesure selon laquelle le comportement d'une personne [...] correspond aux recommandations d'un professionnel de santé. Dans le cadre d'un programme de dépistage, l'observance doit être analysée à toutes les étapes du dépistage : application du test de détection, des tests de diagnostic de confirmation, respect du traitement.

<sup>14</sup> La contamination correspond à la proposition et la réalisation d'un test de dépistage dans le groupe de comparaison qui n'est pas supposé être dépisté ; dans les essais où le groupe de comparaison comportait une radiographie thoracique simple, la contamination pouvait correspondre à la proposition d'une radiographie aux personnes initialement randomisées dans le groupe tomodynamométrie.

<sup>15</sup> Effets indésirables à toutes les étapes (tests de détection et de confirmation ; traitements).

<sup>16</sup> Les faux positifs étaient rapportés de manière très hétérogène, tant dans leur définition (image ou lésion identifiée autre qu'un cancer, nombre de lésions ayant fait l'objet d'un suivi...) que dans la nature du dénominateur fourni (nombre de positifs, nombre d'examen réalisés, nombre de personnes concernées...).

<sup>17</sup> La notion de sur-diagnostic correspond à l'identification d'un cancer dont l'évolution n'aurait pas fait l'objet d'une prise en charge s'il n'avait pas été dépisté ; la définition utilisée dans les essais identifiés n'était jamais précise.

groupe d'appui méthodologique, pour clarifier ou préciser les éléments de la synthèse qui le nécessiteraient. Une réunion finale de validation avec le groupe d'appui méthodologique a été organisée le 17 juillet 2015.

### 3.2.6 Diffusion du rapport

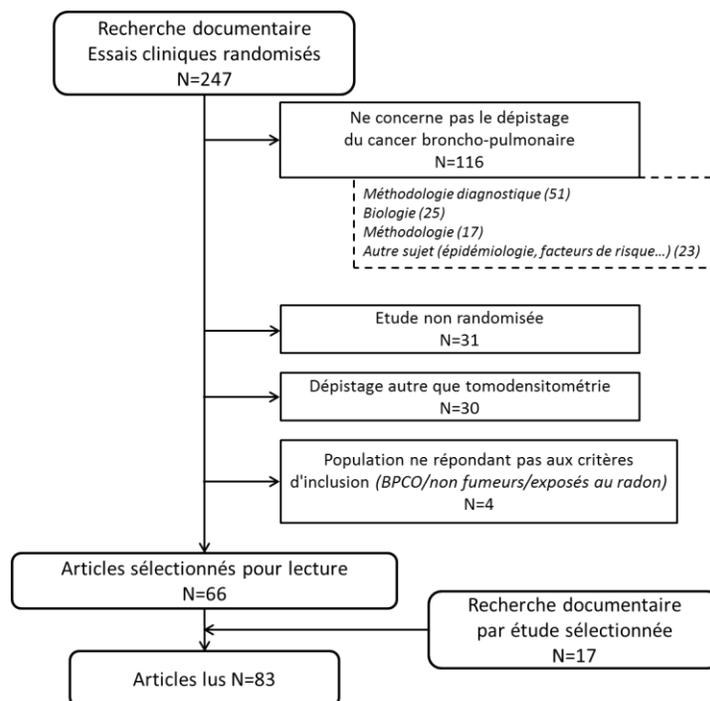
La diffusion du rapport se fera selon les modalités habituelles de la HAS. Le rapport fera l'objet de publications dans des revues scientifiques. Les manuscrits de ces articles seront envoyés pour avis à la HAS, avant soumission. La définition des auteurs suivra les règles de Vancouver.

## 3.3 Résultats

### 3.3.1 Identification des essais et sélection des articles

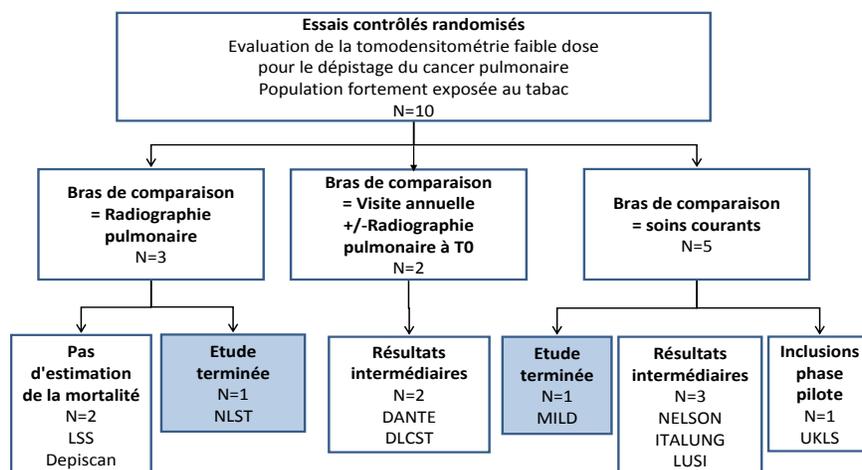
La recherche documentaire a identifié 247 articles, dont 181 (74 %) ont été exclus, car un des critères principaux d'inclusion n'était pas respecté (Figure 1). Les 66 articles identifiés correspondaient à dix essais pour lesquels une recherche spécifique a permis d'ajouter 17 articles, soit un total de 83 retenus : Dépiscan (un article) (35), la Lung Screening Study (LSS, 4 articles) (36-39), le National Lung Screening Trial (NLST, 27 articles) (40-66), Nelson (27 articles) (67-93), le Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST, 11 articles) (94-104), le Italian Lung cancer Computed Tomography screening trial (Italung, 3 articles) (105-107), Dante (4 articles) (108-111), le Multi-centric Italian Lung Detection Trial (Mild, 2 articles) (112, 113), le German Lung Cancer Screening Intervention Study (Lusi, 2 articles) (114, 115) et le United Kingdom Lung Cancer Screening trial (UKLS, 2 articles) (116, 117).

Figure 1 – Résultats de la recherche bibliographique au 11 mars 2015, analyse critique des essais randomisés évaluant l'impact du dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose.



Seulement cinq études comparaient le dépistage par tomodensitométrie à la prise en charge habituelle en l'absence de dépistage et répondaient donc complètement aux critères d'inclusion (Nelson, Italung, Mild, Lusi et UKLS) (Figure 2). Trois études (LSS, NLST et Dépiscan) comparaient le dépistage par tomodensitométrie à un dépistage par radiographie pulmonaire simple ; une étude, Dante, avait rajouté une visite annuelle, une radiographie pulmonaire initiale et une cytologie des crachats dans les deux bras comparés et une étude (DLCST) comparait le dépistage par tomodensitométrie à une visite annuelle. Deux études étaient des études pilotes soit d'une étude mise en œuvre ultérieurement (LSS), soit n'ayant pas abouti (Dépiscan).

Figure 2 – Essais identifiés et analysés au 28 février 2015, analyse critique des essais randomisés évaluant l'impact du dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose (soins courants : prise en charge habituelle en l'absence de tout dépistage).



### 3.3.2 Analyses individuelles des études

#### ► DEPISCAN

##### Présentation

L'étude Dépiscan est une étude de faisabilité, menée en France entre octobre 2002 et décembre 2004, dont l'objectif était d'évaluer, dans la perspective de la mise en place d'un essai d'évaluation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie, l'inclusion par des médecins généralistes, l'observance, la contamination, le « multi-centrisme »<sup>18</sup>, le suivi, le nombre de cancers diagnostiqués et leur stade, et le nombre de lésions bénignes, d'exams inutiles et d'événements secondaires ; le but était d'évaluer la possibilité d'un essai de plus grande taille.

##### Méthodes

L'essai a recruté des hommes et des femmes âgés de 50 à 75 ans, par l'intermédiaire de médecins généralistes sentinelles ou du travail, dans 14 sites français. Les sujets devaient être des fumeurs d'au moins 15 cigarettes par jour pendant au moins 20 ans ou des anciens fumeurs ayant arrêté depuis moins de 15 ans. Les sujets étaient randomisés, selon des modalités non décrites, soit dans le groupe dépistage par tomodensitométrie à faible dose, soit dans le groupe ayant une radiographie pulmonaire annuelle pendant deux ans.

##### Résultats

Parmi les 830 sujets éligibles, 765 (92,2 %) ont été inclus et randomisés (385 groupe scanner ; 380 groupe de comparaison). Les critères d'inclusion n'étaient pas respectés chez 120 (15,7 %). Au premier tour d'exams, 152 tomodensitométries (45,2 %) et 21 radiographies (7,4 %) étaient positives, aboutissant au diagnostic de 9 cancers, dont un dans le groupe radiographie. Il y a eu trois thoracotomies pour lésions bénignes dans le groupe tomodensitométrie. L'observance au premier tour était de 86 % pour la tomodensitométrie et 77 % pour la radiographie et la contamination a concerné 2 % du groupe de comparaison.

<sup>18</sup> Terminologie utilisée par les auteurs, correspondant probablement à la faisabilité d'un recrutement dans plusieurs centres.

### **Commentaires**

*L'objectif de cette étude n'est donc pas pertinent pour répondre à la saisine. Les inclusions hors critères et le peu de détails sur de nombreux aspects empêchent d'interpréter les quelques résultats. Le fait que cette étude pilote n'ait jamais abouti à une grande étude est cependant informatif sur l'acceptabilité et la faisabilité du dépistage et d'un grand essai en France.*

### **► LUNG SCREENING STUDY (LSS)**

#### **Présentation**

*L'étude LSS, qui est l'étude de faisabilité de NLST, a été menée dans 10 centres aux États-Unis d'Amérique et avait pour objectif d'évaluer la faisabilité d'un essai randomisé comparant le dépistage des cancers broncho-pulmonaires par la tomodensitométrie à faible dose à un dépistage par radiographie thoracique chez des sujets fortement exposés au tabac.*

#### **Méthodes**

*Le recrutement, fait de septembre à novembre 2000, se faisait par information communautaire et par des médecins et a inclus des sujets des deux sexes, âgés de 55 à 74 ans, et ayant fumé au moins 30 paquets-années, fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis moins de 10 ans. Après randomisation par bloc, stratifiée sur le sexe, l'âge et le centre, les sujets étaient répartis dans un bras de dépistage par la tomodensitométrie à faible dose ou dans un bras de dépistage par la radiographie thoracique. Les modalités de confirmation et de traitement n'étaient pas standardisées et laissées à la libre décision du médecin référent. Le programme comportait un dépistage initial puis à un an et le suivi ultérieur a duré un an. Le dossier médical a été utilisé pour documenter l'incidence du cancer et les effets indésirables. La contamination n'a été mesurée que sur un sous-groupe.*

#### **Résultats**

*Parmi les 653 417 personnes sollicitées, 12 270 ont répondu (1,9 %), dont 3 318 (27,0 %) étaient éligibles et ont été randomisées (1 660 dans le groupe tomodensitométrie et 1 658 dans le groupe radiographie). L'observance du premier examen était de 95,5 % (tomodensitométrie) et de 93,5 % (radiographie) ; à un an, l'observance était de 85,8 % (tomodensitométrie) et de 79,9 % (radiographie). La proportion de personnes ayant au moins un examen positif (deux tours de dépistage ou diagnostic d'intervalle) était de 34,5 % dans le groupe tomodensitométrie et de 15,8 % dans le groupe radiographie, aboutissant à 40 cancers diagnostiqués dans le groupe tomodensitométrie (dont 38 dans le cadre du dépistage) et 20 cancers dans le groupe radiographie (dont 16 dépistés). Au moins une complication a été observée chez 0,6 % (tomodensitométrie) et 0,5 % (radiographie) des sujets dépistés. Dans le groupe tomodensitométrie, la proportion de faux positifs parmi les résultats positifs était de 91 % au premier tour (représentant 19 % des personnes dépistées) et de 98 % au deuxième tour (25 % des personnes dépistées) ; dans le groupe radiographie les proportions étaient 95 % (1<sup>er</sup> tour ; 9 % des personnes dépistées) et 92 % (2<sup>ème</sup> tour ; 8 % des personnes dépistées). La proportion de personnes dans le groupe radiographie ayant eu une tomodensitométrie était de 3,5 % aux premier et deuxième tours.*

#### **Commentaires**

*L'objectif de cette étude n'est pas pertinent pour répondre à la saisine. Les données suggèrent néanmoins que le recrutement dans ce type de programme où le statut de fumeur n'est pas forcément connu et dans le contexte américain est extrêmement difficile. L'observance n'était pas très bonne et la proportion de faux positifs extrêmement élevée. Les modalités de suivi et de prise en charge, insuffisamment documentées, ne permettent pas de conclure sur la possibilité de transposition des résultats dans le contexte français. Enfin, la réalisation d'une radiographie systématique dans le bras de comparaison, dont l'efficacité n'a jamais été prouvée, ne correspond pas aux pratiques de prise en charge habituelle recommandée en France.*

## ► NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL (NLST)

### Présentation

*Il s'agit du plus grand essai pour lequel nous disposons de résultats publiés. L'objectif de cet essai multicentrique, mené aux États-Unis d'Amérique, était d'évaluer la supériorité d'un dépistage par la tomodensitométrie à faible dose, comparé à un dépistage par radiographie thoracique, sur la mortalité par cancer du poumon, chez des sujets fortement exposés au tabac.*

### Méthodes

*Le recrutement, fait de septembre 2002 à avril 2004, a eu lieu dans 33 sites, après courrier et information communautaire, et a inclus des sujets des deux sexes, âgés de 55 à 74 ans, et ayant fumé au moins 30 paquets-années, fumeurs actuels ou s'étant arrêté depuis moins de 15 ans. Après randomisation par bloc, stratifiée sur le sexe, l'âge et le centre, les sujets étaient répartis dans un bras de dépistage par la tomodensitométrie à faible dose ou dans un bras de dépistage par la radiographie thoracique. Les modalités de confirmation et de traitement n'étaient pas standardisées et laissées à la libre décision du médecin référent<sup>19</sup>. Le programme n'a duré que trois ans, avec un dépistage initial puis à un an et à deux ans. Le suivi indiqué dans le protocole était de cinq ans et consistait à l'envoi d'un questionnaire à rythme variable selon les centres (annuel dans 10 centres ou semestriel dans 23) ; les investigateurs ont aussi contacté les médecins pour documenter, en insu, les causes des décès signalés par les familles ou identifiés par consultation du National Death Index. L'analyse des données, en intention de dépister, a porté sur la mortalité globale et spécifique au 31 décembre 2009. Le nombre de sujets attendu, 50 000, a été calculé pour montrer une réduction de mortalité de 21 %, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 5 %, à partir de la mortalité de référence du projet Mayo<sup>20</sup>, en prévoyant six analyses intermédiaires.*

### Résultats

*L'étude a inclus 53 454 individus, plus jeunes, plus éduqués et moins fumeurs que la population générale américaine : 26 722 dans le groupe tomodensitométrie et 26 732 dans le groupe radiographie. Le statut vital était connu, après un suivi médian de 6,5 ans, pour 97 % des individus du bras tomodensitométrie et 96 % de ceux du bras radiographie. La fréquence des examens positifs (au moins un sur la durée du suivi) étaient de 39,1 % (plus 7,5 % d'anomalies autres qu'une anomalie broncho-pulmonaire) et de 16,0 % (plus 2,1 % d'anomalies autres). Le suivi des investigations après examens positifs n'a concerné que 72,1 % des tomodensitométries positives et 85 % des radiographies positives ; cette proportion était plus élevée au premier tour (90,0 %) et déclinait dans les deux groupes aux deuxième et troisième tours. À la fin du suivi, il y avait eu 356 décès par cancer du poumon dans le groupe tomodensitométrie et 443 dans le groupe radiographie. La mortalité spécifique était significativement réduite de 20,0 % (intervalle de confiance à 95 % : 6,8 à 26,7 %), lors d'une première analyse au 15 janvier 2009 ; au 31 décembre 2009, le nombre de décès était de 469 (tomodensitométrie) et de 552 (radiographie), soit une réduction significative de 16 % (intervalle de confiance à 95 % : 5,0 à 25,0 %). La mortalité globale, correspondant à 1 877 (tomodensitométrie) et 2 000 décès (radiographie), était significativement réduite de 6,7 % (intervalle de confiance à 95 % : 1,2 à 13,6 %). La proportion de faux positifs parmi les résultats positifs était de 96,3 % (tomodensitométrie ; 23,3 % des personnes dépistées) et de 94,2 % (radiographie ; 6,5 % des personnes dépistées). Au moins une complication a été observée chez 1,4 % des sujets dépistés par tomodensitométrie (chez 28,4 % des sujets ayant un cancer, dont 11,2 % de complications graves) et 1,6 % des sujets dépistés par radiographie (chez 23,3 % des sujets ayant un cancer, dont 8,2 % de complications graves) ; le nombre de décès survenus après une procédure invasive étaient de 16 (tomodensitométrie) et de 10 (radiographie). Aucun changement des scores de qualité de vie ni de l'anxiété à un et six mois n'a été observé pour les sujets ayant un résultat faux positif, négatif ou avec une anomalie détectée. Une diminution de la qualité de vie et une augmentation de l'anxiété a été observée pour les sujets ayant un diagnostic de cancer. Une diminution du nombre de fumeurs au cours du programme de dépistage a été observée, quel que soit le résultat du dépistage. La probabilité d'arrêt du tabac était liée au résultat du dépistage et augmentait avec la gravité du résultat. Enfin, le coût des interventions a été évalué à 3 074 \$ par personne pour le dépistage par tomodensitométrie, 1 911 \$ pour le dépistage par radiographie et 1 443 \$ en l'absence de dépistage. Le ratio cout-efficacité d'un dépistage par tomodensitométrie a été évalué à 52 000 \$ par année de vie gagnée.*

<sup>19</sup> Terminologie utilisée par les auteurs, correspondant au médecin chargé du suivi et de la prise en charge du patient dans le contexte américain.

<sup>20</sup> Essai randomisé américain mené dans les années 1970/80, évaluant l'effet d'un dépistage par radiographie pulmonaire simple.

## Commentaires

NLST est un essai de large envergure, en général bien décrit, qui suggère qu'un dépistage par tomodensitométrie réduit la mortalité spécifique et, dans une moindre mesure, la mortalité globale par rapport à un dépistage par radiographie thoracique. Plusieurs éléments doivent néanmoins tempérer ces résultats positifs ; le défaut de représentativité de la population, le manque de standardisation de la prise en charge suivant l'examen initial, la proportion importante des examens positifs et la fréquence importante des faux positifs. Compte tenu du risque augmenté de complications, dont une large proportion de complications graves, le rapport avantages/inconvénients est insuffisamment documenté. Les modalités de suivi et de prise en charge, également insuffisamment documentées, ne permettent pas de conclure sur la possibilité de transposition des résultats dans le contexte français. Cet essai montre par ailleurs que le coût pour éviter un décès par cancer du poumon est très élevé dans le contexte américain. De plus, les méthodes de calcul du nombre de personnes à dépister pour éviter un décès ne sont pas claires, varient d'un article à l'autre et les dénominateurs fournis ne semblent pas cohérents avec les valeurs rapportées ou attendues. Enfin, la réalisation d'une radiographie systématique dans le bras de comparaison, dont l'efficacité n'a jamais été prouvée, ne correspond pas aux pratiques de prise en charge habituelle recommandées en France.

## ► NELSON

### Présentation

Il s'agit du plus grand essai européen, en cours aux Pays-Bas et en Belgique, dont les résultats principaux ne sont pas disponibles. Son objectif est d'évaluer si le dépistage par quatre tours de tomodensitométrie réduit la mortalité spécifique par cancer du poumon par rapport à un groupe auquel le dépistage n'est pas proposé.

### Méthodes

Le recrutement, fait à partir de 2003, a été réalisé à partir de quatre instituts, dans sept districts des Pays-Bas et dans 14 communes autour de Louvain, en Belgique. Ont été inclus des sujets des deux sexes, âgés de 50 à 75 ans, fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis moins de 10 ans (ou au plus 10 ans selon les articles), ayant fumé plus de 15 cigarettes par jour pendant 25 ans ou plus de 10 cigarettes par jour pendant 30 ans. Après randomisation dont les modalités n'ont pas été retrouvées, les sujets étaient répartis dans un groupe dépistage par tomodensitométrie, selon un rythme variant d'un article à l'autre mais comportant quatre tours, ou dans un groupe de comparaison recevant les soins habituels en l'absence de dépistage ; une aide à la cessation du tabagisme était proposée dans les deux bras. La confirmation des cas et le traitement étaient standardisés dans le groupe dépistage. Ni la durée prévue, ni les modalités exactes du suivi n'ont été retrouvées dans les articles analysés. Le critère de jugement principal était le décès par cancer du poumon, mais les modalités d'identification des décès et d'appréciation de leur cause n'ont pas été retrouvées. L'évaluation des effets secondaires, de l'observance, des faux positifs et faux négatifs, de la contamination n'est rapportée que pour des sous-groupes. Aucune indication n'a été retrouvée sur les modalités prévues d'analyse statistique. Le nombre de sujets attendu, 17 300, a été calculé pour montrer une réduction de mortalité de 25 % à 10 ans, avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 5 %, à partir de la mortalité de référence de l'US Prevention Study II<sup>21</sup>, en prévoyant 95 % d'observance et 5 % de contamination.

### Résultats

L'étude a randomisé 15 348 individus, sélectionnés semblerait-il en deux tours de recrutement dont les modalités ne sont pas précisément rapportées ; 15 822 ou 15 823, selon les articles (93,1 % des effectifs prévus), sont retrouvés dans les publications ultérieures : 7 915 dans le groupe dépistage et 7 907 dans le groupe soins habituels. Le nombre de personnes sollicitées n'a pas été retrouvé. Dans une publication de 2014, 200 personnes avaient eu un cancer du poumon dans le groupe dépistage (2,6 %). Les données sur la fréquence des procédures invasives, l'abstinence tabagique, l'effet des résultats de la tomodensitométrie et la sensibilité et la spécificité de l'examen initial sont disponibles, mais des variations des taux de réponse et des dénominateurs sur les sous-groupes de ces études ancillaires ne permettent pas de conclure. L'observance de la tomodensitométrie était de 95,5 % au premier tour, 93,0 % au deuxième tour et 88,9 % au troisième tour. La contamination, estimée avec un taux de réponse de seulement 73 %,

---

<sup>21</sup> Étude de cohorte américaine ayant suivi 77 000 volontaires pendant plus de vingt ans et estimé la mortalité spécifique liée aux cancers.

varieraient de 2,3 à 3,8 %, selon les définitions et hypothèses faites. Les effets indésirables, rapportés pour 415 sujets ayant un test positif entre avril 2004 et décembre 2008, incluaient 187 thoracotomies ; les complications mineures ayant nécessité une intervention chez 203 patients incluaient 10 pneumonies (4,9 %), deux abcès (~1 %), 47 fuites d'air dans la plèvre (23,2 %), 17 tachycardies supraventriculaires (8,4 %), 17 infections (8,4 %), 10 paralysies diaphragmatiques (4,9 %), 9 atélectasies (4,4 %) et 36 autres complications mineures. Les résultats du suivi définitif et de mortalité ne sont pas encore disponibles.

#### **Commentaires**

Malgré la disponibilité de près de 30 publications sur cette étude, il est extrêmement difficile d'en connaître précisément les modalités prévues et effectives. Les études ancillaires ont été menées sur des sous-groupes chaque fois différents, sans justification claire ; les dénominateurs, souvent ambigus, et l'absence de données pour le bras sans proposition de dépistage ne permettent pas d'évaluer la part du dépistage dans les phénomènes observés. Sans information supplémentaire sur les méthodes, il sera difficile de conclure sur la validité interne de l'étude, sur sa capacité à documenter le rapport avantages/inconvénients du dépistage et d'en tirer des enseignements pour le contexte français.

### **► DANISH LUNG CANCER SCREENING TRIAL (DLCST)**

#### **Présentation**

Il s'agit d'un essai (recrutement terminé, suivi en cours) mené au Danemark, dont l'objectif est de comparer l'effet d'un dépistage par la tomodensitométrie annuelle pendant cinq ans à un groupe n'ayant qu'un examen clinique annuel sur la détection d'événements pulmonaires et sur la mortalité spécifique et globale. Les résultats principaux ne seront pas disponibles avant 2016 et il est prévu que les données de cet essai soient fusionnées avec celles de l'essai Nelson.

#### **Méthodes**

Le recrutement, fait via une information dans les journaux régionaux ou nationaux d'octobre 2004 à mars 2006, a eu lieu dans un Centre hospitalier universitaire à Copenhague et a inclus des sujets des deux sexes, âgés de 50 à 70 ans, et ayant fumé au moins 20 paquets-années, fumeurs actuels ou s'étant arrêté après 50 ans depuis moins de 10 ans. Après randomisation par blocs de 10, selon des modalités non précisées, les sujets étaient répartis en un groupe dépistage par tomodensitométrie initiale puis annuelle pendant cinq ans ou dans un groupe de comparaison ayant un examen clinique initial puis annuel pendant cinq ans. La standardisation de la prise en charge des cancers fait référence à des recommandations européennes sans précisions. Le suivi prévu est de dix ans et consiste à utiliser le fichier national des causes de décès, complété par une évaluation des données hospitalières et d'autopsie, validée par un comité dont il n'est pas clair s'il est local ou international et indépendant. La mise en œuvre éventuelle d'une technique d'insu lors de cette évaluation n'est pas claire. Les autres événements enregistrés étaient le stade des cancers détectés, l'arrêt du tabac, les conséquences psychologiques de l'inclusion dans un tel essai (par un questionnaire spécifique validé pendant l'essai). Les modalités précises de suivi des autres événements (complications chirurgicales par exemple) et de monitoring des autres événements n'ont pas été retrouvées pour l'ensemble des tours. Le nombre de sujets attendu a été calculé pour montrer une réduction de mortalité spécifique de 25 %, avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 5 %, en prévoyant 95 % d'observance et 5 % de contamination ; la mortalité de référence n'est pas précisée.

#### **Résultats**

Parmi 5 861 sujets identifiés, 339 ont refusé de participer et 1 418 ont été exclus ; les 4 104 sujets inclus ont été randomisés, 2 052 dans chaque groupe. Les sujets recrutés avaient un niveau socio-économique plus élevé que la population générale danoise. En 2014, il y avait 29 perdus de vue, dont 15 dans le groupe dépistage (0,7 %). Bien qu'aucune analyse intermédiaire n'ait été annoncée, les auteurs rapportent alors une mortalité spécifique de 0,73 % dans le groupe tomodensitométrie et de 0,54 % dans le groupe examen clinique ( $P=0,428$ ) et une mortalité globale de 3,0 % dans le groupe tomodensitométrie et de 2,0 % dans le groupe examen clinique ( $P=0,059$ ). Le recul médian dans les deux groupes pour cette analyse était de 4,8 années. La proportion de faux positifs dans le groupe dépis-

tage était de 7,9 % des examens à T0 (179/2047) mais, parmi les examens positifs, la proportion de faux positifs étaient de 91 % (162/179). En 2009, sur des résultats partiels, 1,2.

% des patients ont eu des procédures invasives dont un tiers pour des tumeurs bénignes. Un cancer d'intervalle a été rapporté en 2012. Les données d'observance, contradictoires entre différents articles, ne peuvent pas être interprétées. La contamination dans le groupe examen clinique était, sur quatre années, de 2,8 %. Les habitudes tabagiques évaluées après deux tours et cinq tours montrent une augmentation de la cessation dans les deux groupes sans différence entre groupes. Les effets psychologiques mesurés après les cinq tours semblent montrer un effet délétère dans les deux groupes, qui serait plus prononcé dans le groupe sans dépistage dès le second tour. Malgré l'absence de résultats sur l'effet du dépistage, les auteurs rapportent que le coût du dépistage pour éviter un décès par cancer du poumon est de plus de 177 000 € (hors coûts indirects).

#### **Commentaires**

Considéré comme un essai isolé, DLCST n'aura pas la puissance suffisante pour tester l'hypothèse annoncée. La mise en commun des données avec celle de Nelson est problématique, étant donné que les critères d'inclusion ne sont pas les mêmes ; il est également difficile de vérifier si les méthodes de suivi et d'évaluation de la mortalité sont vraiment identiques dans les deux essais, même si les auteurs l'affirment dans un article. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour juger l'observance. Cet essai confirme cependant déjà la fréquence élevée de faux positifs, mais les conséquences de ces erreurs en termes de procédures invasives et d'effets indésirables ne sont pas encore clairement documentées pour toutes les étapes du programme de dépistage. Cet essai ne documente pas suffisamment les conséquences de ces erreurs en termes de procédures invasives pour toutes les étapes du programme de dépistage. D'un autre côté, cet essai fournit des données complémentaires après les cinq tours du dépistage dans les deux groupes : l'augmentation de l'arrêt du tabac mais aussi des effets négatifs psychologiques. Enfin, cet essai montre que le coût pour éviter un décès par cancer du poumon est très élevé.

### **► ITALUNG**

#### **Présentation**

Il s'agit d'un essai en cours mené en Italie, dont l'objectif est de comparer l'effet d'un dépistage par la tomodensitométrie annuelle pendant quatre ans à un groupe prise en charge habituelle en l'absence de dépistage sur la mortalité spécifique et globale. Les résultats principaux ne seront pas disponibles avant 2016 ; l'étude entre dans une collaboration internationale prévoyant les fusions des données avec celles de Nelson.

#### **Méthodes**

Le recrutement, fait de mars 2004 à février 2010, a eu lieu dans trois centres à Florence, Pise et Pistoia et a inclus, par l'intermédiaire de médecins généralistes, des sujets des deux sexes, âgés de 55 à 69 ans, et ayant fumé au moins 20 paquets-années, fumeurs actuels ou s'étant arrêté depuis moins de 10 ans. Après randomisation centralisée, selon des modalités non précisées, les sujets étaient répartis en un groupe dépistage par tomodensitométrie initiale puis annuelle pendant quatre ans ou dans un groupe de prise en charge habituelle en l'absence de dépistage ; les deux groupes se voyaient aussi proposer l'accès gratuit à un programme d'arrêt du tabac. Le protocole diagnostique était standardisé dans les trois centres, mais le degré de standardisation des modalités de prise en charge n'était pas précisé. Le suivi de l'incidence du cancer et de la mortalité a été assuré par le registre des cancers de Toscane pour une durée prévue de sept ans. Un entretien téléphonique à quatre ans était mené avec le sujet ou son médecin concernant les habitudes tabagiques et les caractéristiques cliniques. Aucune information n'a été retrouvée sur le suivi des effets indésirables, de l'observance, de la contamination et des effets psychologiques et sur l'analyse statistique prévue. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'a été retrouvé.

### Résultats

Parmi 17 055 réponses à 71 232 lettres envoyées, 3 206 sujets éligibles ont été identifiés (18,8 %) et ont été randomisés, 1 613 dans le groupe dépistage et 1 593 dans le groupe de comparaison. La tomodensitométrie a été réalisée chez 87 % des sujets du groupe dépistage (1<sup>er</sup> tour), puis 85 % au 2<sup>ème</sup> tour, 82 % au 3<sup>ème</sup> tour et 80 % au 4<sup>ème</sup> tour. La proportion d'examen positifs au 1<sup>er</sup> tour était de 30 % (dont 95,3 % de faux positifs) et 20 % (dont 96,6 % de faux positifs) sur toute la durée du dépistage ; les faux positifs concernaient en tout 62,2 % des sujets dans le groupe dépistage.

### Commentaires

Considéré comme un essai isolé, Italong n'aura pas la puissance suffisante pour tester l'hypothèse annoncée. La mise en commun des données avec celle de Nelson est problématique, étant donné que les critères d'inclusion ne sont pas les mêmes ; il est également difficile de vérifier si les méthodes de suivi et d'évaluation de la mortalité sont identiques dans les deux essais. Les données actuellement disponibles indiquent cependant déjà des difficultés à recruter et la fréquence élevée de faux positifs, mais les conséquences de ces erreurs en termes de procédures invasives et d'effets indésirables ne sont pas suffisamment documentées.

## ► DANTE

### Présentation

Il s'agit d'un autre essai mené en Italie, dont l'objectif était de comparer l'effet d'un dépistage par radiographie thoracique et cytologie des crachats associés à la tomodensitométrie puis une tomodensitométrie annuelle pendant cinq ans à un dépistage par radiographie thoracique et cytologie des crachats initiaux, puis une consultation annuelle avec un médecin pendant cinq ans, sur la mortalité spécifique à cinq ans.

### Méthodes

Le recrutement, fait de mars 2001 à février 2006, a eu lieu dans trois hôpitaux à Milan, Bergame et Catane et a inclus, après campagne médiatique, courrier de masse et contact par des médecins généralistes, des hommes, âgés de 60 à 74 ans, ayant fumé au moins 20 paquets-années, fumeurs actuels ou s'étant arrêté depuis moins de 10 ans. Après une randomisation par blocs de 4 et stratifiée sur le centre, les sujets étaient répartis en un groupe dépistage par tomodensitométrie initiale puis annuelle pendant quatre ans ou dans un groupe de comparaison ; tous les sujets avaient aussi une radiographie thoracique et une cytologie des crachats au début de l'étude. Le protocole diagnostique était standardisé dans les trois centres, mais le degré de standardisation des modalités de prise en charge, hors chirurgie, n'était pas précisé. Le suivi a été assuré par un questionnaire court par entretien téléphonique annuel pendant cinq ans ; en absence de nouvelles, les proches et le médecin étaient contactés. En cas de cancer, les dossiers médicaux étaient obtenus ; il était prévu d'interroger les registres du cancer locaux à la fin de l'étude. Aucune information n'a été retrouvée sur le suivi des effets indésirables, en dehors des complications chirurgicales, ni sur le suivi de l'observance, de la contamination et des effets psychologiques et sur l'analyse statistique prévue. Le nombre de sujets attendu a été calculé pour montrer une réduction de mortalité spécifique de 50 %, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 5 %, en prévoyant 5 % de perdus de vue par an ; la mortalité de référence étaient issue de registre et des études Mayo et Elcap<sup>22</sup>. Les résultats ont été partiellement analysés en 2009, bien que les auteurs annoncent ne pas avoir prévu d'analyse intermédiaire.

### Résultats

Parmi 2 811 sujets évalués (1 403 dans le groupe dépistage et 1 408 dans le groupe de comparaison), 349 ont été exclus secondairement (dont 92 non éligibles) et 2 472 (87,9 %) ont été inclus, 1 276 dans le groupe dépistage (1 264 dans la dernière publication) et 1 196 dans le groupe de comparaison (1 186 pour l'analyse à 8 ans). Après un suivi médian de 8 ans, les investigations complémentaires concernaient 28 % du groupe dépistage et 16 % du groupe de comparaison. A 8 ans, un cancer du poumon a été diagnostiqué chez 104 patients du groupe dépistage (8,2 % ; dont 37 diagnostiqués en dehors du dépistage) et 72 du groupe de comparaison (6,1 % ; dont 10 détectés

---

<sup>22</sup> Mayo : Essai randomisé américain mené dans les années 1970/80, évaluant l'effet d'un dépistage par radiographie pulmonaire simple ; Elcap : étude américaine non comparative, menée dans les années 1990, proposant un dépistage par tomodensitométrie.

par la radiographie initiale et 3 durant les visites annuelles). Il y a eu 180 décès, dont 59 par cancer du poumon, dans le groupe dépistage et 176, dont 55 par cancer du poumon, dans le groupe de comparaison. Ni la mortalité globale (dépistage : 1 655/10<sup>5</sup> ; comparaison : 1 742/10<sup>5</sup>) ni la mortalité spécifique (dépistage : 543/10<sup>5</sup> ; comparaison : 544/10<sup>5</sup>) n'étaient statistiquement différentes entre les deux groupes. Suite à la prise en charge chirurgicale des cancers, quatre décès post-opératoires ont été observés (dépistage : 3 ; comparaison : 1). Dans le groupe dépistage, la fréquence estimée des faux positifs variait de 22,8 à 35,0 % selon les articles. La fréquence des contaminations (tomodensitométrie hors programme) était de 6,1 %.

### Commentaires

Dante n'a pas la puissance suffisante pour tester l'hypothèse annoncée, fondée sur une réduction attendue qui semble très optimiste. La comparaison faite, avec un bras ayant une radiographie initiale, n'est d'ailleurs pas pertinente pour répondre à la saisine. Les effectifs inégaux dans les deux groupes semblent peu compatibles avec la randomisation par bloc de quatre et stratifiée par centre annoncée dans les méthodes ; les effectifs randomisés différents dans les publications de 2009 et de 2015 peuvent interroger la réalité d'une analyse en intention de dépister. Le manque de précision sur les méthodes et la durée prévue du suivi rendent difficile l'interprétation des résultats qui suggèrent néanmoins une fréquence importante de faux positifs et de contamination et une fréquence élevée d'examen complémentaires dans le bras de dépistage.

## ► MULTICENTER ITALIAN LUNG DETECTION TRIAL (MILD)

### Présentation

Il s'agit du troisième essai mené en Italie, dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur la mortalité d'un dépistage par tomodensitométrie réalisée annuellement ou tous les deux ans, comparé à l'observation simple.

### Méthodes

Le recrutement, fait à partir de 2005 (à janvier 2011 ?), a eu lieu dans trois centres de Lombardie et a inclus, après campagne médiatique, des sujets des deux sexes, âgés de 50 à 75 ans, et ayant fumé au moins 20 paquets-années, fumeurs actuels ou s'étant arrêté depuis moins de 10 ans. Après une randomisation centralisée par blocs de taille variable et stratifiée sur le centre, l'âge et la durée du tabagisme, les sujets étaient répartis en trois groupes : un groupe dépistage par tomodensitométrie annuelle ; un groupe dépistage par tomodensitométrie tous les deux ans et un groupe de comparaison ; tous les sujets avaient aussi une information de prévention primaire sur l'arrêt du tabac. Le protocole diagnostique était standardisé dans les trois centres, mais le degré de standardisation des modalités de prise en charge n'était pas précisé. Un suivi téléphonique actif a été organisé jusqu'en novembre 2011, complété par un croisement, en insu, avec les données du registre du cancer de Lombardie et l'obtention des certificats de décès. Le nombre de sujets attendu, 10 000, a été calculé pour montrer une réduction de mortalité de 30 % à 10 ans, sans aucune autre précision. L'analyse des données a été prévue en intention de dépister.

### Résultats

Les 4 099 sujets inclus ont été répartis en 1 190 dans le groupe dépistage annuel, 1 186 dans le groupe dépistage biennal et 1 723 dans le groupe de comparaison. Il y avait plus de fumeurs actuels (89,7 %) dans le groupe de comparaison que dans les groupes de dépistage (68,6 %). Au moment de l'analyse, la durée médiane de suivi était de 4,4 ans et le maximum de 6 ans dans tous les groupes. L'observance de la tomodensitométrie était de 96,1 % dans le groupe annuel et 95,1 % dans le groupe biennal. Cinq ans après la fin du recrutement, 79 cancers du poumon avaient été diagnostiqués (dépistage annuel : 34 cas, soit 620,2 cas/100 000 personnes-années ; dépistage biennal : 25 cas, soit 457,0 cas/100 000 personnes-années ; comparaison : 20, soit 310,9 cas/100 000 personnes-années ;  $P=0,036$ ). Le nombre total de décès était de 71, dont 25 par cancer des poumons ; la mortalité globale était 557,9/100 000 personnes-années dans le groupe dépistage annuel (31 décès, dont 12 par cancer du poumon), 362,5/100 000 personnes-années dans le groupe dépistage biennal (20 décès dont six par cancer du poumon) et 310,1/100 000 personnes-années pour le groupe de comparaison (20 décès dont sept par cancer du poumon). La différence entre les trois groupes n'était pas statistiquement significative ni pour la mortalité globale (risque relatif dépistage/comparaison, ajusté sur l'âge et le tabac : 1,40 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,82 à 2,38), ni pour la

mortalité spécifique (risque relatif ajusté : 1,64 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,67 à 4,01). Aucune information n'a été retrouvée sur le nombre de dépistages positifs, leur suivi et les effets indésirables.

#### **Commentaires**

La description de cet essai est très incomplète. Le recrutement a été très insuffisant, bien en deçà du calcul annoncé et l'essai a donc une puissance insuffisante, ce qui ne permet pas de conclure sur les résultats principaux. L'incidence statistiquement plus élevée dans les groupes de dépistage, sans modification du stade au diagnostic, serait en faveur, selon les auteurs, d'un sur-diagnostic. Le manque d'information sur l'observance par tour et sur les faux positifs rend cet essai très peu informatif.

### **► GERMAN LUNG CANCER SCREENING INTERVENTION STUDY (LUSI)**

#### **Présentation**

Il s'agit d'un essai en cours mené en Allemagne, dont l'objectif est d'évaluer l'impact sur la mortalité d'un dépistage par tomodensitométrie réalisée annuellement, comparé à l'absence d'intervention ; les deux groupes recevaient des conseils de sevrage tabagique. Seuls sont disponibles la description de l'étude et des patients au début de l'étude et, depuis mars 2015, les premiers résultats au 30 avril 2014 (quatre tours de dépistage terminés ; cinquième tour en cours).

#### **Méthodes**

Le recrutement, fait de 2007 à 2011, a eu lieu dans cinq villes et a inclus, après envoi de courriers individuels par l'intermédiaire de communautés mal identifiées, information par les médias et par des pneumologues, des sujets des deux sexes, âgés de 50 à 69 ans et ayant fumé au moins 15 cigarettes par jour pendant 25 ans ou 10 cigarettes par jour pendant 30 ans ou s'étant arrêté depuis au moins 10 ans. Après une randomisation centralisée par blocs de taille non précisée et stratifiée sur le sexe, l'âge et le statut actuel ou ancien fumeur, les sujets étaient répartis en un groupe dépistage par tomodensitométrie annuelle pendant cinq tours et un groupe de comparaison sans tomodensitométrie ; les deux groupes bénéficiaient de conseils d'arrêt du tabac par des psychologues entraînés. Le protocole diagnostique était standardisé avec mesure du volume tumoral, mais il y a eu un changement de tomodensitomètre en cours d'étude. Les modalités de prise en charge se réfèrent à des recommandations mais semblent avoir été laissées au libre choix du médecin. Les modalités de mesure de la mortalité spécifique, choisie comme critère de jugement principal, ne sont pas détaillées (questionnaire, contact avec le médecin et lien avec les registres du cancer). Le nombre de sujets attendu a été calculé pour montrer une réduction de mortalité de 20 %, sans aucune autre précision. L'analyse des premières données des tours a été faite en avril 2014 (recul de 3 ans pour tous et 6,5 ans pour les premiers inclus).

#### **Résultats**

La description de la population incluse est incomplète, les auteurs ne fournissant pas de diagramme de flux ; 2 029 sujets ont été randomisés dans le groupe dépistage et 2 023 dans le groupe de comparaison. Les données d'observance sur les tours 2 à 4 sont décrites (plus de 90 %) ; il n'y a pas de mesure de la contamination. Le taux de faux positifs est élevé au premier tour (18 %) puis chute dans les tours suivants à 4 à 5 %. Au total, l'incidence des cancers du poumon est de 674/100 000 (dépistage) et de 363/100 000 (comparaison) et la mortalité cumulée de 29 décès (dépistage) et de 38 (comparaison ;  $P=0,26$ ). Les effets négatifs rapportés sont quatre cancers d'intervalle et le taux de biopsie par tour (1,6 % puis  $>0,8$  %). Aucun résultat sur la chirurgie ou les complications chirurgicales n'est disponible.

#### **Commentaires**

La description de cet essai est très incomplète. Considéré comme un essai indépendant, Lusi n'aura pas la puissance suffisante pour tester l'hypothèse annoncée. Les données en sont trop parcellaires et trop préliminaires pour en tirer des informations utiles pour répondre à la saisine.

## ► UNITED KINGDOM LUNG SCREEN (UKLS)

### **Présentation**

*Il s'agit de la phase pilote de l'essai randomisé débuté le plus récemment et encore en cours au Royaume-Uni. Son objectif est d'évaluer la diminution de la mortalité par cancer du poumon par le dépistage par tomodynamométrie comparé à la prise en charge habituelle en l'absence de dépistage. Il est prévu une analyse commune avec l'essai Nelson.*

### **Méthodes**

*Le recrutement a été fait après envoi d'invitations d'août 2011 à mars 2012, à partir de trois administrations de soins primaires autour de Liverpool et dans le Cambridgeshire. Les sujets recrutés étaient des deux sexes, âgés de 50 à 75 ans et ayant un risque de développer un cancer >5 % en 5 ans, selon une estimation fondée sur l'âge, le sexe, la durée du tabagisme (pas précisée), les antécédents et l'exposition professionnelle à l'amiante. Après une randomisation générée informatiquement, sans plus de précision, les sujets étaient répartis en un groupe dépistage par tomodynamométrie dont le rythme n'est pas précisé et un groupe de comparaison ; les deux groupes bénéficiaient de prélèvements de crachats et de conseils d'arrêt du tabac. Les modalités de prise en charge thérapeutique ne sont pas précisées. Le suivi de la mortalité est prévu pendant 10 ans, à partir du bureau des statistiques nationales, des bases de données hospitalières, du registre national du cancer, selon des modalités qui ne sont pas précisées. Aucune information n'est disponible sur le suivi prévu des effets indésirables, des faux positifs, de l'observance et de la contamination. Le nombre de sujets attendu a été calculé pour montrer une réduction de mortalité spécifique de 31 %, avec une puissance de 90 %, en prévoyant 80 % d'observance et une analyse intermédiaire annuelle ; la mortalité de référence n'est pas indiquée.*

### **Résultats**

*Parmi 88 897 sujets contactés, 56 475 (63,5 %) n'ont pas répondu et 8 628 (9,7 %) ont refusé d'emblée. Parmi les 23 794 ayant accepté le questionnaire de présélection, 2 848 (11,9 %) étaient éligibles, dont 1 924 (67,6 %) ont accepté de participer et ont été randomisés, 732 dans le groupe dépistage et 721 dans le groupe de comparaison. Les sujets d'un haut niveau socio-économique, âgés de plus de 60 ans et anciens fumeurs étaient plus à même d'accepter de participer que les sujets d'un niveau socio-économique plus faible, plus jeunes et que les fumeurs actuels. Aucun résultat n'est disponible.*

### **Commentaires**

*Cet essai n'apportera pas beaucoup d'information utile pour répondre à la saisine. La définition des sujets éligibles est assez différente de celle des autres essais ; il est d'ailleurs étonnant qu'une mise en commun avec l'essai Nelson soit envisagée, d'autant plus que le calendrier est complètement décalé. Le seul élément informatif est la perte très importante de sujets par rapport à une population ciblée qui est difficile à identifier par le type de contact utilisé. Finalement, considéré comme un essai indépendant, UKLS n'aura pas la puissance suffisante pour tester l'hypothèse annoncée qui semble très optimiste.*

### **3.3.3 Synthèse**

*Nous disposons à ce jour de données publiées sur 10 essais randomisés qui évaluent l'impact du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodynamométrie à faible dose chez les grands fumeurs. Ces essais sont d'abord caractérisés par la grande hétérogénéité de leurs objectifs et de leurs méthodes (Tableau 1). Trois essais sont des études de faisabilité (Dépiscan, LSS et UKLS en l'état actuel) et seulement deux des essais complets ont abouti à des analyses finales (NLST et Mild)<sup>23</sup>. Le premier essai (hors études de faisabilité) a commencé à recruter en 2001 et le dernier en 2011. Plusieurs essais posent une question qui n'est pas directement pertinente pour répondre à la saisine, essentiellement parce qu'ils comparent le dépistage par tomodynamométrie à un autre dépistage, par radiographie (LSS et NLST), à une radiographie et une cytologie des crachats initiaux avec visite annuelle (Dante) ou à une visite annuelle dont il est difficile de garantir qu'elle fait partie des pratiques habituelles hors dépistage (DLCST).*

---

<sup>23</sup> Ces deux essais ont déjà mené des analyses à 5 ans pour un suivi annoncé de 10 ans.

Les populations concernées étaient toujours fortement exposées au tabagisme actif, mais les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets éligibles variaient considérablement jusque dans la définition de l'intensité du tabagisme. Les critères d'inclusion ne concernaient pas exclusivement le tabagisme dans une étude (score de risque dans UKLS). Les catégories d'âge variaient d'un essai à l'autre, seules la classe d'âge de 60 à 69 ans étant commune à tous les essais. Deux des essais (Dante et Nelson) n'ont inclus que des hommes.

Les méthodes concernant la randomisation (Nelson, Itlung), la durée ou les modalités du suivi (Nelson, DLCST, Dante, Lusi), les modalités d'identification des décès et de leurs causes (Nelson, DLCST, Lusi) étaient incomplètement rapportées et ne garantissent pas la validité interne des études. La longueur du suivi était insuffisante dans la plupart des essais. Les hypothèses ayant servi à faire le calcul du nombre de sujets nécessaire indiquaient pour la plupart une réduction attendue de la mortalité entre 20 % et 50 % ; ce calcul était très souvent incomplètement documenté et aboutissait à une puissance insuffisante pour la plupart des essais (Nelson, DLCST, Lusi, Mild). Des analyses intermédiaires non annoncées limitaient encore la puissance effective de l'étude (DLCST, Dante).

Les programmes de dépistage n'étaient jamais complètement décrits : ainsi, les modalités de confirmation des résultats positifs ne sont pas suffisamment décrites dans LSS et NLST. Les modalités de prise en charge et de traitement n'étaient pas standardisées dans LSS, NLST, Dante, Mild et UKLS. Ces programmes étaient par ailleurs très hétérogènes quant au nombre et au rythme des tours de dépistage, à l'association ou non avec un programme de cessation du tabagisme. Enfin, la dose de rayons X reçue n'était renseignée que dans deux essais (NLST, Itlung).

Les définitions et les méthodes d'appréciation des faux positifs, de l'observance et de la contamination étaient également très variables. En mars 2015, cinq essais ont fourni des résultats (partiels ou définitifs) de mortalité globale ou spécifique (NLST, DLCST, Dante, Mild, Lusi). Un seul essai (NLST) rapporte une réduction significative de 16 % du risque de décès par cancer broncho-pulmonaire en faveur du dépistage annuel par tomodensitométrie par rapport au dépistage par radiographie pulmonaire annuelle. Le sur-diagnostic est partiellement estimé dans deux essais (NLST, Dante) ; par ailleurs, les effets indésirables sont rarement rapportés. Enfin, trois essais (NLST, Nelson, DLCST) fournissent des résultats partiels sur les effets psychologiques ou l'arrêt du tabagisme.

**Malgré le caractère très limité des résultats disponibles ou l'incertitude quant aux méthodes aboutissant à ces résultats, plusieurs enseignements généraux peuvent être tirés :**

- 1) L'acceptabilité et la faisabilité du dépistage peuvent être médiocres, notamment en France (Dépiscan n'a jamais abouti à un essai complet, probablement pour cette raison) ; le recrutement dans des programmes alors que le statut de fumeur n'est pas connu des organismes promoteurs a été extrêmement difficile (LSS, NLST, Itlung, Lusi) ; les individus inclus étaient en général de statut socio-économique plus élevé et fumaient moins que la population source (NLST, DLCST, Dante) ;
- 2) Le nombre de tours et la durée limités des programmes de dépistage évalués et les suivis pour l'instant insuffisants ne permettent pas de conclure sur l'intérêt et les modalités d'un dépistage ;
- 3) L'observance est incomplètement documentée ;
- 4) Les taux de mortalité globale rapportés étaient très différents d'un essai à l'autre, mais l'incidence des cancers était assez proche dans les essais pour lesquelles ces données sont rapportées (Dante, Mild, Lusi) ;
- 5) La fréquence des faux positifs était toujours très élevée, particulièrement au premier tour du programme de dépistage ; cette fréquence variait cependant beaucoup selon la définition d'un examen positif ;
- 6) Dans les six essais rapportant le stade au diagnostic, près de 50 % des cancers détectés dans le bras dépistage sont de stade I ; seulement trois essais (NLCST, DLCST, Dante) comparent cette fréquence entre les deux groupes et indiquent une proportion plus élevée de stades précoces dans le groupe dépistage ;
- 7) Le sur-diagnostic est encore peu évalué (NLST) et semble lié à la définition de quelles images positives sont explorées de façon invasive ; son importance ne peut être actuellement estimée correctement ;

- 8) *Les taux de recours à la chirurgie semblent très différents d'un essai à l'autre, peut-être du fait de modalités différentes de la prise en charge ;*
- 9) *Les quelques études qui ont documenté, au moins partiellement, les effets indésirables, indiquent un risque augmenté de complications, dont une proportion non négligeable de complications graves (NLST, Nelson) ;*
- 10) *Le coût rapporté du dépistage par décès évité est très élevé (DLCST, NLST) ; cependant, les méthodes utilisées pour calculer le nombre de personnes à dépister pour éviter ces décès ne sont pas claires ;*
- 11) *La dose de rayons X effectivement reçue par les individus est très rarement documentée ;*
- 12) *La documentation des effets psychologiques d'un programme de dépistage par tomodensitométrie ou des résultats de la tomodensitométrie est insuffisante ;*
- 13) *La diminution du nombre de fumeurs observée dans trois essais (DLCST, Nelson, NLST) concerne les deux groupes et ne peut justifier en soit une recommandation du dépistage ;*
- 14) *Les études européennes sont trop hétérogènes dans leurs critères d'inclusion et dans la précision des méthodes pour considérer que la mise en commun de leurs données avec celles de l'essai Nelson soit méthodologiquement acceptable.*

*Dans ce contexte, le rapport avantages/inconvénients du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie à faible dose est insuffisamment documenté. Il y a suffisamment d'éléments pour indiquer que les inconvénients ne sont pas négligeables et très peu d'éléments méthodologiquement valides pour suggérer que le dépistage pourrait avoir des avantages.*

### **3.4 Conclusions**

- *La littérature dans la population des personnes fortement exposées au tabac est limitée à trois essais de faisabilité (ne donnant pas de résultats sur les effets du dépistage sur la mortalité), deux essais avec bras témoins non pertinents pour répondre à la question posée, trois essais sans résultats finaux et deux essais avec résultats non significatifs.*
- *Aucune étude ne fournit tous les éléments nécessaires pour documenter le rapport avantages/inconvénients d'un programme de dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie à faible dose comparé à l'absence de dépistage.*
- *Seule l'étude américaine NLST suggère qu'un dépistage par tomodensitométrie pourrait réduire la mortalité spécifique ; néanmoins, les conditions de réalisation de cette étude et la comparaison menée ne sont pas représentatives du contexte français ; les éléments en défaveur du dépistage (fréquence élevée des faux positifs, risque accru de complications) et la durée de suivi n'excluent pas que le rapport avantages/inconvénients puisse être en défaveur du dépistage.*
- *Aucun des essais européens en cours ne pourra répondre à la question de l'efficacité sur la mortalité avec une puissance statistique suffisante. De plus, les méthodes de ces essais, bien qu'insuffisamment décrites, reflètent une grande hétérogénéité qui fait douter de la légitimité de l'intégration annoncée des données de ces essais avec celles de l'étude Nelson.*
- *La documentation des effets psychologiques d'un programme de dépistage par tomodensitométrie ou de l'annonce et de la nature des résultats de la tomodensitométrie ne va pas dans le sens d'un effet bénéfique du dépistage.*
- *Aucune étude n'apporte d'éléments satisfaisants sur l'effet d'un programme de dépistage par tomodensitométrie ou des résultats de la tomodensitométrie sur la consommation de tabac.*
- *En l'état des connaissances scientifiques actuelles, un programme de dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie à faible dose chez des personnes fortement exposées au tabac doit être déconseillé dans le contexte français.*

**Tableau 1 - Résumé des principales caractéristiques des essais randomisés évaluant l'impact du dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose.**

Caractéristiques	Dépiscan	LSS	NLST	Nelson	DLCST	Italung	Dante	Mild	Lusi	UKLS
Contexte et programme										
Pays	FR	USA	USA	BE/NL	DK	IT	IT	IT	DE	UK
Recrutement	2002-04	2000	2002-04	2003-NR	2004-06	2004-10	2001-06	2005-11 ?	2007-11	2011-12
Nombre de centres	14	6	33	4	1	3	3	3	5	2
Comparaison	Radiographie	Radiographie	Radiographie	Prévention*	Visite annuelle	Prévention*	Radiographie† et visite	Prévention*	Prévention*	Prévention*
Nombre de tours	2	2	3	4	5	4	5	5 ou 3‡	5	1
Délai entre tours (ans)	1	1	1	1, 1, 2,5	1	1	1	1 ou 2	1	-
Suivi (ans)	Aucun	Aucun	10	NR	10	7	5	10	NR	10
État	Faisabilité	Faisabilité	Terminé	En cours	En cours	En cours	En cours	Terminé§	En cours	Pilote
Différence attendue	NR	NR	20 % à 5 ans	25 %	25 % à 10 ans	NR	50 % à 5 ans	30 % à 10 ans	20 %	31 % à 5 ans
Population										
Age à l'inclusion	50-75	55-74	55-74	50-69	50-70	55-69	60-74	≥49 ans	50-69	50-75
Tabagisme	15 cig/j×20 ans	≥30 PA	≥30 PA	15 cig/j×25 ans ou 10 cig/j×30 ans	≥20 PA	≥20 PA dans les 10 ans	≥20 PA	≥20 PA	15 cig/j×25 ans ou 10 cig/j×30 ans	Score de risque¶
Ancien fumeur <	15 ans	10 ans	15 ans	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans	10 ans	Non
Sexe	Les deux	Les deux	Les deux	Hommes**	Les deux	Les deux	Hommes	Les deux	Les deux	Les deux
Randomisation	NR	Bloc/strat	Bloc/strat	NR	Bloc	NR	Bloc/strat	Bloc/strat	Bloc/strat	NR
Mesure de la mortalité	NA	NA	Questionnaires/dossiers médicaux/ fichier national	NR	Fichier national/dossiers médicaux	Entretiens /médecins	Entretiens/dossiers médicaux	Entretiens/registres/certificats de décès	Registres locaux	Fichier national/dossiers médicaux et registres
Définition d'un nodule suspect (diamètre)	>5mm	≥4mm	≥4mm	Vol ≥50 mm <sup>3</sup> ± VDT	≥5mm	≥5mm	≥10mm	Vol ≥60mm <sup>3</sup>	≥5mm + VDT	Vol ≥50mm <sup>3</sup> or VDT < 400 j
Résultats attendus										
Faux positifs	NR	Renseigné	Renseigné	NR	Renseigné	NR	Renseigné	NR	Partiellement	NR
Observance	Renseigné	Renseigné	Renseigné	Renseigné	Renseigné	Renseigné	Renseigné	Renseigné	Partiellement	NR
Contamination	Renseigné	Renseigné	Renseigné	Renseigné	Renseigné	NR	Renseigné	NR	NR	NR
Sur-diagnostic	NR	NR	Partiellement	NR	NR	NR	Partiellement	NR	NR	NR
Effets indésirables	NR	Renseigné	Renseigné	Renseigné	Partiellement	NR	Partiellement	NR	Partiellement	NR
Dose de rayons X reçue	NR	NR	Renseigné	NR	NR	Renseigné	NR	NR	NR	NR

NR : non rapporté ; PA : paquets-années; NA : ne s'applique pas ; \*proposition d'aide à l'arrêt du tabac dans les deux bras ; †uniquement à l'inclusion ; ‡ 5 dans le bras annuel, 3 dans le bras biennal ; §probablement encore en cours ; ¶score de risque non fondé exclusivement sur le tabagisme \*\* 2 sexes en Belgique

**Tableau 2 - Principales conclusions de la lecture critique, analyse critique des essais randomisés évaluant l'impact du dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose dans des populations fortement exposées au tabac.**

Éléments de lecture critique*	ETUDE									
	DEPISCAN	LSS	NLST	NELSON	DLCST	ITALUNG	DANTE	MILD	LUSI	UKLS
<b>I. Conformité générale de l'étude</b>										
Objectif pertinent pour le contexte français	rouge	bleu	vert	vert	vert	vert	bleu	vert	vert	vert
Population et recrutement conformes	bleu	vert	bleu	bleu	bleu	vert	bleu	bleu	bleu	vert
Programme de dépistage conforme	bleu	bleu	bleu	bleu	bleu	bleu	bleu	bleu	bleu	bleu
Bras de comparaison conforme	bleu	bleu	vert	vert	vert	vert	bleu	vert	vert	vert
Mesures de la mortalité générale	gris hachuré	gris hachuré	vert	jaune	vert	vert	jaune	vert	jaune	vert
Mesures de la mortalité spécifique	gris hachuré	gris hachuré	vert	jaune	vert	vert	jaune	vert	jaune	vert
<b>II. Adéquation des méthodes</b>										
Randomisation adéquate	jaune	vert	jaune	jaune	vert	vert	bleu	vert	jaune	jaune
Suivi programmé adéquat et suffisamment long	gris hachuré	gris hachuré	bleu	jaune	gris hachuré	gris hachuré	bleu	gris hachuré	bleu	bleu
Mesure fiable et valide de la mortalité	gris hachuré	gris hachuré	vert	jaune	bleu	vert	vert	bleu	jaune	jaune
Puissance suffisante/hypothèse raisonnable	gris hachuré	gris hachuré	rouge	rouge	rouge	rouge	rouge	rouge	rouge	rouge
Analyse en intention de dépister et adéquate	gris hachuré	gris hachuré	vert	jaune	jaune	jaune	rouge	vert	rouge	jaune
<b>III. Résultats informatifs</b>										
Effectifs clairs : inclusion et suivi	rouge	vert	bleu	bleu	vert	vert	orange	vert	bleu	jaune
Résultats principaux	gris hachuré	gris hachuré	bleu	gris hachuré	orange	gris hachuré	orange	rouge	gris hachuré	jaune
Mesure de l'observance	orange	orange	vert	orange	orange	orange	jaune	orange	jaune	jaune
Mesure de la contamination	orange	orange	vert	orange	orange	orange	vert	jaune	gris hachuré	gris hachuré
Effets indésirables, faux positifs, faux négatifs	orange	orange	orange	orange	gris hachuré	orange	gris hachuré	jaune	gris hachuré	gris hachuré
Dose efficace	jaune	jaune	vert	jaune	gris hachuré	jaune	jaune	jaune	jaune	jaune
Sur-diagnostic	jaune	jaune	orange	jaune	gris hachuré	jaune	jaune	jaune	jaune	jaune
Arrêt du tabagisme	gris hachuré	gris hachuré	bleu	jaune	bleu	gris hachuré				
Effets psychologiques	gris hachuré	gris hachuré	orange	orange	orange	gris hachuré				

\* cf. définitions page 6 ; **rouge** : étude non conforme (partie I) ou critère non conforme aux standards méthodologiques (partie II) ou résultat en défaveur du dépistage (partie III) ; **vert** : étude conforme (I) ou critère conforme aux standards méthodologiques (II) ou en faveur du dépistage (III) ; **bleu** : conformité partielle de l'étude (I) ou critère partiellement conforme aux standards méthodologiques (II) ou quelques éléments informatifs en faveur du dépistage (III) ; **orange** : conformité partielle (I) ou quelques éléments informatifs en défaveur du dépistage (III) ; **jaune** : pas assez renseigné ou insuffisant pour conclure ; **gris** : en attente de résultats ; **hachuré** : sans objet car méthodes non adaptées ou étude non conforme.

## 4. Conclusion générale et avis de la HAS

Les données disponibles sur le dépistage du cancer broncho-pulmonaire sont synthétisées au regard des critères justifiant la mise en place d'un dépistage définis par l'OMS et actualisés par l'ANAES/HAS en 2004.

### Les répercussions de la maladie sur l'individu et la société doivent avoir été mesurées (en termes de mortalité/morbidité, d'impact socio-économique).

Le nombre de cancers broncho-pulmonaires (CBP) a été estimé à 39 495 nouveaux cas diagnostiqués et le CBP est à l'origine de 29 949 décès en France en 2012. Retrouvé dans 71 % des cas chez des hommes, le CBP représente la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer dans cette population (21 326 cas, taux de mortalité standardisé (monde) de 37 pour 100 000). Chez les femmes, le CBP représente la 2<sup>nd</sup> cause de décès par cancers (8 623 cas, taux de mortalité standardisé (monde) de 12,9 pour 100 000).

La mortalité par CBP (toutes localisations, tous types histologiques et tous stades confondus) est faible avant 50 ans et assez similaire pour les deux sexes. Elle augmente ensuite avec l'âge, plus rapidement chez les hommes que chez les femmes (taux de mortalité 2,5 à 5 fois plus importants selon les classes d'âge). L'incidence augmente avec l'âge, les taux de nouveaux cas diagnostiqués étant maximaux dans la classe 70-74 ans chez les hommes et 75-79 ans chez les femmes.

De manière générale, le CBP est un cancer de mauvais pronostic, avec des taux de survie globalement stables et parmi les plus faibles pour les tumeurs solides (de l'ordre de 15 % à 5 ans).

Ni la gravité, ni la fréquence d'une maladie ne peuvent à elles seules justifier du caractère opportun d'un dépistage. Les caractéristiques de la maladie dépistée, du test envisagé comme méthode de dépistage, les options thérapeutiques efficaces disponibles pour modifier le cours de la maladie et améliorer l'état de santé doivent également être prises en compte.

### L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues (y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré).

Il existe des données sur le CBP issues des registres français régulièrement analysées. D'autres données épidémiologiques ont été recueillies dans des hôpitaux généraux. Les connaissances sur l'épidémiologie du CBP en France (dont types histologiques, localisations et stades au diagnostic) restent néanmoins partielles.

La possibilité de dépister une maladie à un stade précoce est d'abord liée au temps de son évolution. Ainsi, le dépistage est d'autant moins possible que la vitesse d'évolution de l'affection est rapide. Ces caractéristiques d'évolution ont également un impact sur le choix d'une fréquence et d'une durée de dépistage appropriées.

Le CBP fait partie des tumeurs solides qui peuvent être rapidement évolutives. L'existence d'une période de développement à la fois connue et suffisamment longue, entre le moment où une anomalie évocatrice d'un nodule suspect de CBP est décelable à l'examen de dépistage envisagé (tomodensitométrie thoracique) et l'apparition de symptômes, ne paraît pas clairement établie.

Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent autant que possible, être mises en œuvre.

Le meilleur moyen pour lutter contre la survenue du CBP et réduire la mortalité associée reste la prévention primaire, en agissant en particulier contre le tabagisme. Trois axes prioritaires ont été retenus par le ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes dans le programme national de réduction du tabagisme (objectif 10 du Plan cancer 2014-2019) : protéger les jeunes et éviter l'entrée dans le tabac, aider les fumeurs à s'arrêter, agir sur l'économie du tabac.

Des recommandations de bonne pratique clinique pour l'arrêt de la consommation de tabac sont disponibles sur le site de la HAS. Les bénéfices associés à un arrêt du tabac concernent les CBP ainsi que de nombreuses autres localisations de cancers et les maladies cardiovasculaires. Des interventions d'aide au sevrage tabagique ont montré leur efficacité et sont associées à un rapport coût/efficacité très favorable.

Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et valide doit être disponible. Il doit être acceptable par la population, c'est à dire simple et facile à exécuter, le moins invasif possible, sans danger d'autant qu'il s'adresse par définition à des individus non symptomatiques

Il n'existe pas de méthode valide et reproductible pour le dépistage du CBP.

La sensibilité élevée mais la spécificité faible de la tomодensitométrie thoracique dans le dépistage de nodules évocateurs de CBP, avec une part très importante d'examens faux positifs (plus de 90 % des examens d'imagerie positifs ou suspects dans les études examinées) sont liées à la technique en elle-même, qui permet de visualiser les anomalies opaques aux rayons X. La caractérisation des performances diagnostiques de la tomодensitométrie thoracique pour un dépistage est difficile en raison notamment de l'hétérogénéité des définitions d'une image positive (taille et consistance de l'anomalie observée sur le cliché), variables selon les études. L'examen peut amener à l'identification d'autres anomalies que celles visées par le dépistage (dont CBP non opérables, anomalies non cancéreuses).

La dose de rayons X effectivement reçue par les individus dépistés était très rarement documentée dans les études de dépistage et le caractère faible de la dose de rayons X effectivement reçue est difficile à établir.

Dans le cadre d'un dépistage qui soumet des individus sans symptômes à une dose de rayons X, il est primordial de réduire cette dose au strict nécessaire, d'où la notion de tomодensitométrie « faible dose ». Cette dénomination ne fait toutefois pas l'objet d'un consensus et n'est pas associée à un niveau de dose défini. La dose de rayons X effectivement reçue par la personne dépistée est notamment liée aux paramètres d'acquisition et de reconstruction de l'image, à la technologie tomодensitométrique et à l'anatomie de la personne examinée.

L'évaluation de l'examen d'imagerie tomодensitométrique du thorax à dose de rayons X qualifiée de faible comme technique de dépistage se heurte à plusieurs difficultés en lien avec le caractère irradiant du test et notamment :

- aux inconnues sur les effets d'expositions répétées à des intervalles réguliers ;
- au problème de la définition de la faible dose, et à la capacité des matériels à la délivrer.

*Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour ces individus.*

Dans les essais examinés, la séquence des examens complémentaires pour l'exploration des nodules suspects à l'imagerie était non standardisée ou non décrite.

Les examens irradiants ou invasifs pour l'exploration des nodules (autres tomodensitométries, biopsie trans-thoracique, bronchoscopie, biopsie par voie chirurgicale) peuvent s'avérer inutiles et injustifiés. Le manque de protocole clairement défini et mis en œuvre par des équipes dédiées, multidisciplinaires et expérimentées contribue potentiellement à la non-justification de ces explorations.

*Une intervention doit être efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve que l'intervention plus précoce apporte de meilleurs résultats que l'intervention plus tardive.*

*Une identification, consensuelle et fondée sur les preuves, des individus susceptibles de bénéficier de l'intervention étudiée, c'est à dire des individus à risque qui soient définis et atteignables, est nécessaire.*

La possibilité d'une intervention thérapeutique à visée curative est très limitée pour le CBP. Le traitement de référence des CBP diagnostiqués à un stade précoce est chirurgical. Le traitement ne garantit pas l'absence de rechute et n'est médicalement pas toujours faisable. Sa réalisation est conditionnée à la possibilité d'accéder chirurgicalement à la tumeur, selon sa localisation, sa taille, son type histologique (de façon générale, seuls les CBP non à petites cellules, de localisation périphérique, sont éligibles à ce type de traitement) et à l'état général de la personne concernée. De plus, une insuffisance respiratoire ou cardiaque liée au tabagisme peut limiter la possibilité de réaliser l'intervention chirurgicale ou en augmenter les risques associés. L'examen peut également conduire à l'identification de tumeurs, avec peu, voire pas, de choix thérapeutique pour une partie de la population dépistée.

La définition des populations des essais était liée à leur exposition au tabac et donc à leur niveau de risque. Plusieurs indicateurs ont été utilisés dans les essais pour estimer l'intensité de l'exposition ( $\geq 30$  ou  $\geq 20$  paquets-année ou 15 cig./j pendant 25 ans ou plus de 10 cig./j pendant 30 ans, temps d'arrêt du tabagisme de moins de 15 ans ou de 10 ans) mais ne sont pas strictement superposables et ne permettent pas d'identifier de manière consensuelle la population cible de ce dépistage pour la France. La notion de population fortement exposée au tabac ou l'ayant été est au final complexe à définir avec précision. L'importance respective précise de la durée et de l'intensité de l'exposition, de la durée du temps d'arrêt, de l'âge de début... fait l'objet de discussions scientifiques.

Ces éléments renvoient à la faisabilité du dépistage dans une population spécifique de fumeurs, à risque de CBP mais difficile à identifier ; le repérage des individus fortement fumeurs est d'autant plus difficile qu'il peut exister une sous-estimation par les fumeurs eux-mêmes de leur tabagisme.

L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou la morbidité doit être prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité ou faire l'objet d'un consensus international.

Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions).

La littérature est limitée à sept essais randomisés visant à montrer l'effet du dépistage par tomodensitométrie thoracique (à dose de rayons X qualifiée de faible) sur la réduction de la mortalité par CBP (recrutement débuté entre 2002 et 2011) en comparaison à un groupe témoin :

- dépisté par radiographie (NLST) ;
- sans dépistage (NELSON, MILD, ITALUNG, LUSI), avec une visite annuelle (DLCST), avec cytologie des crachats et radiographie initiales (DANTE).

Trois autres études (début des années 2000) étaient des études de faisabilité (LSS préalable à NLST et DEPISCAN, non aboutie) ou en cours d'inclusion (UKLS), sans résultat disponible sur l'effet du dépistage sur la mortalité.

Selon l'analyse approfondie des essais randomisés sur ce dépistage (cf. chapitre 3), aucune étude ne fournit tous les éléments nécessaires pour documenter réellement le rapport avantages/inconvénients d'un tel programme de dépistage.

Seule l'étude américaine NLST suggère qu'un dépistage par tomodensitométrie pourrait réduire la mortalité spécifique ; néanmoins, les conditions de réalisation de cette étude et la comparaison menée ne sont pas représentatives du contexte français ; les éléments en défaveur du dépistage (fréquence élevée des faux positifs, risque accru de complications) et la durée de suivi n'excluent pas que le rapport avantages/inconvénients puisse être en défaveur du dépistage.

En effet, le *National Lung Screening Trial* (NLST), essai randomisée mené aux États-Unis entre 2002 et 2007 par l'*American College of Radiology Imaging Network*, a cherché à recruter des individus des deux sexes, âgés de 55 à 74 ans, fortement exposés au tabac (au moins 30 paquets-années, fumeurs au moment de l'inclusion ou ayant arrêté depuis moins de 15 ans).

Les données recueillies aux États-Unis, il y a plus de 10 ans, ont fait l'objet de multiples analyses. L'essai est terminé et les analyses sur le critère de jugement principal publiées (*New England Journal of Medicine* 2011, 2013 et *Cancer* 2013).

Plusieurs éléments sont à souligner :

- la population effectivement recrutée aux États-Unis entre 2002 et 2004 après courrier et information communautaire était plus jeune, plus éduquée et moins fumeuse que la population initialement visée dans l'étude ;
- initialement prévue à 5 ans, l'analyse de la mortalité a été réalisée après un dépistage initial puis deux cycles annuels, par rapport à un groupe témoin dépisté par radiographie thoracique ;
- le suivi diagnostique n'a concerné que 72,1 % des scanners positifs (sur 17 702 scanners positifs) et 85 % des radiographies positives (sur 4 953 examens positifs) ;
- le pourcentage d'examens tomodensitométriques ayant conduit à des explorations complémentaires et s'étant avéré faussement positifs était très élevé ;
- les modalités d'explorations des cas positifs à l'imagerie n'étaient pas standardisées ;
- la durée de suivi des individus dépistés était relativement limitée (médiane 6,5 ans) ;
- les complications ont été rapportées seulement pour les individus avec un suivi disponible d'examen de dépistage positif avec au moins une complication dans 184/12757 cas dans le groupe tomodensitométrie et 65/4211 cas dans le groupe radiographie (parmi les complications graves, insuffisance respiratoire aiguë, décès, épanchement de sang dans la cavité pleurale, etc.).

NLST est un essai qui a semblé prometteur mais s'avère très insuffisant d'un point de vue de la documentation de tous les éléments du rapport avantage/inconvénient.

Parmi les six essais randomisés menés en Europe (NELSON, DLCST, ITALUNG, DANTE, MILD, LUSI), un bénéfice du dépistage en termes de réduction de la mortalité n'a été rapporté dans aucune des quatre études avec des résultats publiés (DLCST, DANTE, MILD, LUSI).

Malgré le très grand nombre d'articles concernant NELSON, un manque de clarté dans la description de l'étude (modalités de suivi, prise en charge, identification des événements importants), de grandes ambiguïtés sur les effectifs, différents selon les publications, ont été relevés par les experts en charge de l'analyse des publications issues des études. Les essais européens en cours ne pourront pas répondre à la question de l'efficacité du dépistage, avec une puissance statistique suffisante individuellement. De plus, les méthodes des essais sont très insuffisamment décrites et reflètent une grande hétérogénéité qui fait douter de la légitimité de leur regroupement annoncé.

L'impact psychologique associé a été peu documenté dans les études examinées. L'attente, l'annonce et la nature des résultats ne vont pas dans le sens d'un effet bénéfique du dépistage. Les complications graves potentielles (pouvant aller jusqu'au décès) liées aux investigations consécutives à la découverte de nodules évocateurs de CBP figurent parmi les inconvénients et risques associés à ce dépistage.

Aucune étude n'apporte d'élément satisfaisant sur l'effet d'un programme de dépistage et des résultats de la tomodensitométrie sur la consommation du tabac. L'effet rassurant d'un résultat négatif du dépistage, pour des fumeurs ou des ex-fumeurs, qui serait potentiellement non incitatif à l'arrêt du tabac ou à la poursuite de cet arrêt ne peut être exclu.

**Au vu de l'analyse critique des essais contrôlés randomisés sur le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie thoracique à dose de rayons X qualifiée de faible et au regard des critères justifiant la mise en place d'un dépistage définis par l'OMS et actualisés par l'ANAES/HAS en 2004, la HAS considère que les conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité nécessaires à la réalisation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie thoracique à dose de rayons X qualifiée de faible chez des personnes fortement tabagiques ou l'ayant été ne sont pas réunies en France en 2016.**

La HAS souligne par ailleurs que :

- les expérimentations annoncées dans le Plan cancer 2014-2019 devront faire l'objet d'une évaluation stricte. La HAS rappelle, à cet égard, les difficultés à identifier de façon précise et fiable la population la plus à risque de cancer broncho-pulmonaire et souligne donc l'intérêt d'orienter les recherches autour de cette question. Elle rappelle également la nécessité d'une maîtrise de l'irradiation, la répétition d'examen radiologiques entraînant un cumul de doses de rayons X au niveau des organes du thorax (dont poumons, seins) et souligne l'importance de recherches complémentaires afin d'améliorer les connaissances sur les conséquences de l'exposition répétée à des doses de rayons X qualifiées de faibles ;
- les coûts, potentiellement élevés relevés dans les essais examinés, devront également être pris en compte.

## Annexes

Annexe 1 Recherche documentaire

Annexe 2 Synthèse réunion de cadrage

Annexe 3 Synthèse des enquêtes sur la prévalence du tabagisme actif en France – comparaison internationale

Annexe 4 Résumé des recommandations internationales sur le dépistage du CBP par « LDCT » 2012-2014

### Rapport du groupe d'experts indépendants

*Références rapport du groupe d'experts indépendants*

*Annexe 1 Grille de lecture critique*

*Annexe 2 Composition du groupe d'appui méthodologique*

*Annexe 3 Grille de lecture critique de l'essai Depiscan*

*Annexe 4 Grille de lecture critique de l'essai LSS*

*Annexe 5 Grille de lecture critique de l'essai NLST*

*Annexe 6 Grille de lecture critique de l'essai Nelson*

*Annexe 7 Grille de lecture critique de l'essai DLCST*

*Annexe 8 Grille de lecture critique de l'essai Italung*

*Annexe 9 Grille de lecture critique de l'essai Dante*

*Annexe 10 Grille de lecture critique de l'essai Mild*

*Annexe 11 Grille de lecture de l'essai Lusi*

*Annexe 12 Grille de lecture critique de l'essai UKLS*

*Annexe 13 Résumé des principaux résultats disponibles (hors études pilotes ou trop récentes)*

*Annexe 14 Tableau 2bis. Tableau 2 simplifié après présentation du rapport en commission, en vue d'une publication.*

## Annexe 1 Recherche documentaire

**Méthode :** la recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française. La recherche initiale a porté sur la période de janvier 2003 ou janvier 2008 à 2014 ou novembre 2015, selon les thèmes. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à début avril 2016.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la Banque de Données en Santé publique, la base de données Pascal ;
- la Cochrane Library ;
- les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, réglementation... (selon les thèmes).

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

**Bases de données bibliographiques :** la stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. Le tableau 1 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

**Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline :**

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Prise en charge et dépistage du cancer du poumon</b>			
<b>Recommandations</b>			
Etape 1 ET	Lung Neoplasms! de OR (lung neoplasm* OR pulmonary neoplasm* OR bronchopulmonary neoplasm* OR broncho-pulmonary neoplasm* OR bronchial neoplasm* OR lung cancer* OR pulmonary cancer* OR bronchopulmonary cancer* OR broncho-pulmonary cancer* OR bronchial cancer* OR lung carcinoma* OR pulmonary carcinoma* OR bronchopulmonary carcinoma* OR broncho-pulmonary carcinoma* OR bronchial carcinoma* OR bronchogenic carcinoma* OR lung blastoma* OR pulmonary blastoma* OR bronchopulmonary blastoma* OR broncho-pulmonary blastoma* OR bronchial blastoma* OR lung tumor* OR pulmonary tumor* OR bronchopulmonary tumor* OR broncho-pulmonary tumor* OR bronchial tumor*)/ti,ab	01/2008 – 11/2015	174
Etape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR Health Planning Guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt		
<b>Dépistage du cancer du poumon</b>			
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>			
Etape 1 ET		01/2003 – 11/2015	74
Etape 3 ET	(Mass Screening! OR Early Detection of Cancer)/de OR screen*/ti,ab OR (test OR tests OR testing OR detection*)/ti		
Etape 4	(meta-analys* OR meta-analys* OR meta-analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/ta		
<b>Essais contrôlés randomisés</b>			
Etape 1 ET Etape 3 ET		01/2003 – 11/2015	265
Etape 5	(random*/ti OR (randomly OR randomized OR placebo)/ti,ab OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR (randomized controlled trial OR controlled clinical trial)/pt		
<b>Dépistage du cancer du poumon par tomодensitométrie</b>			
<b>Etudes de cohortes</b>			
Etape 1 ET Etape 3 ET		01/2003 – 11/2015	301
Etape 6 ET	(Tomography, X-Ray Computed! OR Radiography, Thoracic!)/de OR (X-ray* OR computed tomography* OR computerized tomography* OR computer assisted tomography* OR CT screen* OR radiograph* OR bronchograph*)/ti,ab		

Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France  
Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées

Etape 7	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Epidemiologic Studies OR Retrospective Studies)/de		
<b>Données épidémiologiques sur le cancer du poumon</b>			
<b>Reuves</b>		01/2008 – 02/2014	<b>29</b>
Etape 1 ET			
Etape 8 ET	(Mortality! OR Morbidity! OR Prevalence OR Incidence/de OR epidemiology/subheading OR (mortality OR morbidity OR prevalence OR incidence OR epidemiolog*)/ti,ab)		
Etape 9	review*/ti OR review/pt		
<b>Données épidémiologiques sur le cancer du poumon en France</b>			
<b>Tous types d'études</b>		01/2008 – 02/2014	<b>38</b>
Etape 1 ET Etape 8 ET			
Etape 10	France!/de OR France/ad OR (french OR france)/ti,ab		
<b>Données épidémiologiques sur le cancer du poumon en France en fonction de l'âge ou du stade de la maladie</b>			
<b>Tous types d'études</b>		01/2008 – 02/2014	<b>4</b>
Etape 1 ET Etape 9 ET Etape 10 ET			
Etape 11	(Neoplasm Staging OR Age Factors!)/de OR (neoplasm staging OR cancer staging OR tumor staging)/ti,ab OR (staging OR staged OR age/ti)		
<b>Etudes cliniques sur le dépistage du cancer du poumon</b>			
<b>National Lung Screening Trial (Etude NLST)</b>		Pas de limite – 11/2015	<b>243</b>
Etape 12	National Lung Screening Trial/tw OR NLST/ti,ab		
<b>Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial (Etude NELSON)</b>		Pas de limite – 11/2015	<b>63</b>
Etape 13	NELSON/ti,ab OR NELSON/ot OR Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial*/tw		
<b>Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (Etude PLCO)</b>		Pas de limite – 11/2015	<b>100</b>
Etape 14	Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*/tw OR PLCO/ti,ab OR PLCO/ot		
<b>Danish Lung Cancer Screening Trial (Etude DLCST)</b>		Pas de limite – 11/2015	<b>21</b>
Etape 15	Danish Lung Cancer Screening Trial*/tw OR DLCST/ti,ab OR DLCST/ot		
<b>Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essay Trial (Etude DANTE)</b>		Pas de limite – 11/2015	<b>7</b>
Etape 16	(Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essay Trial* OR DANTE)/tw OR DANTE/ot		
<b>Etude ITALUNG</b>		Pas de limite – 11/2015	<b>11</b>
Etape 17	ITALUNG/tw		
<b>Lung Cancer Screening Intervention Trial (Etude LUSI)</b>		Pas de limite – 11/2015	<b>3</b>
Etape 18	Lung Cancer Screening Intervention*/tw OR LUSI/ot OR LUSI/ti,ab		
<b>Lung Screening Study (Etude LSS)</b>		Pas de limite – 11/2015	<b>15</b>
Etape 19	Lung Screening Study/tw OR LSS/ti,ab OR LSS/ot		
<b>UK Lung Cancer Screening Trial (Etude UKLS)</b>		Pas de limite – 09/2014	<b>32</b>
Etape 20	UK Lung Cancer Screening*/tw OR UKLS/ti,ab OR UKLS/ot		
<b>Multi-Centric Italian Lung Detection Trial (Etude MILD)</b>		Pas de limite – 11/2015	<b>5</b>
Etape 21	Multi-Centric Italian Lung Detection*/tw OR (MILD trial OR MILD study) /ti,ab OR (MILD trial OR MILD study)/ot		
<b>Consommation de tabac en Allemagne, Italie et aux Pays-Bas</b>			
Etape 22 ET	Tobacco Use/de OR (tobacco use* OR tobacco consumption* OR smoke*)/ti	01/2010 – 02/2015	<b>23</b>
Etape 23	(Germany OR Italy OR Netherlands)/de OR (german* OR ital* OR netherlands OR Holland)/ti		

de : descriptor ; \* : troncature ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; tw : text words ; ot : other term ; ! : explosion du terme générique

**Tableau 2 : Stratégie de recherche dans la base de données Embase :**

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Dépistage du cancer du poumon</b>			
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>		01/2003 – 10/2014	<b>7</b>
Etape 1 ET	(Lung Neoplasms! OR lung adenoma OR Lung cancer!)/de OR (lung neoplasm* OR pulmonary neoplasm* OR bronchopulmonary neoplasm* OR broncho-pulmonary neoplasm* OR bronchial neoplasm* OR lung cancer* OR pulmonary cancer* OR bronchopulmonary cancer* OR broncho-pulmonary cancer* OR bronchial cancer* OR lung carcinoma* OR pulmonary carcinoma* OR bronchopulmonary carcinoma* OR broncho-pulmonary carcinoma* OR bronchial carcinoma* OR bronchogenic carcinoma* OR lung blastoma* OR pulmonary blastoma* OR bronchopulmonary blastoma* OR broncho-pulmonary blastoma* OR bronchial blastoma* OR lung tumor* OR pulmonary tumor* OR bronchopulmonary tumor* OR broncho-pulmonary tumor* OR bronchial tumor*)/ti,ab		
Etape 2 ET	(Mass Screening! OR Early Detection of Cancer OR Early diagnosis OR Cancer Screening)/de OR screen*/ti,ab OR (test OR testing OR detection*)/ti		
Etape 3	(meta-analys* OR meta-analys* OR meta-analys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR systematic* review*)/ti OR (Meta-Analysis OR Systematic Review)/de OR Meta-Analysis/pt OR (Cochrane Database Syst Rev)ta		

Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France  
Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées

<b>Essais contrôlés randomisés</b>	01/2003 – 10/2014	<b>34</b>
Etape 1 ET Etape 2 ET		
Etape 4	random*/ti,ab OR (Cross-Over Studies OR Double-Blind Method OR Random Allocation OR Single-Blind Method OR Controlled Clinical Trial OR Crossover Procedure OR Double Blind Procedure OR Multicenter Study OR Randomization OR Randomized Controlled Trial OR Single Blind Procedure)/de OR (Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study OR Randomized Controlled Trial)/pt	

de : descriptor ; \*: troncature ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; tw : text words ; ot : other term ; ! : explosion du terme générique

En complément, une veille a été réalisée dans Medline, sur la base des équations du tableau 1.

**Tableau 3 : Stratégie de recherche dans la base de données Pascal :**

Type d'étude / sujet Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Epidémiologie du cancer du poumon en France</b>		
<b>Tous types d'études</b>	01/2008 – 12/2014	<b>65</b>
Etape 1 ET	Cancer du poumon/de OR (cancer* poumon* OR cancer* pulmonaire* OR cancer* bronchopulmonaire* OR cancer* bronchogénique* OR carcinom* poumon* OR carcinom* pulmonaire* OR carcinom* bronchopulmonaire* OR tumeur* poumon* OR tumeur* pulmonaire* OR tumeur* bronchopulmonaire* OR lung cancer* OR lung neoplasm* OR lung carcinoma* OR pulmonary cancer* OR pulmonary neoplasm* OR pulmonary carcinoma* OR bronchial neoplasm* OR bronchial cancer* OR bronchial carcinoma* OR bronchogenic carcinoma*)/ti,ab	
Etape 2 ET	(Prevalence OR Incidence OR Mortality OR Morbidity)/de OR (prevalence OR mortalit* OR morbidit* OR incidence OR epidemiol*)/ti,ab	
Etape 3	France/de OR (french OR francais* OR france)/ti,ab	
de : descriptor ; *: troncature ; ti : title ; ab : abstract		

## Sites consultés

- Dernière consultation : août 2015
- Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux – ANAP
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations technologiques – CEDIT
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – DREES
- Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD
- Expertise collective INSERM
- Fédération française d'addictologie
- Haut conseil de la santé publique – HCSP
- Inspection générale des affaires sociales – IGAS
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé – IRDES
- Institut national du cancer – INCA
- Institut national d'études démographiques – INED
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé – INPES
- Institut national de la statistique et des études économiques – INSEE
- Institut de veille sanitaire – InVS
- Intergroupe francophone de cancérologie thoracique
- La mutuelle des étudiants
- Ministère des Affaires sociales et de la Santé
- Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives – MILDT
- Observatoire français des drogues et des toxicomanies – OFDT
- Office français de prévention du tabagisme et autres addictions – OFTA
- Réseau des établissements de santé pour la prévention des addictions
- Société française de médecine générale – SFMG
- Société française de radiologie – SFR
- Société de Pneumologie de Langue française – SPLF
- Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
- Aetna
- Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR
- Alberta Medical Association
- American Academy of Family Physicians
- American Association for Thoracic Surgery
- American Cancer Society
- American College of Chest Physician – ACCP
- American College of Physicians – ACP
- American Lung Association
- American Society of Clinical Oncology – ASCO
- Australian and New Zealand Horizon Scanning
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS
- Blue Cross Blue Shield Association – BCBS - Technology Evaluation Center
- BMJ Clinical Evidence
- British Columbia Cancer Agency
- British Thoracic Society
- California Technology Assessment Forum – CTAF
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
- Cancer Australia
- Cancer Care Ontario
- Cancer Research UK
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- Centre for Clinical Effectiveness – CCE
- Centre for Reviews and Dissemination databases
- Clinical Practice Guidelines Portal
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA
- Commission européenne
- Conseil Supérieur de la Santé (Belgique)
- Department of Health (United Kingdom)
- European Lung Cancer Working Party
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
- European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
- European Respiratory Society
- European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs
- European Society for Medical Oncology – ESMO
- European Society of Radiology
- Euroscan
- Globocan
- Guideline Advisory Committee – GAC

Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France  
Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées

---

- Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
- Guidelines International Network – GIN
- Health and Safety Executive Horizon Scanning
- Health Behaviour in School aged
- Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
- Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement – IC-SI
- Institute for Health Economics Alberta – IHE
- Institute of Diagnostic and Interventional Radiology
- International Agency for Research on Cancer – IARC
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
- International Tobacco Control Policy Evaluation Project
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- National Cancer Institute
- National Collaborating Centre for Cancer
- National Comprehensive Cancer Network
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Guideline Clearinghouse – NGC
- National Health and Medical Research Council – NHMRC
- National Health Services – NHS
- National Health Services Cancer Screening Programmes
- National Health Services Evidence
- National Health Services Scotland
- National Horizon Scanning Centre – NHSC
- National Institutes of Health – NIH
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
- New Zealand Guidelines Group – NZGG
- Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
- Organisation de Coopération et de Développement économiques – OCDE
- Organisation mondiale de la santé – OMS
- Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines
- Royal College of Pathologists in Australasia
- Royal College of Radiologists – Coin Guidelines
- Santé Canada
- Santé Canada – Lung Cancer
- Santé et Services Sociaux Québec – Pratique clinique en oncologie
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Social Care Institute
- South Australia Health
- Standards and Guidelines Evidence Directory – SAGE Directory
- State of the art Oncology in Europe
- Surgeon General
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
- Tripdatabase
- UK Screening Portal
- U.S. Preventive Services Task Force
- Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

## Annexe 2 Synthèse réunion de cadrage

*Objet : compte rendu réunion de cadrage du 5 juin 2014 au sujet de la demande d'évaluation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par scanner thoracique non injecté faiblement dosé.*

Organisation : Service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP) – HAS.

Invités : demandeurs, ICFT (Dr Milleron, Pr Zalcman) ; SPLF (Pr P Deleval) ; GOLF (Pr Barlési), SFR (Pr Pruvo), SIT (Pr Ferreti) ; autre représentant institutionnel INCa (J.Viguiier).

Présents : G. Ferreti (SFR, SIT), J. Margery (GOLF), B. Milleron (IFCT, SPLF), G. Zalcman (IFCT), J. Viguiier (INCa), F. De Bels (INCa), C. Rumeau-Pichon (HAS), O. Scemama (HAS), A. Dessaigne (HAS), V. Ertel-Pau (HAS).

---

Les objectifs de la réunion sont rappelés : il s'agit de partager les éléments de contexte sur le cancer broncho-pulmonaire (CBP), le scanner thoracique à faible dose, le dépistage du CBP et de préciser les motifs de la saisine avec les demandeurs. Un tour de table des personnes invitées est proposé afin qu'elles présentent leurs intérêts et interrogations relatifs au sujet.

### Dr Milleron (pneumologue)

- La publication de l'étude NLST en 2011 a été une étape très importante à la suite des premières études publiées sur le dépistage du CBP : études ouvertes puis contrôlées randomisées évaluant l'intérêt de la radio de thorax et de la cytologie (ne mettant pas en évidence d'intérêt de ces techniques dans le dépistage du CBP), puis études ouvertes sur l'intérêt du scanner thoracique (indiquant que des cancers de stade précoce IA pouvaient être détectés par scanner, avec une bonne sensibilité mais une faible spécificité (environ 25 % de faux positifs).
- Parmi la dizaine d'études comparant le scanner thoracique à la radio de thorax ou à l'absence de dépistage, l'étude NLST est la seule ayant les effectifs suffisants. Elle a montré une baisse de mortalité spécifique et globale associée au dépistage du CBP par scanner thoracique. Une seconde étude ayant également des effectifs élevés, l'étude NELSON, est en cours et n'a pas encore rapporté de résultat sur la mortalité. Toutes les autres études sont des études avec de petits effectifs. Dans les 10 années qui viennent, aucun autre résultat intéressant que ceux issus de l'étude NELSON ne sont à attendre. Par ailleurs, les méta-analyses des études européennes, qui doivent être réalisées, posent des questions d'ordre méthodologique et ne permettront pas d'atteindre la puissance de l'étude NLST. Ces éléments expliquent les prises de position des sociétés savantes américaines sur le fondement des résultats de l'étude NLST.
- En France, à l'initiative de l'IFCT et du GOLF, un *workshop* a été organisé avec un groupe d'experts médicaux pluridisciplinaires, qui a fait l'objet d'une publication dans les *Annals of Oncology*. Des recommandations en faveur d'un dépistage opportuniste du CBP par scanner thoracique à faible dose non injecté ont été émises.
- La scanographie thoracique à faible dose non injectée pour le dépistage n'est pas inscrite à la CCAM.
- Certaines pratiques de dépistage sauvage se diffuseraient avec des pratiques inadéquates.
- Afin de réduire le taux de faux positifs, il convient de préciser comment un tel dépistage devrait être réalisé. Il pourrait être utile de s'inspirer du protocole mis en œuvre dans le cadre de l'étude NELSON.
- Une organisation nationale apparaît prématurée. La question se pose d'expérimentations pilotes régionales, dans des centres d'expertise ainsi que la mise en œuvre de grandes études cliniques.

### Pr Zalcman (pneumologue)

- Il existe un projet d'étude pilote en région Rhône-Alpes.
- Aux États-Unis, Medicare prend en charge le scanner thoracique de dépistage qui est largement diffusé. Néanmoins la technique demande une gestion rigoureuse de faux positifs, une forte expertise et une grande rigueur méthodologique.
- Cinq autres publications ont été publiées ultérieurement à l'étude princeps NLST et ont porté notamment sur la question des faux positifs.
- Un corpus de littérature important existe qui mériterait une validation indépendante au niveau national. Beaucoup de questions restent à résoudre (intérêt de l'approche de l'étude NELSON pour la gestion des faux positifs, place des biomarqueurs pour réduire les faux positifs).
- La question de la place des bio-marqueurs et des techniques mesurant une signature micro ARN va se poser, avec l'articulation avec le scanner de basse irradiation.

### Pr Ferreti (radiologue)

- Depuis l'étude Depiscan dans les années 2000, la technologie apparaît plus mature.
- Les derniers scanners basse dose équivalent à l'irradiation d'une radiographie thoracique, soit 3 jours d'irradiation naturelle.
- Il existe une forte hétérogénéité d'équipement des centres équipés en scanner (à Grenoble, installation prochaine d'un scanner de dernière génération).
- La moitié des prescriptions se font sous couvert de bilan de BPCO.
- Cette technologie nécessite un apprentissage particulier, avec une équipe aguerrie pour la gestion de l'aval du dépistage. Le besoin d'une organisation est souligné.

Au total, les demandeurs souhaiteraient disposer d'un avis scientifique permettant de définir les modalités de mise en œuvre du dépistage du CBP par scanner thoracique à faible dose et de déterminer les besoins d'études pilotes et d'études de recherche clinique.

### Position de l'INCa (Jérôme Viguiier)

- Beaucoup de questions se posent sur ce dépistage
- Qu'en est-il des aspects médico-économiques ? de la fréquence de répétition des examens d'imagerie ? de la suite à donner une fois le 1<sup>er</sup> scanner réalisé ?

## Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France

### Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées

- La stratégie de dépistage est-elle bien définie ? Est-ce qu'il faut faire 3 scanners annuels et arrêter ? Les algorithmes de dépistage sont-ils consensuels ?
  - Est-ce que l'on doit en faire une réserve d'actes ?
  - Faut-il envisager l'association à d'autres examens afin d'améliorer la spécificité ?
  - Est-ce que tous les praticiens concernés maîtrisent tous les aspects sémiologiques ? Est-ce qu'il y a un prérequis pour réaliser l'imagerie ?
  - Quelles sont les filières de prise en charge ? Quelle préconisation en termes de quota d'actes de chirurgie thoracique, de dispositifs d'autorisation d'activité ?
  - N'y a-t-il pas des situations de perte de chance dans certains endroits du territoire ?
  - Quel niveau d'organisation faut-il envisager ?
  - Quel est le niveau de sur-diagnostic ? Quel est le niveau de la dose de radiation délivrée ?
  - Quel est le ciblage le plus efficace de la population ?
  - Quelles sont les études de recherche à envisager ? Quelles études pilotes régionales ?
- Il est par ailleurs précisé qu'un appel à projets sur les cancers liés au tabac est actuellement en cours à l'INCa. Dans ce cadre, un groupe de travail s'intéresse aux études à financer dans le domaine du dépistage du CBP.

Les points suivants ont également été abordés :

#### Cancers broncho pulmonaires

- Il existe un certain flou sur la durée moyenne d'évolution du CBP, 3 à 5 ans pour les formes infra-cliniques détectables.
- Concernant la répartition des formes histologiques, les données de l'étude menée dans les hôpitaux généraux français fournissent des éléments dans le contexte français.
- En revanche, il existe peu d'éléments pour documenter la répartition selon les stades au diagnostic en France. C'est une question qui devrait être abordée dans un futur essai (méthodologiste : Pr Guy Launoy). Les experts s'interrogent sur l'importance des CBP de stade I dans le contexte français, au regard des données américaines du SEER.

#### Scanographie thoracique à faible dose non injecté

- Il existe des appareils avec 320 détecteurs, avec des vitesses d'acquisition des images de 3 à 5 secondes d'apnée ; le parc actuel est équipé en scanner avec 64 détecteurs.
- Il existe beaucoup de scanners qui ne sont pas basses doses ;
- La manière de calculer les images (reconstruction itérative) a changé, ce qui a permis d'avoir des images de bonne qualité avec des doses plus faibles.
- Les appareils sont soumis à une détection de la dosimétrie tous les ans, avec un contrôle qualité qui devrait être systématiquement fait ; (mais pas vraiment réalisé en pratique...).
- La définition de la basse dose dépend de la génération du scanner. En pratique, on peut considérer que le seuil est celui de l'étude NLST.
- La question de la mise en place d'une deuxième lecture, au vu d'études montrant une certaine variabilité inter-observateurs se pose ; il existe des travaux sur les performances de logiciels d'aide à la lecture CAD (*computer aided diagnosis*).
- Il faudrait utiliser la même machine à la même dosimétrie. Les protocoles doivent être reproductibles pour la dose, quel que soit le poids de la personne. La question de l'optimisation de la dose se pose toujours.

#### Dépistage des CBP par scanner thoracique faible dose

- Les nodules de plus de 1 cm peuvent être ponctionnés. En revanche en dessous de 10 mm (0 – 5 mm et 5 – 10 mm), il y a une difficulté d'accessibilité qui peut engendrer une répétition d'actes ; la thoracotomie exploratoire du fait de la localisation est mobilisée plutôt que la bronchoscopie (non adaptée en cas de localisations périphériques).
- Les chirurgiens du groupe d'experts ont insisté sur la nécessité d'un abord chirurgical minimalement invasif et de la vidéo-chirurgie.
- Dans certaines séries, la survie à 10 ans des CBP de stade 1 non diagnostiqués par dépistage a été estimée à 65 %.
- La question du sur-diagnostic a fait l'objet de publications.
- Un critère important pour réduire le nombre de faux positifs est la croissance à 3 mois du nodule.
- Il existe des données médico-économiques associées à l'étude NLST. Cependant, elles ont été recueillies dans un contexte d'organisation et de prise en charge financière des soins très différent du contexte français.
- Si l'efficacité du dépistage a été bien étudiée dans des populations fortement exposées au tabac, l'absence de symptômes questionne néanmoins.

#### Place du dépistage par rapport aux interventions d'arrêt du tabac

- Il est souligné que la prévention primaire (arrêt du tabac) et la prévention secondaire (dépistage CBP) ne devraient pas être opposées même si le dépistage peut avoir un impact sur l'arrêt du tabac.
- Des difficultés sur l'acceptabilité du dépistage du CBP au niveau social sont évoquées.

#### Autres points évoqués

- Au vu d'une enquête réalisée en Région Rhône-Alpes, les pneumologues et les médecins généralistes ne semblent pas très bien informés sur le dépistage du CBP.
- Il est confirmé que le dosage des micro-ARN n'est pour l'instant réalisé que dans le cadre d'études de recherche.
- De nombreux nouveaux traitements prometteurs d'immunothérapie anti-tumorale pour le CBP sont en cours de développement clinique dont 3 en phase 3.

## Annexe 3 Synthèse des enquêtes en population adulte sur la prévalence du tabagisme actif et sur le niveau de consommation du tabac en France – comparaison internationale

De nombreuses enquêtes en population générale cherchent à appréhender la prévalence du tabagisme actif et les niveaux de consommation du tabac, à partir des déclarations de personnes interrogées sur leur consommation de tabac, en France et dans d'autres pays.

Dans le cadre de ce rapport, une recherche documentaire des enquêtes publiées (à février 2015) explorant les comportements de santé ou l'usage de substances psychoactives conduites en France dans les cinq dernières années auprès d'échantillons représentatifs de la population adulte a été réalisée afin d'estimer la part de la population se déclarant consommatrice de tabac en France et d'évaluer s'il est possible de quantifier la population des adultes la plus fortement exposés au tabac en France en 2014. Les enquêtes du même type conduites dans d'autres pays européens (Pays-Bas, Royaume Uni, Allemagne, Italie) ainsi qu'aux États-Unis, au Canada et en Australie, ont également été recherchées.

### 1. Prévalence du tabagisme en France

Six enquêtes déclaratives menées de façon récurrente auprès d'adultes en France ont été identifiées par la recherche documentaire (cf. tableau 5).

Les enquêtes suivantes ont été exclues :

- le volet France de *l'International Tobacco Control Policy Evaluation Project* qui a plus spécifiquement exploré l'usage du tabac dans les lieux publics ;
- le Baromètre Cancer 2010 sur la perception des risques sur « tabac et cancer » ;
- l'enquête EROPP 2013 sur la perception et les opinions des Français sur les drogues ;
- l'enquête *Attitudes of European towards tobacco* d'effectifs limités (N=1000).

En France, les données publiées les plus récentes sont issues de deux sources principales :

- l'Enquête sur la Santé et la Protection Sociale 2012, qui a fait l'objet d'un rapport ([118](#)). Des réflexions sont en cours sur la poursuite de cette enquête.
- le Baromètre Santé 2014, enquête récurrente, avec des résultats publiés en janvier 2015 ([23](#)).

#### ► Baromètre Santé 2014

*Méthode* : initiés en 1992, les Baromètres santé sont des enquêtes de surveillance épidémiologique permettant de suivre les principaux comportements<sup>24</sup>, attitudes et perceptions liés aux prises de risques, dont le tabagisme, et à l'état de santé de la population résidant en France métropolitaine.

Le Baromètre Santé 2014 réalisé sur un échantillon de 15 635 individus, âgés de 15 à 75 ans a fait un point sur l'évolution de la prévalence du tabagisme en France métropolitaine par rapport à 2010, et 2005. Par sa grande taille d'échantillon et sa vocation de représentativité, cette enquête permet d'étudier les évolutions sur l'ensemble de la population ainsi que sur des tranches d'âge ou pour des segments de population particuliers. Les résultats ont été publiés en janvier 2015<sup>25</sup> ([23](#)). Les principaux résultats sur la prévalence du tabagisme et le niveau de consommation du tabac sont rappelés ci-dessous.

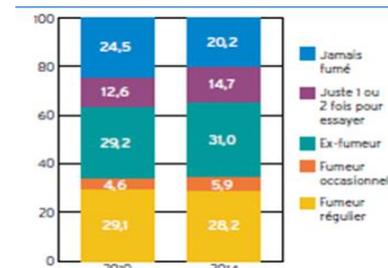
---

<sup>24</sup> Tabagisme, alcoolisation et consommation d'autres drogues, pratiques vaccinales, comportement sexuel, dépistage des cancers, pratique d'une activité physique, nutrition, qualité de vie, sommeil, accidents, douleur, consommation de soins, santé mentale...

<sup>25</sup> Avec une publication ultérieure sur la cigarette électronique.

*Principaux résultats : évolution de la prévalence du tabagisme par sexe et par âge (15-75 ans)*

Près de 4 individus sur 5 (79,8 %) ont déclaré avoir expérimenté l'usage du tabac. Un tiers sont des fumeurs actuels<sup>26</sup> (34,1 %), 28,2 % des fumeurs quotidiens<sup>27</sup>. Environ un tiers (31 %) sont des ex-fumeurs<sup>28</sup>.



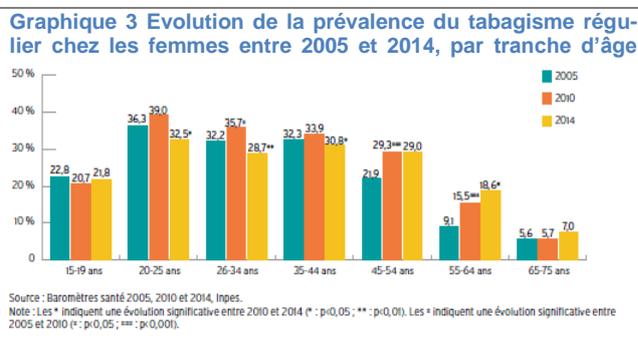
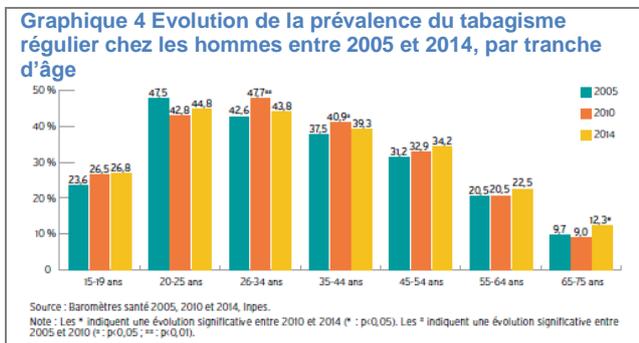
Graphique 3 : évolution du statut tabagique entre 2010 et 2014 (en %)

Parmi les 15-75 ans, la tendance apparaît stable entre 2010 et 2014, après la hausse de la prévalence du tabagisme actuel observée entre 2005 (31,4 %) et 2010 (33,7 %). La proportion de fumeurs réguliers est en légère baisse entre 2010 (29,1 %) et 2014 (28,2 % ; p=0,01), alors que celle d'ex-fumeurs est en hausse (29,2 % à 31 % ; p<0,01). La proportion d'individus n'ayant jamais fumé est en baisse sur la période (p<0,001).

Chez les hommes, la prévalence du tabagisme régulier s'avère stable (32,4 % en 2010, 32,3 % en 2014), alors qu'elle apparaît en baisse chez les femmes (26 % à 24,3 % ; p<0,01). La proportion d'ex-fumeurs est en hausse uniquement chez les femmes, 25,7 % à 28,8 % (p<0,01).

L'analyse par tranche d'âge indique, parmi les hommes, une augmentation significative de la prévalence du tabagisme régulier entre 2010 et 2014, pour la tranche d'âge 65-75 ans (p<0,05) (cf.fig.4). Parmi les femmes, la prévalence du tabagisme régulier est en baisse significative chez les 20-44 ans et en hausse dans la classe des 55-64 ans (cf. fig.3) prolongeant la tendance déjà observée en 2010 sur les femmes de 45 à 64 ans.

Pour rappel et selon les auteurs de l'analyse du Baromètre 2010 (119), cette hausse résulte probablement avant tout d'un effet génération : elle correspond au fait qu'un nombre important de femmes de ces générations, qui se distinguent particulièrement de la génération précédente en termes de tabagisme (plus de 60 % des femmes nées entre 1936 et 1945 n'ont jamais fumé contre 50 % de celles nées entre 1946 et 1955), n'ont pas arrêté de fumer. Par ailleurs, la tranche d'âge 45-64 ans pourrait être une période de fragilité plus importante pour les femmes que pour les hommes, cette hypothèse impliquant des freins à l'arrêt du tabac plus importants que pour les hommes, même si les données du Baromètre ne permettent pas d'explorer cette piste (119).



Source : Guignard et al. (23)

Le nombre moyen de cigarettes fumées<sup>29</sup> quotidiennement par les fumeurs réguliers est resté stable par rapport à 2010, de 13,5 cigarettes par jour (14,6 pour les hommes et 12,0 pour les femmes). La part de ceux fumant moins de 5 cigarettes par jour est cependant en baisse (19,2 % à 17,4 % ; p<0,05), ainsi que celle de ceux fumant plus de 15 cigarettes par jour (31,7 % à 30,5 % ; p=0,05).

**Inégalités sociales en matière de tabagisme** : les ouvriers restent les plus nombreux à fumer quotidiennement (37,8 %), à un niveau équivalent à celui observé en 2010. La prévalence du tabagisme régulier est en baisse chez les employés (31,1 % à 29,2 % ; p<0,05), catégorie majoritairement féminine. Elle est stable chez les artisans, commerçants et chefs d'entreprise (27,9 % en 2014), chez les professions intermédiaires (23,1 %) et chez les cadres et professions intellectuelles supérieures (18,9 %). Les agriculteurs exploitants

26 Individus déclarant fumer du tabac, ne serait-ce que de temps en temps.

27 Fumeurs déclarant fumer tous les jours ou un nombre de cigarettes fumées par jour.

28 Individus déclarant ne pas fumer, mais avoir déjà fumé occasionnellement au cours de leur vie.

29 Ou équivalent : équivalence suivante : 1 cigare = 1 cigarillo = 2 cigarettes et 1 pipe = 5 cigarettes.

sont la seule catégorie pour laquelle la proportion de fumeurs réguliers a augmenté entre 2010 (12,2 %) et 2014 (20,6 % ;  $p < 0,05$ )<sup>30</sup>.

**Autres facteurs** : à titre complémentaire, le Baromètre 2010 avait exploré les facteurs relatifs à des événements de vie marquants : le fait d'avoir subi des violences sexuelles au cours de la vie et, dans une moindre mesure, d'autres types de violences dans les douze derniers mois, étaient associés au tabagisme régulier. Un état de détresse psychologique au sens du Mental Health-5 est également lié à une plus grande propension à fumer. Ces résultats ont été observés aussi bien chez les hommes que chez les femmes (119).

Parmi d'autres éléments explorés dans l'enquête Baromètre Santé 2014 figure l'étude de la prévalence d'usage de la cigarette électronique (ou e-cigarette) dont les auteurs de l'analyse présentent les principaux résultats rappelés ci-dessous (23).

Un quart des personnes âgées de 15 à 75 ans (25,7 %) déclare avoir déjà essayé la cigarette électronique, et presque six fumeurs sur dix (57,8 %). La cigarette électronique a par ailleurs été expérimentée par 5,6 % des individus n'ayant jamais fumé. L'usage actuel de la cigarette électronique concerne 6,0 % de l'ensemble de la population. Parmi les usagers actuels d'e-cigarette (ou « vapoteurs »), 57,3 % l'utilisent tous les jours, 30,0 % de manière hebdomadaire et 12,7 % moins souvent. Sur l'ensemble des 15-75 ans, la proportion de « vapoteurs » quotidiens est de 2,9 %.

Les trois quarts des « vapoteurs » sont des fumeurs réguliers de tabac, 8,4 % des fumeurs occasionnels, 15,0 % des ex-fumeurs et 1,9 % des individus n'ayant jamais fumé. Ces proportions sont respectivement de 65,3 %, 10,3 %, 23,1 % et 1,2 % parmi les « vapoteurs » quotidiens.

Au final, sur l'ensemble de la population des 15-75 ans, les ex-fumeurs qui utilisent la cigarette électronique sont 0,9 % et 0,1 % « vapotent » sans avoir jamais fumé.

Il reste difficile de se prononcer sur l'impact de la cigarette électronique sur le comportement tabagique.

Une autre publication fera le point spécifiquement sur les caractéristiques d'usage et l'impact de la cigarette électronique sur le tabagisme, que ce soit sur l'arrêt du tabac ou l'initiation. L'analyse des enquêtes Escapad et Espad menées en 2014 et 2015 par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) auprès des jeunes de 15 à 17 ans viendra compléter les résultats concernant le rôle de l'e-cigarette dans une éventuelle entrée dans le tabagisme qui, d'après ces premiers éléments, semble marginal à l'échelle de la population.

### ► Enquête sur la Santé et la Protection Sociale 2012 - ESPS (IRDES)

**Méthode** : l'Enquête<sup>31</sup> sur la Santé et la Protection sociale (ESPS) réalisée par l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) permet d'observer, tous les deux ans, différents indicateurs (état de santé, comportement et facteurs de risque, dont le tabagisme). Les données publiées les plus récentes ont été recueillies en 2012 auprès de plus de 12 900 bénéficiaires de l'assurance maladie, âgés de 15 ans et plus. Cette enquête rapporte des taux de personnes de 15 ans ou plus fumant au quotidien ou de façon occasionnelle, selon l'âge (15-39 ans, 40-64 ans, 65 ans et plus), le sexe, et les caractéristiques socio démographiques. Le rapport ne présente pas de données par tranche d'âge selon le sexe.

**Principaux résultats** : le taux de fumeurs quotidiens était de 24,1 % en 2012 (23,3 % chez les 15 ans et plus en 2010) ; celui des fumeurs occasionnels, de 2,9 % en 2012 (5,2 % en 2010).

La part des individus s'étant déclarés fumeurs au quotidien était de 32,6 % des personnes de 15 à 39 ans, 28,1 % des 40 à 64 ans, et 7,1 % des 65 ans et plus. 28,7 % étaient des hommes et 20,2 % des femmes.

La part des individus s'étant déclarés fumeurs occasionnels étaient de 4,9 % des personnes de 15 à 39 ans, 2,7 % des 40 à 64 ans, et 0,8 % des 65 ans et plus. 3,1 % des hommes et 2,8 % des femmes se sont déclarés fumeurs occasionnels.

Les taux de fumeurs au quotidien étaient plus élevés dans les sous-populations étudiées ci-dessous que dans l'ensemble de la population<sup>32</sup> : chômeurs (1,60), professions de la personne de référence du ménage « employés de commerce » (1,28), absence de diplôme (1,32), catégorie de revenu la plus basse (1,33), famille monoparentale (1,42), bénéficiaire de la CMU-C (1,59).

30 La profession du chef de famille n'étant pas demandée avant 2010, la comparaison avec les années antérieures n'est pas possible. Chez les agriculteurs, les prévalences sont à considérer comme des ordres de grandeurs (511 interrogés en 2010, 278 en 2014).

31 Tous les bénéficiaires de l'Assurance maladie appartenant à l'échantillon ESPS, ainsi que les membres de leurs ménages, sont sollicités tous les quatre ans. En 2010, l'Epas, qui faisait jusqu'alors office de base de sondage pour l'enquête ESPS, a été remplacé par l'Échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) et le panel totalement renouvelé. L'ESPS 2012 a ainsi été réalisée sur la seconde moitié de l'échantillon constituant ce nouveau panel qui sera comme le précédent sollicité tous les quatre ans.

32 Valeur d'indice à structure par âge et sexe comparable les plus élevés par catégorie étudiée.

## 2. Prévalence du tabagisme – comparaison internationale

Des enquêtes récentes<sup>33</sup> ont également été identifiées pour le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie, ainsi que pour les États-Unis, le Canada et l'Australie. Si ces enquêtes fournissent des éléments d'éclairage sur les niveaux de consommation du tabac, elles doivent cependant être interprétées avec précaution compte tenu de la diversité de leur méthode (périodes, échantillonnage, traitement de l'information, caractérisation du tabagisme actif (actuel, régulier, quotidien...). Les politiques de lutte contre le tabagisme mises en œuvre dans ces pays sont également différentes.

En Europe, l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction centralise les données d'enquêtes les plus récentes<sup>34</sup> sur l'usage des produits addictifs, dont le tabac. Les résultats concernant la prévalence de l'usage du tabac sont présentés ci-dessous, pour la population adulte (15-64 ans) et pour la classe d'âge des 55-64 ans. Le tableau 4 présente les résultats des dernières enquêtes disponibles et transmises par chaque pays.

**Tableau 3 : prévalences du tabagisme en population adulte (15-64 ans)**

	Allemagne	Italie <sup>35</sup>	Pays-Bas	Royaume-Uni <sup>36</sup>
Population adulte 15-64 ans				
Année	2012	2012	2009	2012
Taille échantillon	9 084	18 898	5 769	21 501
Hommes	37,5	32,7	np	Np
Femmes	29	24,3	np	Np
<b>Total</b>	<b>33,3</b>	<b>28,1</b>	<b>np</b>	<b>Np</b>
Population adulte 55 - 64 ans				
Année	2012	2012	2009	2012
Taille échantillon	1984	np	np	2610
Hommes	30,3	np	np	np
Femmes	23,8	np	np	np
Total	27	np	np	np

Source: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction;  
<http://www.emcdda.europa.eu/data/2014#>; consulté le 03/03/2015 ; np = non précisé

Pour le Royaume-Uni, des données plus récentes ont été publiées<sup>37</sup>, estimant la prévalence du tabagisme chez les adultes de 18 ans et plus à 18,7 % de la population en 2013. Elle était dans la classe des 50-64 ans de 19,5 % chez les hommes et de 16,7 % chez les femmes, et chez les plus de 65 ans, de 10,3 % chez les hommes et de 9,4 % chez les femmes.

Aux États-Unis, selon le *Report of the Surgeon General, 2014*, d'importantes enquêtes nationales documentent le déclin de la consommation de cigarettes, l'hétérogénéité actuelle de l'utilisation de la cigarette dans les sous-groupes de la population et l'évolution des modes d'utilisation des produits du tabac. Les données examinées appuient les conclusions suivantes:

- aux États-Unis, la prévalence de tabagisme actuel chez les adultes a diminué de 42 % en 1965 à 18 % en 2012.
- La prévalence de tabagisme actuel chez les hommes a diminué en premier (entre 1965 et 1990), puis chez les femmes (depuis les années 1980). Toutefois, la baisse de la prévalence du tabagisme chez les adultes (18 ans et plus) a ralenti récemment.
- Il perdure de très grandes disparités dans l'usage du tabac entre les groupes d'origines ethniques diverses et entre les groupes définis par le niveau d'éducation, le statut socio-économique, et la région.
- Aux États-Unis, il y a maintenant plus d'anciens fumeurs que de fumeurs actuels. Plus de la moitié de tous les fumeurs ont cessé de fumer.
- Le taux d'abandon du tabac dans les dernières cohortes de naissance a augmenté, et l'intérêt pour cesser de fumer est élevé dans tous les segments de la société.

33 En l'absence de source identifiée unique et récente.

34 Pour les méthodes de chaque étude présentée dans le tableau, voir le tableau GPS-151, [www.emcdda.europa.eu/data/2014#](http://www.emcdda.europa.eu/data/2014#)

35 L'enquête la plus récente sur la population générale signalée par l'Italie affiche une grande variation dans les résultats par rapport aux enquêtes précédentes qui peuvent refléter des différences méthodologiques. Les données sont fournies à titre indicatif, mais doivent être interprétées avec prudence étant donné le manque de comparabilité entre les enquêtes.

36 Royaume-Uni : Angleterre et Pays de Galles.

37 <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/causes/tobacco-statistics/> consulté le 20/02/2015

- Les modes de consommation du tabac sont en train de changer, avec une utilisation plus intermittente de cigarettes et une augmentation de l'utilisation d'autres produits.

Au Canada, selon le *Canadian Tobacco Use Monitoring Survey*, 16 % de la population adulte a déclaré fumer en 2012 (au quotidien ou non), les taux étant passés sous la barre des 20 % depuis 2005. Il y avait plus d'ex-fumeurs – personnes ne fumant pas mais ayant fumé plus de 100 cigarettes dans leur vie (28 %) que de fumeurs actuels (16 %) <sup>38</sup>.

En Australie, les fumeurs quotidiens de 18 ans et plus représentaient 13,3 % de la population en 2013 selon la *National Drug Strategy Household Survey*, avec des taux de tabagisme ayant presque diminué de moitié de 1993 à 2013, de 26,1 % à 13,3 % <sup>39</sup>.

### Synthèse et points clés

Des enquêtes en population générale (âgée de 15 ans ou 18 ans et plus) cherchent à estimer la prévalence du tabagisme et les niveaux de consommation du tabac à partir des déclarations de personnes interrogées sur leur consommation de tabac, en France et dans d'autres pays.

En France, selon les données du Baromètre Santé 2014, la prévalence du tabagisme <sup>40</sup> a été estimée à 34,1 %, stable par rapport à 2010. Le tabagisme régulier <sup>41</sup> a été estimé à 28,2 %. Environ un tiers (31 %) étaient des ex-fumeurs <sup>42</sup>. Selon cette enquête, chez les hommes, la prévalence du tabagisme régulier en 2014 était de 32,3 %, stable par rapport à 2010, alors qu'elle a diminué chez les femmes (26 % à 24,3 % ;  $p < 0,01$ ). Le nombre moyen de cigarettes fumées <sup>43</sup> quotidiennement par les fumeurs réguliers a été de 13,5 cigarettes par jour (14,6 pour les hommes et 12,0 pour les femmes) stable par rapport à 2010. La part de ceux fumant plus de 15 cigarettes par jour était de 30,5 % (en légère baisse par rapport à 2010, 31,7 % ;  $p = 0,05$ ).

Les associations précédemment observées entre la prévalence du tabagisme régulier et le niveau de diplôme, l'activité, le niveau de revenu se maintiennent, avec des prévalences plus élevées pour les groupes les moins favorisés.

En appliquant les données de prévalence du tabagisme régulier (parmi les 15-75 ans et par sexe) issues du Baromètre 2014 à la population INSEE au 01/01/2015, la population tabagique en France métropolitaine a pu être estimée à 13,1 millions de fumeurs réguliers (7,4 millions d'hommes et 5,7 millions de femmes), dont 2,25 millions pour la classe d'âge 55-74 ans (1,25 millions d'hommes et 1 million de femmes).

La consommation réelle de tabac est un phénomène complexe à mesurer. Les enquêtes en population générale conduites de façon régulière documentent la prévalence tabagique et son évolution, en mesurant la fréquence quotidienne de consommation de tabac auto-déclarée. Cependant, ces travaux ne permettent pas d'estimer avec précision l'importance de la population tabagique selon l'intensité du tabagisme.

Par ailleurs, il reste difficile de se prononcer sur l'impact de la cigarette électronique sur le comportement tabagique en France. Des travaux sur le sujet sont en cours.

Dans d'autres pays, États-Unis ou Royaume-Uni par exemple, les taux de tabagisme rapportés indiquent des niveaux différents de tabagisme actif, généralement moins élevés que ceux observés en France métropolitaine en 2014. Cette situation contribue à la difficulté de transposer des stratégies de dépistage de maladies associées au tabac d'un pays à l'autre.

38 [http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc\\_2012-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc_2012-eng.php)

39 <http://www.health.gov.au/tobacco> - annexe consultée le 20/02/2015.

40 Individus déclarant fumer du tabac, ne serait-ce que de temps en temps.

41 Fumeurs déclarant fumer tous les jours ou un nombre de cigarettes fumées par jour.

42 Individus déclarant ne pas fumer, mais avoir déjà fumé occasionnellement au cours de leur vie.

43 Ou équivalent ; équivalence suivante : 1 cigare = 1 cigarillo = 2 cigarettes et 1 pipe = 5 cigarettes.

Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France

Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées

Tableau 4 : Enquêtes documentant la prévalence du tabagisme en France (2012-2014)

Organismes/ Enquêtes	Champ principal de l'enquête	Type	Lieu/ Age/ Taille	Période recueil	Fumeurs : définitions
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) Baromètre Santé 2014 (123)	Indicateurs de surveillance épidémiologique en population générale, dont pour le tabac : prévalence du tabagisme évol/2010; par sexe, par tranche d'âge,	sondage aléatoire (ménage puis individu) ; système CATI*	France métropolitaine, 15 à 75 ans 15 635  Taux de participation 56,6 %	Déc. 2013- mai 2014	Fumeur actuel : personne déclarant fumer du tabac, ne serait-ce que de temps en temps. Fumeur régulier ou quotidien : personne déclarant fumer tous les jours ou déclarant un nombre de cigarettes fumées par jour Ex-fumeur : individus déclarant ne pas fumer, mais avoir déjà fumé occasionnellement au cours de la vie.
Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé (IRDES) Enquête sur la santé et la protection sociale 2012 (ESPS) (118)	Liens entre l'état de santé, l'accès aux services de santé, l'accès à l'assurance santé publique et privée et les caractéristiques individuelles dont statut socio-économique. Comportement et facteurs de risque dont tabac.	sondage en population générale ; CATI/CAPI* biennale	France métropolitaine, bénéficiaires AM (CNAMTS, RSI, MSA, autres), ménages et membre des ménages) ; 15 ans et plus 12 988	2012	Fumeurs (quotidiens ou occasionnels) selon différents critères sociaux démographiques (sexe, classe d'âge, etc.).
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES ; INCa) Baromètre Cancer 2010 (119)	Connaissances, attitudes, comportement et perception des cancers et des facteurs de risques Tabac et cancer : pratiques tabagiques, attitudes et perception des risques (enquête 2015 en cours)	par tirage aléatoire, équipées tél. fixe ou mobile et parlant le français	France métropolitaine. personnes résidentes en France en ménages ordinaires, 15 à 85 ans 3 727	avril-août 2010	SO
International Tobacco Control (ITC) International Tobacco Control Policy Evaluation Project Volet France 2012 (120)	Évaluation des politiques publiques de lutte antitabac pour plus de 20 pays, dont la France, dans le cadre de la convention cadre de l'OMS pour la lutte antitabac (CCAT)	par tirage aléatoire; 1 <sup>ère</sup> déb. 2007 ; 2 <sup>ème</sup> fin 2008 ; 3 <sup>ème</sup> fin 2012	Différents pays dont France métropolitaine, adultes (≥18 ans) ; 2 204	déc-12	Évolution de la prévalence de l'usage du tabac dans les lieux publics ; part des fumeurs (plus de 100 cig. dans leur vie et fumant au moins une fois/mois) et non-fumeurs.
European Commission** Special Euro barometers 385 Attitudes of Europeans towards tobacco (121)	Cartographie de la consommation de produits courant du tabac (cigarettes, cigares, pipes), dont prévalence du tabagisme, achats, motivations à débiter, à arrêter ; compréhension des motivations et attitudes liées au comportement des fumeurs, identification des mesures visant à réduire le nombre européens qui fument	Sondage En population générale f/f – CAPI*	27 États de l'Union européenne ; 15 ans et plus 26 751 France 1059	Fév.-mars 2012	Fumeurs actuels, ex-fumeurs, n'ayant jamais fumé (sexe, âge dont 55+, nbre années depuis fin d'étude, « occupation », difficultés à payer ses factures, position auto évaluée sur échelle sociale).
Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les psychotropes (tabac, alcool, cannabis, cocaïne, héroïne) (EROPP 2013) (122)	Opinions et perceptions sur tabac, alcool, cannabis, cocaïne, héroïne, usagers et politiques publiques. Connaissances, préoccupations, dangerosité perçue, représentations, appréciation sur les principales politiques publiques.	Sondage aléatoire (ménage puis individu) ITAO/CATI* Enquête par téléphone en population générale (4 <sup>ème</sup> exercice)	15 à 75 ans 2 500* Taux d'interviews acceptés : 15,3 %	Oct. 2012	SO

CATI/CAPI de collecte assistée par téléphone et informatique. \*\* Directorate-General of communication, « Research and speech writing ».

## Annexe 4 Résumé des recommandations internationales sur le dépistage du CBP par « LDCT » 2012-2014

Pays Organisme Date : Référence	Résumé
<p><u>États-Unis</u> American Lung Association (ALA) Avril 2012 (123)</p>	<p>L'ALA a formulé en 2012 des recommandations provisoires pour les patients et les médecins en faveur du dépistage du CBP dans une population similaire à celle de l'étude NLST, tout en reconnaissant que le dépistage était associé à des avantages et des risques, NLST ne pouvant répondre à la question des avantages et de la sécurité du dépistage en population générale. Des incertitudes majeures étaient mentionnées : manque d'information sur les caractéristiques de maladie pulmonaire des participants de NLST, rendement du dépistage et taux de complications selon l'état de la fonction respiratoire, qualité des images, évaluation des résultats positifs, identification des fumeurs à haut risque de ce cancer, ratio coût-efficacité, impact du dépistage sur la qualité de vie, risques liés à l'irradiation.</p>
<p><u>États-Unis</u> American Association for Thoracic Surgery (AATS) Juillet 2012 ; (124)</p>	<p>L'AATS a préconisé en 2012, pour les États-Unis et le Canada, un dépistage annuel du CBP par « low-computer tomography scans », pour les grands fumeurs et ex-fumeurs fortement exposés (≥30 paquets-années), âgés de 55 à 79 ans, et dès 50 ans si l'exposition au tabac était estimée à ≥20 paquets-années et qu'il existait un risque cumulé supplémentaire de développer un CBP de 5 % et plus dans les 5 années ultérieures. Le dépistage du CBP nécessite la participation d'une équipe médicale qualifiée dans plusieurs spécialités (...)</p>
<p><u>États-Unis</u> American Cancer Society (ACS) Mars 2013 (125)</p>	<p>L'ACS a préconisé en 2013 un dépistage du cancer du poumon par « LDCT », selon les critères d'éligibilité de NLST (55-74 ans, sans symptôme ou signe de CBP, statut tabagique similaire à NLST et avec les critères d'exclusion pour les comorbidités limitant la durée de vie, le port d'implants ou de dispositifs métalliques, la supplémentation d'oxygène à domicile), sous condition de réalisation dans un programme structuré et d'un accès à une équipe pluridisciplinaire compétente pour l'évaluation, le diagnostic, la prise en charge des anomalies et le traitement des lésions pulmonaires. Les auteurs indiquaient parmi les questions non résolues : l'âge de début et de fin de dépistage, l'existence d'une synergie ou non entre âge de début, durée et intensité du tabagisme et âge au dépistage, l'intervalle optimal de dépistage, les caractéristiques de performance du dépistage.</p>
<p><u>États-Unis</u> American College of Chest Physician (ACCP) mars 2013 (126)</p>	<p>L'ACCP conclut en mars 2013 que le dépistage du CBP est une interaction complexe entre la sélection (population avec un risque suffisant et peu de comorbidités), la valeur du test de dépistage, l'intervalle entre les tests, la disponibilité d'un traitement efficace, le risque de complications ou d'effets négatifs à la suite du dépistage et le degré d'observance des individus dépistés aux recommandations de dépistage et de traitement. Le dépistage par « LDCT » des individus appropriés dans le cadre d'un processus structuré est associé à une réduction significative du nombre de décès dans la population dépistée (NLST). Etant donné les interactions complexes de facteurs intrinsèques au dépistage, il y a encore beaucoup de questions sur la façon de mettre en œuvre le dépistage à une plus large échelle.</p>
<p><u>Ontario, Canada</u> Cancer Care Ontario Program avril 2013 (127)</p>	<p>Le <i>Cancer Care Ontario Program</i> s'est prononcé en avril 2013 en faveur du dépistage du cancer du poumon par « LDCT » pour les personnes à risque élevé correspondant aux critères d'inclusion de l'étude NLST (âgées de 55-74 ans, avec forte exposition au tabac (30 PA), fumeurs ou ex-fumeurs (arrêt dans les 15 années précédentes)). L'importance majeure d'une organisation du dépistage et les risques d'un dépistage opportuniste (exposition à des doses élevées d'irradiation, procédures invasives pour lésions bénignes) sont soulignés. La définition d'un test positif (taille de nodule ≥5 mm au lieu de 4 mm dans NLST) et le choix d'un intervalle de dépistage tous les 2 ans après 3 dépistages annuels négatifs visant à diminuer le taux de faux positifs et l'exposition aux radiations sont retenus.</p>
<p><u>Australie</u> Lung Cancer Screening Working Party of the Statewide Cancer Clinical Network septembre 2013 (128)</p>	<p>Le <i>Lung Cancer Screening Working Party of the Statewide Cancer Clinical Network</i> a indiqué, en septembre 2013, que « le dépistage du CBP en population n'était pas recommandé comme politique de santé publique et n'était pas indiqué au plan clinique ». Il était recommandé « d'autres recherches pour déterminer les coûts, les risques, les bénéfices et les stratégies potentielles de mise en œuvre de ce dépistage ».</p>

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées – Référence

<p><u>États-Unis</u> National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (version 1.2014) Décembre 2013. (129)</p>	<p>Le <i>NCCN</i> a recommandé en juin 2013 le dépistage du CBP par <i>LDCT</i>, sur le fondement des résultats de <i>NLST</i>, pour une population plus large que celle de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- grands fumeurs ou ex-grands fumeurs, exposés à <math>\geq 30</math> PA, ayant cessé de fumer depuis moins de 15 ans ou</li> <li>- dès 50 ans et exposés à <math>\geq 20</math> PA et porteurs d'un facteur de risque supplémentaire (autre que le tabagisme passif) : exposition documentée au radon, expositions professionnelles (agents carcinogènes ciblant les poumons : silice, cadmium, amiante, arsenic, béryllium, chrome, fumées de diesel, nickel, fumée de charbon, suie).</li> </ul> <p>En revanche, le dépistage n'est pas recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour les personnes à risque modéré, de 50 ans et plus, avec une exposition au tabac <math>\geq 20</math> PA mais sans facteur de risque supplémentaire ;</li> <li>- pour les personnes à faible risque, de moins de 50 ans, &lt; 20 PA d'exposition au tabac.</li> </ul> <p>Plusieurs risques associés à ce dépistage sont abordés : détection inutile de tumeurs agressives ou de tumeurs indolentes ; anxiété par rapport aux résultats ; complications physiques du suivi diagnostique ; résultats faux positifs ; résultats faux négatifs ; examens et procédures inutiles ; exposition aux radiations ; coûts ; détection fortuite d'autres lésions (dont infections, calcifications artérielles coronariennes, BPCO, lésions au niveau rénal, surrénales, hépatique). L'importance d'une réalisation par des équipes multidisciplinaires, dédiées et expérimentées, est soulignée.</p>
<p><u>États-Unis</u> US Preventive Services Task Force (USPSTF) Décembre 2013 (130)</p>	<p>L'<i>USPSTF</i> a énoncé en décembre 2013 des recommandations pour la population américaine : dépistage annuel du CBP par « <i>low dose computed tomography</i> » chez les adultes asymptomatiques âgés de 55 à 80 ans avec des antécédents de tabagisme de 30 paquets-années ou plus, fumeurs ou ayant arrêté de fumer dans les 15 dernières années. Le dépistage doit être arrêté dès qu'une personne n'a pas fumé pendant 15 ans ou développe un problème de santé qui limite considérablement l'espérance de vie ou la capacité ou la volonté d'avoir une chirurgie curative du poumon (grade B<sup>44</sup>).</p>
<p><u>Suisse</u> Expert Panel of the Swiss University Hospital Janvier 2014 (131)</p>	<p>L'<i>Expert Panel of the Swiss University Hospital</i> a conclu en janvier 2014 que (...) malgré le bénéfice d'une détection précoce du CBP et la prévention des décès associés à la tumeur, le dépistage par « <i>LDCT</i> » peut provoquer des effets négatifs, par exemple des biopsies inutiles, l'exposition aux rayonnements, une tension psychologique. Avant que le dépistage du CBP puisse être largement mis en œuvre dans la pratique clinique, ces questions doivent être traitées de façon appropriée. Par conséquent, en l'état actuel des connaissances, le dépistage du CBP en Suisse devrait exclusivement « être effectué dans le cadre d'une étude observationnelle organisée par des professionnels qualifiés, dans des institutions avec des infra structures et une expertise appropriées sur la base de recommandations harmonisées et de procédures standardisées ».</p>
<p><u>Europe</u> European Society For Medical Oncology (ESMO) Mai 2014 (132)</p>	<p>L'<i>ESMO</i> a indiqué dans ses recommandations<sup>45</sup> que le dépistage par « <i>LDCT</i> » réduisait la mortalité associée au cancer broncho-pulmonaire [I,A]. Les conditions d'une mise en œuvre d'un dépistage du CBP à grande échelle n'étaient pas réunies au vu des questions non résolues sur la définition de la population à risque, la période, l'intervalle et la méthode de TDM (en particulier par rapport à l'évaluation 2D 3D), la façon de gérer des résultats faux-positifs, et le rapport coût-efficacité par rapport à l'arrêt du tabac.</p> <p>Le dépistage par TDM peut être effectué en dehors d'un essai clinique à condition qu'il soit proposé dans le cadre d'un programme dédié, avec un contrôle de qualité, dans un centre ayant de l'expérience dans le dépistage par TDM, un grand volume d'activité en oncologie thoracique, et une prise en charge multidisciplinaire des résultats suspects [I,A]. Les personnes concernées sont les grands fumeurs ou ex-grands fumeurs (<math>\geq 30</math> paquets-années ou <math>\leq 15</math> années depuis l'arrêt du tabac) âgés de 55 ans à 74 ans, bien informés sur les avantages et les risques potentiels du dépistage. Les individus concernés devraient être orientés de façon systématique vers un programme d'arrêt du tabac.</p> <p>Le dépistage par TDM ne devrait pas être proposé sur une base individuelle, mais les patients demandant à être dépistés devraient être orientés vers un programme dédié, comme recommandé ci-dessus [V,B].</p> <p>Les autres méthodes de dépistage, telles que la radiographie de thorax, l'analyse des expectorations ou des bios marqueurs, ne sont pas recommandées pour une utilisation clinique [I,C].</p>
<p><u>Royaume-Uni</u> National Screening Committee (UK NSC) Juillet 2006, inchangé à juillet 2014 (133)</p>	<p>Le <i>NSC</i> ne recommande pas de programme de dépistage de cancer du poumon et indique que le dépistage de ce cancer ne doit pas être proposé, précisant que cette position serait revue après publication des résultats de l'étude <i>NELSON</i> prévue en 2015.</p>

44 Grade B dans le système de l'USPSTF : certitude élevée que le bénéfice net soit modéré... ou... certitude modérée que le bénéfice net soit important ou modéré.

45 Niveaux de données probantes et catégorie de recommandations (adapté de *the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*). Positions non catégorisées considérées comme justifiées dans la pratique clinique standard par les experts de l'ESMO.

### **Références - Rapport du groupe d'experts indépendants**

33. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnie JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008;337:a2390.
34. Salmi LR. *Lecture critique et communication médicale scientifique. 3ème édition. Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique.* Paris: Elsevier Masson; 2012.
35. Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarie E, Milleron B, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007;58(1):50-8.
36. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152(8):505-12, W176-80.
37. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004;126(1):114-21.
38. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47(1):9-15.
39. Pinsky PF, Marcus PM, Kramer BS, Freedman M, Nath H, Kvale P, et al. Diagnostic procedures after a positive spiral computed tomography lung carcinoma screen. *Cancer* 2005;103(1):157-63.
40. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(23):1771-9.
41. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
42. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258(1):243-53.
43. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369(10):920-31.
44. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014;371(19):1793-802.
45. Cagnon CH, Cody DD, McNitt-Gray MF, Seibert JA, Judy PF, Aberle DR. Description and implementation of a quality control program in an imaging-based clinical trial. *Acad Radiol* 2006;13(11):1431-41.
46. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(21):1980-91.
47. Duda C, Mahon I, Chen MH, Snyder B, Barr R, Chiles C, et al. Impact and costs of targeted recruitment of minorities to the National Lung Screening Trial. *Clin Trials* 2011;8(2):214-23.
48. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer* 2014;120(21):3401-9.
49. Gierada DS, Pilgram TK, Ford M, Fagerstrom RM, Church TR, Nath H, et al. Lung cancer: interobserver agreement on interpretation of pulmonary findings at low-dose CT screening. *Radiology* 2008;246(1):265-72.
50. Gierada DS, Garg K, Nath H, Stollo DC, Fagerstrom RM, Ford MB. CT quality assurance in the lung screening study component of the National Lung Screening Trial: implications for multicenter imaging trials. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(2):419-24.
51. Hinshaw LB, Jackson SA, Chen MY. Direct mailing was a successful recruitment strategy for a lung-cancer screening trial. *J Clin Epidemiol* 2007;60(8):853-7.

52. Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology* 2013;268(2):563-71.
53. Kruger R, Flynn MJ, Judy PF, Cagnon CH, Seibert JA. Effective dose assessment for participants in the National Lung Screening Trial undergoing posteroanterior chest radiographic examinations. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(1):142-6.
54. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray MM, Wu X, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(5):1165-9.
55. Marcus PM, Lenz S, Sammons D, Black W, Garg K. Recruitment methods employed in the National Lung Screening Trial. *J Med Screen* 2012;19(2):94-102.
56. Park ER, Ostroff JS, Rakowski W, Gareen IF, Diefenbach MA, Feibelmann S, et al. Risk perceptions among participants undergoing lung cancer screening: baseline results from the National Lung Screening Trial. *Ann Behav Med* 2009;37(3):268-79.
57. Park ER, Gareen IF, Jain A, Ostroff JS, Duan F, Sicks JD, et al. Examining whether lung screening changes risk perceptions: National Lung Screening Trial participants at 1-year follow-up. *Cancer* 2013;119(7):1306-13.
58. Park ER, Streck JM, Gareen IF, Ostroff JS, Hyland KA, Rigotti NA, et al. A qualitative study of lung cancer risk perceptions and smoking beliefs among national lung screening trial participants. *Nicotine Tob Res* 2014;16(2):166-73.
59. Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemagi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):269-74.
60. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer* 2013;119(22):3976-83.
61. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Kazerooni E, Amorosa J. National lung screening trial: variability in nodule detection rates in chest CT studies. *Radiology* 2013;268(3):865-73.
62. Pinsky P, Nath H, Gierada D, Sonavane S, Szabo E. Short and Long-term Lung Cancer Risk Associated with Non-calcified Nodules Observed on Low-Dose CT. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7(12):1179-85.
63. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz EF, Jr., Kramer BS. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. *Ann Intern Med* 2014;161(9):627-33.
64. Singh S, Pinsky P, Fineberg NS, Gierada DS, Garg K, Sun Y, et al. Evaluation of reader variability in the interpretation of follow-up CT scans at lung cancer screening. *Radiology* 2011;259(1):263-70.
65. Singh SP, Gierada DS, Pinsky P, Sanders C, Fineberg N, Sun Y, et al. Reader variability in identifying pulmonary nodules on chest radiographs from the national lung screening trial. *J Thorac Imaging* 2012;27(4):249-54.
66. Tammemagi MC, Berg CD, Riley TL, Cunningham CR, Taylor KL. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(6).
67. Baecke E, de Koning HJ, Otto SJ, van Iersel CA, van Klaveren RJ. Limited contamination in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). *Lung Cancer* 2010;69(1):66-70.
68. Bunge EM, van den Bergh KA, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2008;62(3):385-90.
69. Gietema HA, Wang Y, Xu D, van Klaveren RJ, de Koning H, Scholten E, et al. Pulmonary nodules detected at lung cancer screening: interobserver variability of semiautomated volume measurements. *Radiology* 2006;241(1):251-7.

70. Gietema HA, Schilham AM, van Ginneken B, van Klaveren RJ, Lammers JW, Prokop M. Monitoring of smoking-induced emphysema with CT in a lung cancer screening setting: detection of real increase in extent of emphysema. *Radiology* 2007;244(3):890-7.
71. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(8):848-54.
72. Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42(6):1659-67.
73. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1332-41.
74. Oudkerk M, Heuvelmans MA. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study. *JBR-BTR* 2013;96(3):163-6.
75. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011;11 Spec No A:S79-84.
76. Scholten ET, Horeweg N, de Koning HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M, Mali WP, et al. Computed tomographic characteristics of interval and post screen carcinomas in lung cancer screening. *Eur Radiol* 2014;25(1):81-8.
77. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Bunge EM, Scholten ET, Prokop M, van Iersel CA, et al. Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer* 2008;113(2):396-404.
78. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Informed participation in a randomised controlled trial of computed tomography screening for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;34(3):711-20.
79. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Th Scholten E, Prokop M, de Koning HJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer* 2010;102(1):27-34.
80. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Informed decision making does not affect health-related quality of life in lung cancer screening (NELSON trial). *Eur J Cancer* 2010;46(18):3300-6.
81. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J* 2011;38(1):154-61.
82. van der Aalst CM, van den Bergh KA, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax* 2010;65(7):600-5.
83. van der Aalst CM, van Klaveren RJ, van den Bergh KA, Willemsen MC, de Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *Eur Respir J* 2011;37(6):1466-73.
84. van der Aalst CM, de Koning HJ, van den Bergh KA, Willemsen MC, van Klaveren RJ. The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: a randomised controlled trial. *Lung Cancer* 2012;76(2):204-10.
85. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120(4):868-74.
86. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361(23):2221-9.
87. Van't Westeinde SC, Horeweg N, De Leyn P, Groen HJ, Lammers JW, Weenink C, et al. Complications following lung surgery in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(3):420-9.

88. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006;54(2):177-84.
89. Xu DM, van Klaveren RJ, de Bock GH, Leusveld A, Zhao Y, Wang Y, et al. Limited value of shape, margin and CT density in the discrimination between benign and malignant screen detected solid pulmonary nodules of the NELSON trial. *Eur J Radiol* 2008;68(2):347-52.
90. Xu DM, van der Zaag-Loonen HJ, Oudkerk M, Wang Y, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Smooth or attached solid indeterminate nodules detected at baseline CT screening in the NELSON study: cancer risk during 1 year of follow-up. *Radiology* 2009;250(1):264-72.
91. Xu DM, van Klaveren RJ, de Bock GH, Leusveld AL, Dorrius MD, Zhao Y, et al. Role of baseline nodule density and changes in density and nodule features in the discrimination between benign and malignant solid indeterminate pulmonary nodules. *Eur J Radiol* 2009;70(3):492-8.
92. Zhao Y, de Bock GH, Vliegenthart R, van Klaveren RJ, Wang Y, Bogoni L, et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol* 2012;22(10):2076-84.
93. Zhao YR, Heuvelmans MA, Dorrius MD, van Ooijen PM, Wang Y, de Bock GH, et al. Features of resolving and nonresolving indeterminate pulmonary nodules at follow-up CT: the NELSON study. *Radiology* 2014;270(3):872-9.
94. Aggestrup LM, Hestbech MS, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2012;2(2):e000663.
95. Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009;64(5):388-92.
96. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 2011;66(4):315-9.
97. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Dossing M, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014;69(6):574-9.
98. Hestbech MS, Siersma V, Dirksen A, Pedersen JH, Brodersen J. Participation bias in a randomised trial of screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2011;73(3):325-31.
99. Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH, Green A, Norgard BM. CT-Screening for lung cancer does not increase the use of anxiolytic or antidepressant medication. *BMC Cancer* 2012;12:188.
100. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):608-14.
101. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer* 2014;2015(87):65-72.
102. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Heleno B, Saghir Z, Brodersen J. Healthcare costs in the Danish randomised controlled lung cancer CT-screening trial: A registry study. *Lung Cancer* 2014;83(3):347-55.
103. Saghir Z, Ashraf H, Dirksen A, Brodersen J, Pedersen JH. Contamination during 4 years of annual CT screening in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Lung Cancer* 2011;71(3):323-7.
104. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67(4):296-301.
105. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64(1):34-40.

106. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM, et al. Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol* 2013;8(7):866-75.
107. Mascalchi M, Mazzoni LN, Falchini M, Belli G, Picozzi G, Merlini V, et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. *Br J Radiol* 2012;85(1016):1134-9.
108. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, et al. Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008;59(3):355-63.
109. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(5):445-53.
110. Infante M, Chiesa G, Solomon D, Morengi E, Passera E, Lutman FR, et al. Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography: comparative analysis in the screening and control arm. *J Thorac Oncol* 2011;6(2):327-35.
111. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75.
112. Marchiano A, Calabro E, Civelli E, Di Tolla G, Frigerio LF, Morosi C, et al. Pulmonary nodules: volume repeatability at multidetector CT lung cancer screening. *Radiology* 2009;251(3):919-25.
113. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):308-15.
114. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(9):1475-86.
115. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomised study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: results of the first 3 years of follow-up after randomisation. *J Thorac Oncol* 2015;10(6):890-6.
116. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, Page R, Hansell DM, Field JK. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011;66(4):308-13.
117. McRonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR, Devaraj A, Brain KE, Eisen T, et al. The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7(3):362-71.

## Annexes - rapport du groupe d'experts indépendants

### Annexe 1 – Grille de lecture critique

#### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### NOM DE L'ETUDE

#### Références analysées

Dans les grilles remplies correspondant aux essais analysés (annexe 3 à annexe 12), les références analysées sont numérotées, séquentiellement, séparément pour chaque essai ; les numéros indiqués entre parenthèses après chaque référence correspondent à la numérotation dans la liste complète des références, fournie page 54.

Protocole disponible  Oui  Non .....

#### ▪ Objectif de l'étude

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input type="checkbox"/>						
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

#### ▪ Population de l'étude

- Pays :
- Période :
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) :
- Modalités de recrutement
- Critères d'inclusion
  - Sexe  Homme  Femme  Deux sexes
  - Age :
  - Tabac
    - Critères :
    - Modalités de mesure de la consommation :
  - Autres expositions :
- Critères d'exclusion

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input type="checkbox"/>						
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input type="checkbox"/>						
Modalités pratiques de sélection comparables		<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

#### ▪ Schéma d'étude et randomisation

- Nombre de groupes :  Deux  Plus de deux
- Étude de supériorité  Oui  Non
- Modalités de génération de la séquence de randomisation :
- Transmission de l'allocation :
- Modalités de mise en œuvre :

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input type="checkbox"/>						
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>						
Centre indépendant	10	<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

• **Programme de dépistage évalué : Description de la tomодensitométrie à faible dose**

- Dose :
- Caractéristiques de l'appareil :
- Modalités techniques de réalisation
- Dose reçue / Dose théorique :

- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme...) :

- Évolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non

si oui .....

• **Définition d'un TDM positif**

- Description de la stratégie de confirmation diagnostique
- Description des modalités de traitement
- Description des modalités de prise en charge des faux positifs :
- Évolution de la prise en charge dans le temps ?  Oui  Non

si oui .....

• **Intervention de comparaison**

- Absence d'intervention/prise en charge habituelle en l'absence de dépistage

Autre : .....

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input type="checkbox"/>						
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input type="checkbox"/>						
Intervention de référence adéquate	5	<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation
- Durée de suivi prévue au protocole

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input type="checkbox"/>						
Durée de suivi précisée	14a	<input type="checkbox"/>						
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>						
Modalités de suivi comparables	11a	<input type="checkbox"/>						
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : comment? En insu?)**

- Effets mesurés d'efficacité  mortalité globale  mortalité spécifique
- Autres effets mesurés  incidence  impact sur l'arrêt du tabac  
 autre (préciser)
- Modalités de mesure :
- Techniques d'insu :

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées – grille de lecture critique

- Mesure des effets indésirables :
- Mesure des faux positifs :
- Mesure des faux négatifs :
- Mesure de l'observance :

Mesure de la contamination : <b>Effets attendus et leur mesure</b>	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input type="checkbox"/>						
Effet attendu principal pertinent	6a	<input type="checkbox"/>						
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input type="checkbox"/>						
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input type="checkbox"/>						
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input type="checkbox"/>						
Évaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>						
Mesure adaptée des effets indésirables		<input type="checkbox"/>						
Mesure adaptée de l'observance		<input type="checkbox"/>						
Mesure adaptée de la contamination		<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon**

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non
- Bêta :
- Alpha :
- Unilatéral  Bilatéral
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?) :
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues :
- Taille prévue :

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input type="checkbox"/>						
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>						
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Analyse**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui  non
- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité :
- Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalles de confiance  oui  non

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>						
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>						
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input type="checkbox"/>						
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>						
Prise en compte des variables importantes/ modélisation adéquate	12a 12b	<input type="checkbox"/>						
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	7b	<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale...)

Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits :

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées – grille de lecture critique

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) :
- Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) :
- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) :
- Faux positifs/spécificité :
- Faux négatifs/sensibilité :
- Observance :
- Contamination :

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs/diagramme de flux	13a 13b 16	<input type="checkbox"/>						
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input type="checkbox"/>						
Contamination décrite		<input type="checkbox"/>						
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input type="checkbox"/>						
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input type="checkbox"/>						
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>						
Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>						
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input type="checkbox"/>						
Adhésion surveillée et décrite		<input type="checkbox"/>						
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input type="checkbox"/>						
Suivi respecté		<input type="checkbox"/>						
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input type="checkbox"/>						
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Autres éléments**

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>						
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>						
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input type="checkbox"/>						
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>						

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Limites identifiées**

▪ **Forces identifiées**

▪ **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

## **Annexe 2 – Composition du groupe d'appui méthodologique**

Mme Cécile Etard, radio-physicienne, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses.  
Mme Hélène Sancho-Garnier, Professeur émérite de santé publique, Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier.  
Mme Catherine Sauvaget, Épidémiologiste, Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon.

### Annexe 3 - Grille de lecture critique de l'essai DEPISCAN.

#### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### ETUDE DEPISCAN

##### Référence

1. Blanchon et al. Lung Cancer 2007; 58: 50-8 : description de l'étude pilote (35)

Protocole disponible  Oui  Non

(Article publié dans une revue française mais pas le protocole complet) (« Revue des Maladies Respiratoires » Vol 19, N° 6 – décembre 2002 pp. 701-705).

Protocole en ligne : <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/document.php?doc=504>

##### ▪ Objectif de l'étude

**Étude pilote** pour évaluer la possibilité d'un essai plus large comparant le dépistage du cancer pulmonaire par un TDM faible dose annuel durant 2 ans à la radiographie pulmonaire annuelle durant 2 ans.

Évaluer l'inclusion par des médecins généralistes, la compliance, la contamination, le multicentrisme, le suivi, le nombre de cancers diagnostiqués et le stade, le nombre de lésions bénignes et d'exams inutiles, d'événements secondaires. ((1) p52-C1-§1)

##### Δ Pas d'objectif de comparaison de la mortalité

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas de comparaison	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

##### ▪ Population de l'étude

- Pays : France.
- Période Inclusions : octobre 2002 – décembre 2004 ((1) p53-C1-§2).
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) : 14 centres en France.
- Modalités de recrutement : Proposition par les médecins généralistes du réseau sentinelle, par des volontaires et par des médecins du travail. ((1) p52-C1-§2). 205 médecins généralistes, 27 médecins du travail ont participé, 41 % et 18,5 % ont inclus des patients respectivement ((1) p53-C1-§2). 2 visites initiales avec les investigateurs : 1) présentation de l'étude et vérification de l'éligibilité, 2) consentement et randomisation. Questionnaire démographique et médical. ((1) p52-C1-§3).

##### • Critères d'inclusion ((1) p52-C1-§2).

- Sexe  Hommes  Femmes  Tous sexes

- Age : 50-75 ans.

- Tabac

○ Critères : ≥15 cigarettes par jour durant au moins 20 ans. Pour les anciens fumeurs, arrêt depuis moins de 15 ans.

○ Modalités de mesure de la consommation.

- Autres expositions :

##### • Critères d'exclusion ((1) p52-C1-§2).

ATCD de cancer, de maladie respiratoire, ou cardiovasculaire (compromettant les interventions thoraciques), insuffisance cardiaque, ou infarctus du myocarde récent, infection pulmonaire, exposition à l'amiante.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai DEPISCAN

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Inclusion de sujets hors critères d'inclusion	
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités pratiques de sélection comparables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Schéma d'étude et randomisation**

- Nombre de groupes :  Deux  Plus de deux .....
- Étude de supériorité  Oui  Non
- Modalités de génération de la séquence de randomisation Information pas retrouvée
- Transmission de l'allocation Information pas retrouvée
- Modalités de mise en œuvre Information pas retrouvée

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

**Interventions comparées**

• **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose**

- Dose :
- Caractéristiques de l'appareil ((1) p52-C1-§3).  
TDM faible dose, hélicoïdal, acquisition durant une inspiration unique. 100-140 kV, 20-100mA selon le poids du patient. Collimation 1-1,5mm; reconstruction des coupes 1,25-3mm avec recouvrement de 0 à 50 %.
- Modalités techniques de réalisation : 2 lecteurs indépendants ((1) p52-C2-§1).
- Dose reçue / Dose théorique : Information pas retrouvée.
- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme...)

**TDM faible dose annuel durant 2 ans (T0-T1-T2) ((1) p52-C1-§2).**

- Évolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non  
si oui .....

• **Définition d'un TDM positif**

**TDM positif : Nodule non calcifié > 5mm ((1) p52-C2-2.1).**

- Description de la stratégie de confirmation diagnostique ((1) p52-C2-2.1).
  - Nodule non calcifié < 5 mm → dépistage année suivante.
  - Nodule non calcifié 5-10mm : TDM faible dose à 3 mois. Si pas de modification → TDM faible dose 3 mois plus tard. Si modification → confirmation histologique.
  - Nodule non calcifié ≥ 10mm TDM injecté / PET-scan / histologie discuté en réunion multidisciplinaire.
- Description des modalités de traitement : Non précisé.
- Description des modalités de prise en charge des faux positifs : Non précisé.
- Évolution de la prise en charge dans le temps ?  Oui  Non  
si oui .....

• **Intervention de comparaison**

- Absence d'intervention/soins courants.
- Autre : **Radiographie pulmonaire annuelle durant 2 ans (T0-T1-T2) ((1) p52-C1-§2).**  
En cas de nodule non calcifié suspecté → TDM faible dose ((1) p52-C2-2.1).

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Intervention de référence adéquate	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Radiographie thoracique annuelle	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation

E-CRF complété adapté de l'étude ELCAP ((1) p52-C2-2.3)

- Durée de suivi prévue au protocole

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vérifier protocole	
Durée de suivi précisée	14a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas de suivi de mortalité après intervention	
Modalités de suivi comparables	11a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	2 lecteurs indépendants	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : comment? En insu?)**

→ Faisabilité de l'étude.

Effets mesurés d'efficacité  mortalité globale  mortalité spécifique : mortalité par cancer du poumon.

Autres effets mesurés  incidence  impact sur l'arrêt du tabac.

autre : Description des inclusions et des cancers. Description à T0 à ce jour.

- Modalités de mesure :

- Techniques d'insu.
- Mesure des effets indésirables.
- Mesure des faux positifs.
- Mesure des faux négatifs.
- Mesure de l'observance : oui.
- Mesure de la contamination : oui.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai DEPISCAN

Effets attendus et leur mesure	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Évaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la contamination		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon non précisé**

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non
- .....
- Bêta
- Alpha
- Unilatéral  Bilatéral
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?)
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Analyse**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui  non pas pour le descriptif ((1) p55-T4)
- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité
- Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalles de confiance  oui  non

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes / modélisation adéquate	12a 12b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale...)

((1) p53-C1-2)

830 sujets remplissaient les critères d'inclusion → 765 ont été inclus (92,2 %).

Randomisation : TDM : 385; Rx : 380

**120 sujets ne remplissaient finalement pas complètement les critères d'inclusion.**

**5 sujets en dehors des limites d'âge; 115 sujets ayant un tabagisme insuffisant (durée médiane 13 ans (n=67) et 10 ans (n=49)).**

Hommes 71 % ; âge médian 56 ans.

Fumeurs actuels : 64 %.

Les anciens fumeurs avaient une consommation tabagique inférieure dans le bras contrôle.

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance).
- Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance).

Examens positifs en comptant les nodules non calcifiés <5mm : TDM 152 (45,2%) vs Rx 21 (7,4%) ((1) p54-C2 / T4)

**Nodules > 5mm : 81 (24 %) vs 15 (5 %).**

À la fin de T0 : 9 cancers (8 TDM et 1 Rx).

1 des cancers a été diagnostiqué sur un nodule <5mm → quel suivi a-t-il eu ?

Stades pour les 9 cancers : TDM : IA 12,5 % / IB 25 % / **IIIB 50 %** / IV 12,5 % Radio : IB 100 % ((1) p55-T5).

- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

1 événement indésirable grave : décès dans le groupe contrôle ((1) p55-C1-§1).

3 thorotomies pour lésions bénignes ((1) p57-C1-§1).

- Faux positifs
- Faux négatifs
- Observance à T0 TDM : 330/385 (86 %) Rx : 291/380 (77 %) ((1) p53-C2).

Sujets non compliant : plus jeunes (55 vs 56 ans) et plus dans le groupe contrôle.

- Contamination 6/291 dans le groupe contrôle (2 % ; 1 % du total) ((1) p54-C1).

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs/diagramme de flux	13a 13b 16	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	à T0 Problème de critères d'inclusion	
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Contamination décrite		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Adhésion surveillée et décrite		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Suivi respecté		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Autres éléments**

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfiques/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Limites identifiées**

Inclusions ne respectant pas les critères d'inclusion.

**Étude pilote, pas de résultats.**

▪ **Forces identifiées**

▪ **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

**Ne s'applique pas.**

## Annexe 4 - Grille de lecture critique de l'essai LSS.

### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### ETUDE Lung Screening Study (LSS)

##### Références

- Gohagan et al. Chest 2004; 126: 114-21: Résultats initiaux (37).
- Gohagan et al. Lung Cancer 2005; 47: 9-15: Résultats finaux (38).
- Pinsky et al. Cancer 2005; 103: 157-63: Suivi des TDM positifs (39).
- Croswell et al. Ann Intern Med 2010; 152: 505-12, W176-80: Risque de faux positifs (36).

Protocole disponible  Oui  Non retrouvé.....

##### ▪ Objectif de l'étude

Etude pilote évaluant la faisabilité d'un essai randomisé pour le dépistage du cancer pulmonaire par le TDM comparé à la radiographie pulmonaire.

##### Δ Pas d'objectif de comparaison de la mortalité

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

##### ▪ Population de l'étude

- Pays : États-Unis.
- Période : recrutement sept à nov 2000.
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) : 6 centres parmi ceux ayant participé à l'étude PLCO.
- Modalités de recrutement : mailing de masse, posters, et informations par les médecins.
- Critères d'inclusion
  - Sexe  Hommes  Femmes  Tous sexes
  - Age : 55-74 ans.
  - Tabac
    - o Critères : ≥ 30 paquets-années, actuels ou anciens (arrêt depuis moins de 10 ans).
    - o Modalités de mesure de la consommation : déclaratif.
  - Autres expositions
- Critères d'exclusion

TDM thoracique dans les 24 mois précédents, ATDC de cancer pulmonaire, traitement actuel d'un cancer, résection pulmonaire, participation à un autre essai.

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités pratiques de sélection comparables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

##### ▪ Schéma d'étude et randomisation

- Nombre de groupes :  Deux  Plus de deux .....
- Étude de supériorité  Oui  Non
- Modalités de génération de la séquence de randomisation :  
Randomisation centralisée. Stratification sur l'âge, le sexe, le centre. Blocs de tailles variables.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai LSS

- Transmission de l'allocation.
- Modalités de mise en œuvre.

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

• **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose**

- Dose

- Caractéristiques de l'appareil

120-140 kvolt, 60mA, durée 1s, collimation 5mm, pitch 2

- Modalités techniques de réalisation

- Dose reçue / Dose théorique

- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme...)

- 2 tours : inclusion (T0) puis 1 an après (T1).
- Résultats envoyés dans les 3 semaines.
- En cas de résultat positif, appel téléphonique pour communiquer le résultats puis suivi téléphonique à 4 semaines.

- Évolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non

si oui : sur le critère d'un TDM positif.

• **Définition d'un TDM positif**

**TDM positif :**

- Nodule non calcifié > 3mm de diamètre (1) / ≥ 4 mm à T1 ((2) p10-fin C2).
- Nodules spiculés non calcifiés ≤ 3 mm de diamètre.
- Opacité pulmonaire focale.
- Lésion endobronchiale.
- Ou suspicion du radiologue.

➔ 6 catégories

Dépistage + / anomalie suspecte d'un cancer pulmonaire / dépistage négatif avec anomalie mineure / dépistage négatif avec nodule non calcifié < 3mm de diamètre / dépistage négatif avec anomalie non suspecte d'un cancer pulmonaire / inadéquat.

- Description de la stratégie de confirmation diagnostique

Pas d'algorithme défini. Selon le médecin référent.

- Description des modalités de traitement

Pas d'algorithme défini. Selon le médecin référent.

- Description des modalités de prise en charge des faux positifs

- Evolution de la prise en charge dans le temps ?  Oui  Non

si oui : car modification de la définition du TDM positif à T1.

• **Intervention de comparaison**

- Absence d'intervention/soins courants.
- Autre : **Radiographie pulmonaire** : 2 tours : inclusion (T0) puis 1 an après (T1).
  - Radiographie positive.
  - Nodule ou masse hilare ou médiastinale, nodule lymphatique, atélectasie, infiltration, opacité alvéolaire, masse pleurale.
- ➔ 5 catégories
  - Dépistage + / anomalie suspecte d'un cancer pulmonaire / dépistage négatif sans anomalie / dépistage négatif avec autre anomalie sans suite / dépistage négatif avec autre anomalie avec suite / inadéquat.
- Résultats envoyés dans les 3 semaines.
- En cas de résultat positif, appel téléphonique pour communiquer le résultats puis suivi téléphonique à 4 semaines.

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas d'algorithme de suivi	
Intervention de référence adéquate	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Radiographie pulmonaire	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation

Recueil des données sur dossier médical.

Confirmation du diagnostic par compte rendu des examens.

- Durée de suivi prévue au protocole

1 an après le dernier dépistage.

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi précisée	14a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3 ans au total car pas d'objectif de comparaison	
Modalités de suivi comparables	11a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : comment? En insu?)**

Effets mesurés d'efficacité  mortalité globale  mortalité spécifique : mortalité par cancer du poumon

Δ **Aucun**

Autres effets mesurés  incidence  impact sur l'arrêt du tabac

autre : **Faisabilité** : inclusions, suivi, évènements indésirables, examens positifs...

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai LSS

- Modalités de mesure :

- Techniques d'insu.
- Mesure des effets indésirables : sur dossier médical pour les sujets ayant un dépistage +.
- Mesure des faux positifs : sur dossier médical pour les sujets ayant un dépistage +.
- Mesure des faux négatifs.
- Mesure de l'observance : oui.
- Mesure de la contamination : sur échantillon (120 du groupe TDM et 240 du groupe Rx). Questionnaire envoyé à 6 mois après l'examen. Information sur les examens réalisés et les indications.

Effets attendus et leur mesure	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Évaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la contamination		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon**

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non
- Bêta.
- Alpha.
- Unilatéral  Bilatéral
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?).
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues.

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Analyse**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui  non
- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité
- Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalles de confiance  oui  non

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes/ modélisation adéquate	12a 12b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai LSS

▪ **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale...).

Mailing 653 417. Sujets contactés 12 270.

**Éligibles et randomisés : 3318 → TDM 1660 Rx 1658.**

Participation à T0 : 1586 et 1550.

Hommes 60 %.

Age comparable (30 % >65 ans).

Tabac : 58 % de fumeurs actuels. Médiane des paquets-année=54 ((2) p11- C2).

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

•	T0		T1		T0-T1 + cancer intervalle	
	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx
Rando et éligibles	1660	1658	1629	1648		
Examen effectué	1586	1550	1398	1317		
Examens positifs	325 (20,5%)	152 (9,8%)	360 (25,8%)	115 (8,7%)	34,5%	15,8%
Informations suivies	316 (97%)	146 (96%)	351 (98%)	111 (97%)		
Au moins 1 procédure de suivi	309 (98%)	140 (96%)	332 (95%)	101 (91%)		
TDM de suivi	232 (73%)	76 (52%)	140 (40%)	55 (50%)		
Radio de suivi	92 (29%)	68 (47%)	64 (18%)	45 (41%)		
Procédure invasive	53 (17%)	15 (10%)	(biopsie, résection) 18 (5%)	10 (9%)		
Cancer	30 (1,9%)	7 (0,45%)	8 (0,6%)	9 (0,7%)	40 (38 dépist)	20 (16 dépist)
Stade 1	16 (53%)	6 (86%)	2 (25%)	2 (22%)	19 (48%)	8 (40%)
Stade 4	3 (10%)	0	1 (12,5%)	1 (11%)	5 (13%)	4 (20%)
Adénocarcinome	63%	43%			24 (60%)	9 (45%)

VP=9,2 % des examens positifs

Prise en charge des TDM positifs à T0 ou T1 (3)

- 57 % ont reçu un TDM pulmonaire complémentaire de suivi, dans une durée médiane de 82 jours après l'examen de dépistage.
- 12 % des sujets ont eu une biopsie, dont 58 % ont permis de diagnostiquer un cancer.

- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

	T0		T1	
	TDM	Rx	TDM	Rx
Complications parmi les examens +	6 (1,8%)	6 (3,9%)	4 (1,1%)	2 (1,7%)

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai LSS

• Faux positifs (calculés)

	T0		T1	
	TDM	Rx	TDM	Rx
Faux positifs	295	145	352	106
FP / exam +	91 %	95 %	98 %	92 %
FP/dépistés	19 %	9 %	25 %	8 %

Analyse des faux positifs (4)

Au moins un résultat FP : 31 % (TDM) vs 14 % (Rx).

Risque cumulé d'avoir un résultat FP durant le programme de dépistage :

À T0 : 21 % (19-23) vs 9 % (8-11).

À T1 : 33 % (31-35) vs 15 % (13-16).

Parmi les sujets ayant un résultat FP, 61 % vs 51 % ont reçu au moins un examen complémentaire.

Au moins une procédure invasive : 7 % vs 4 %.

Procédure chirurgicale majeure : 2 % vs 2 %.

• Faux négatifs

• Suivi des examens négatifs 91 % vs 87 %

• Observance

T0		T1	
TDM	Rx	TDM	Rx
95%	93%	86%	80%

• Contamination

- Groupe radio ayant eu un TDM après T0 : 0,9 % en routine ou pour dépistage et 2,6 % pour autre raison.
- Groupe TDM ayant eu une Rx après T0 : 10 % en routine ou pour dépistage et 20 % pour autre raison.
- Groupe radio ayant eu un TDM après T1 : 1,3 % en routine ou pour dépistage et 2,2 % pour autre raison.
- Groupe TDM ayant eu une Rx après T1 : 5 % en routine ou pour dépistage et 13 % pour autre raison.

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs/diagramme de flux	13a 13b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	16							
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Contamination décrite		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Adhésion surveillée et décrite		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Suivi respecté		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai LSS

▪ **Autres éléments**

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfiques/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Limites identifiées**

Il s'agit d'une étude pilote de faisabilité → Pas de résultats de mortalité.

▪ **Forces identifiées**

▪ **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

Ne s'applique pas.

## Annexe 5 - Grille de lecture critique de l'essai NLST.

### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

## ETUDE National Lung Screening Trial (NLST)

### Références

1. Aberle et al. Radiology 2011; 258: 243-53: Protocole (42)
2. Aberle et al. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 1771-9: Description des inclusions (40)
3. Aberle et al. N Engl J Med 2011; 365: 395-409: Résultats principaux (41)
4. Church et al. N Engl J Med 2013; 368: 1980-91: Détails du tour T0 (46)
5. Aberle et al. N Engl J Med 2013; 369: 920-31: Détails des tours T1 et T2 (43)
6. Marcus et al. J Med Screen 2012; 19: 94-102: Méthodes de recrutement (55)
7. Pinsky et al. Cancer 2013; 119: 3976-83: Résultats stratifiés (âge, sexe, tabac...) (60)
8. Patz et al. JAMA Intern Med 2014; 174: 269-74: Sur-diagnostic (59)
9. Larke et al. AJR Am J Roentgenol 2011; 197: 1165-9: Dose recue (54)
10. Singh et al. Radiology 2011; 259: 263-70: Variabilité interprétation des TDM de suivi (64)
11. Pinsky et al. Radiology 2013; 268: 865-73: Etude des faux positifs sur un sous-échantillon (61)
12. Kruger et al. AJR Am J Roentgenol 2013; 201: 142-6: Dose efficace pour la radiographie pulmonaire (53)
13. Hinshaw et al. J Clin Epidemiol 2007; 60: 853-7: Modalités de recrutement (51)
14. Duda et al. Clin Trials 2011; 8: 214-23: Modalités de recrutement ciblé pour les minorités (47)
15. Gareen et al. Cancer 2014: Qualité de vie et anxiété (48)
16. Park et al. Ann Behav Med 2009; 37: 268-79: Perception du risque lié au tabac à T0 (56)
17. Park et al. Cancer 2013; 119: 1306-13: Perception du risque lié au tabac à T1 (57)
18. Park et al. Nicotine Tob Res 2014; 16: 166-73: Perception du risque lié au tabac analyse qualitative (58)
19. Tammemagi et al. J Natl Cancer Inst 2014; 106: dju084: Arrêt du tabac (66)
20. Pinsky et al. Ann Intern Med 2014: Résultats chez les sujets de plus 65 ans (63)
21. Gierada et al. Radiology 2008; 246: 265-72: Variation inter-radiologues pour le TDM (49)
22. Singh et al. J Thorac Imaging 2012; 27: 249-54: Variation inter-radiologues pour la radio (65)
23. Gierada et al. AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 419-24: Assurance qualité des examens (50)tomodensitométries
24. Cagnon et al. Acad Radiol 2006; 13: 1431-41: Assurance qualité des examens TDM et Radio (45)
25. Pinsky et al. Cancer Prev Res (Phila) 2014; 7: 1179-85: Evolution des nodules non calcifiés (risque de cancer) (62)
26. Jin et al. Radiology 2013; 268: 563-71: Anomalies interstitielles pulmonaires (52)
27. Black et al. N Engl J Med 2014; 371: 1793-802: Coût-efficacité (44)

Protocole disponible  Oui  Non

<http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1102873&viewType=Popup&viewClass=Suppl>

#### ▪ Objectif de l'étude

Étudier l'effet sur la mortalité par cancer du poumon d'un dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique à faible dose, comparé à la radiographie thoracique, chez les sujets fortement exposés au tabac, par un essai multicentrique, contrôlé, randomisé. (1) p244, c1§1

(Aux États-Unis, en 2002).

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Population de l'étude**

- Pays : États-Unis  
National Cancer Institute's Division of Cancer Prevention et ACRIN (American College of Radiology Imaging Network) (organization: (1) fig1 online, p247,c2)).
- Période : inclusions du 18 septembre 2002 (aout 2002) à avril 2004 ((1) p244, c1§1). Dépistage jusqu'en septembre 2007. Suivi jusqu'au 31 décembre 2009 ((3) p396-C2§3).
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) : 33 sites, spécialisés ou non; 10 sites LSS et 23 sites ACRIN ((1)p249 T4)
- Modalités de recrutement : (6); (chiffres: (6) ccl) ; ((1)p248c1§1; A1)

- 1) Envoi direct de courriers à partir de listes (commerciales, véhicules motorisés, systèmes de santé...) : ≈ 79 %.
- 2) Sensibilisation des communautés (bouche à oreille par les sujets inclus, systèmes de soin, lieux de culte, séminaires...) : ≈ 4 %.
- 3) Média ≈ 17 %.

Les personnes intéressées contactaient les centres pour vérification des critères d'éligibilité. ((1)p248c1§1)

Meilleur rapport coût-efficacité par contact par courrier comparé à la télévision (13)

Modalités ciblées pour les populations minoritaires. (6) ((1)p248c1§1) (14)

7 centres/23 des centres ACRIN ont obtenu un budget supplémentaire pour une communication ciblée pour les minorités en cours de recrutement. Communication spécifique de chaque centre. Une augmentation significative du recrutement des minorités a été observée dans ces centres après la mise en place de ces mesures (15,2 % de minorités vs 9,3 %) et avec un recrutement significativement plus important comparé aux autres centres (15,2 % vs 3,8 %). Intérêt de multiplier les modalités de recrutements même si certaines sont plus coûteuses. Les limites au recrutement étaient entre autre le niveau d'éducation, la langue et la couverture par les assurances (14).

- Critères d'inclusion ((1)p250-T5)
  - Sexe  Hommes  Femmes  Tous sexes
  - Age : 55-74 ans.
  - Tabac :
    - Critères : ≥ 30PA.  
Pour les anciens fumeurs, arrêts depuis moins de 15 ans.
    - Modalités de mesure de la consommation : non renseigné.
  - Position allongée possible pour le TDM, consentement écrit.
  - Autres expositions : non renseigné.
- Critères d'exclusion ((1)p250-T5)
  - Implants métalliques.
  - ATCD de cancer (sauf mélanome) depuis moins de 5 ans, ATCD de cancer du poumon.
  - ATCD d'ablation d'une partie du poumon, oxygénothérapie, perte de poids inexplicée, hémoptysie, pneumonie ou infection pulmonaire aigue dans les 12 dernières semaines.
  - Autre essai clinique, autre essai de prévention.
  - Radiographie thoracique dans les 18 derniers mois.

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités pratiques de sélection comparables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Schéma d'étude et randomisation**

- Nombre de groupes :  Deux  Plus de deux .....
- Étude de supériorité :  Oui  Non

• Modalités de génération de la séquence de randomisation

Randomisation par bloc (de 6 ou 8), avec stratification sur l'âge, le sexe et le centre ((1)p248-C1-§2)

- Transmission de l'allocation : non renseigné.
- Modalités de mise en œuvre : non renseigné.

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

• **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose**

- Caractéristiques de l'appareil ((1)p251-T6) ((1)p248-C1-§3)

Multidétecteur ( $\geq 4$ ) ; 120-14 kV; 40-80 mAs, collimation  $\leq 2,5$  ; sections 1,0-3,2mm ; intervalle de reconstruction 1,0-2,5mm, temps  $< 25s$ .

- Modalités techniques de réalisation : selon les protocoles ACRIN.

- Dose reçue / Dose théorique

Dose efficace prévue 1,5mSv ((1)p251-T7)

Dose efficace= $k \cdot \text{CTDIvol} \cdot \text{longueur}$  ((9)p1166-C3; F4)

Avec  $k$ =pour le poumon chez l'adulte= $0,014 \text{mSv/mGy} \cdot \text{cm}$  et longueur=35cm

CTDIvol moyen=2,9 mGy ( $\pm 1$ )

Dose efficace=1,4 mSv ( $\pm 0,5$ ) Hommes : 1,6mSv Femmes : 2,1 à 2,4mSv

- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme...)

Lecture au centre de dépistage par des radiologistes qualifiés ((1) A2). Lecture non assistée par ordinateur.

Première lecture en « insu » et seconde lecture « dans le contexte », c'est-à-dire avec les images antérieures. ((1)p248-C2-§2).

1 seul radiologue ((11)p866-C3-§2).

Assurance qualité des examens TDM (23) (24)

Contrôle mis en place dans les 10 centres LSS (40 scanners) (23) et les 23 centres ACRIN (48 scanners) (24). Évaluation des paramètres et de la qualité des images pour 430 examens par ans (environ 36/mois) (LSS) et 20 % des scanners et 16 % des radiographies (ACRIN).

LSS : relecture par 4 radiologues, en insu du centre d'examen avec retour des conclusions aux centres et visite annuelle. Au total, 3 % des examens ont été revus. Les anomalies détectées étaient des erreurs de charges (5 %), de champs de vue (7 %), d'artefacts (4 %) et de longueur d'examen (4 %). La détection précoce des erreurs a permis la correction de certaines anomalies avec une diminution durant la seconde partie de l'essai.

- Évolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non

si oui .....

• **Définition d'un TDM positif**

TDM positif : nodule non calcifié  $\geq 4\text{mm}$ , consolidation du poumon, atélectasie obstructive, augmentation d'un nodule, changement suspect de l'atténuation d'un nodule ((1)p251-T7).

À T2, les anomalies suspectes d'un cancer stables durant les trois dépistages ont été classées comme anomalies mineurs.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai NLST

Pour les TDM positifs, recueil des caractéristiques des nodules ((4)p1981-C2-§4).

- *Description de la stratégie de confirmation diagnostique.*

Résultats envoyés au participant et à son médecin dans les 4 semaines ((3)p397-C2-§1).

En cas de TDM positif les patients reçoivent des recommandations de suivi de la part du radiologue ((1)p248-C3-§2). Résultats envoyés par mail au participant et à son médecin. Plus de contact en cas d'image positive. ((1)p249-C3-§3).

Pas d'algorithme diagnostique défini (((1)p248-C3-§2).

Évaluation diagnostique en dehors de l'étude puis collecte des résultats (((1)p248-C3-§2). Décision par le médecin ((1)p249-C3-§3).

Procédure pour le suivi des personnes non assurées ((1)p249-C3-§3).

- *Description des modalités de traitement* : non standardisée, prise en charge individuelle par les équipes soignantes.

- *Description des modalités de prise en charge des faux positifs* : non renseigné.

- *Évolution de la prise en charge dans le temps ?*  Oui  Non

si oui .....

• **Intervention de comparaison**

Absence d'intervention/soins courants.

Autre : Radiographie thoracique.

Justification : le dépistage individuel par radiographie thoracique est souvent proposé aux personnes fortement ayant un risque élevé de cancer pulmonaire, bien qu'aucune recommandation n'existe ((1) p247, c1§2).

Autre justification par PLCO ((3)p396-C2§2).

*Modalités techniques* ((1)p251-T6).

Image en inspiration avec projection postéro-antérieure. Dose efficace prévue 0,02mSv ((1)p249-C2).

Archivage des images.

Radiologues qualifiés ((1) A2), 2 lectures comme pour le TDM ((1)p249-C3-§2).

**Radiographie positive** : image suspecte d'un cancer pulmonaire comme un nodule non calcifié ou une opacité pulmonaire ((1)p251-T7).

Pour les Radio positives, recueil des caractéristiques des anomalies ((4)p1981-C2-§5).

Calcul de la dose efficace à partir des données de 66 157 radiographies réalisées (/ 73 733) (12).

Dose efficace moyenne=0,052 mSv médiane : 0,038 mSv (5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles : 0,013-0,136).

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Intervention de référence adéquate	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Radiographie thoracique annuelle	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation

Inclusion : questionnaire sur les caractéristiques démographiques et habitudes tabagiques (données supplémentaires pour sites ACRIN et prélèvements bio pour 15 sites ACRIN) ((3) p397-C1-§1).

3 dépistages : T0, T1 et T2 à un an d'intervalle ((3) p397-C1-§2). Arrêt en cas de diagnostic d'un cancer du poumon.

((1)p249-C3-§2) Collecte des informations pour les personnes ayant un résultat positif ou un diagnostic de cancer en dehors du dépistage.

Collecte des données médicales (procédure diagnostique, complications, histologie, stade, traitement) auprès des centres de soin et anatomopathologistes. ((1) A3 et A5) ((4)p1982-C1-§2-3).

Questionnaire annuel (NLST-LSS) ou tous les 6 mois (NLST-ACRIN), par téléphone ou envoyé. Confirmation des cas de cancer par le dossier médical et les CR d'anatomopathologie. En cas de non réponse, contact par un membre de l'étude.

Codage des tumeurs en CIM-O3 et du stade selon la classification TNM v6 ((3)p398-C1-§1).

Notification des décès par les proches, les médecins, les rubriques nécrologiques et le National Death Index.

Confirmation de tous les décès par le certificat de décès et par le dossier médical. ((1) A4).

Collecte de données biologiques (sang, urine, expectoration et tumorothèque) pour un échantillon ((1)p249-C3-§3; A6).

Procédures qualité mises en place et audit ((1)p250-C1-§1; A7). Monitoring des données (contrôle et validation) tous les 6 mois par un comité indépendant ((3)p398-C2-§3).

- Durée de suivi prévue au protocole

Entre 4 et 6 ans ? ((1)p250-C1-§3). 5 ans dans le protocole.

Censure des données de mortalité par cancer du poumon au 15/01/2009.

Censure des données d'incidence et de mortalité globale au 31/12/2009 ((3)p398-C2-§1).

Analyse ultérieure avec censure de la mortalité par cancer du poumon au 31/12/2009 (7).

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi précisée	14a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités de suivi comparables	11a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : comment ? En insu ?)**

- Effets mesurés d'efficacité :  mortalité globale  mortalité spécifique : mortalité par cancer du poumon.

Cause de décès validée en insu ((1)p250-C1-§2).

Distinction secondaire des décès par cancer du poumon et des décès dus au diagnostic ou au traitement du cancer ((3)p398-C1-§2).

- Autres effets mesurés :  incidence  impact sur l'arrêt du tabac (sous échantillon NLST-ACRIN) ((1)p251-C1).

autres : mortalité globale, survie spécifique, stades au diagnostic ((1)p250-C1-§2). Morbidité liée au dépistage et aux traitements.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai NLST

Utilisation des soins, qualité de vie, étude cout-efficacité pour 16 sites NLST-ACRIN ((1)p250-C3-§3).

Calcul et comparaison des sensibilité, spécificité, VPP et VPN du TDM et de la radiographie ((1)p250-C3-§2).

- Modalités de mesure

Mesure des dépistages hors étude à partir d'un auto-questionnaire envoyé annuellement à un échantillon de 500 personnes des centres LSS. Pour les centre ACRIN, information sur les examens hors étude mais pas sur le contexte de l'examen ((3) p397-C1-§2).

- Techniques d'insu : validation des causes de décès en insu ((1)p250-C1-§2).
- Mesure des effets indésirables : par les dossiers médicaux (voir suivi).
- Mesure des faux positifs : cf. modalités de suivi.
- Mesure des faux négatifs : cf. modalités de suivi. Faux négatif défini par un cancer diagnostiqué dans l'année suivant un examen de dépistage négatif.
- Mesure de l'observance : oui.
- Mesure de la contamination : oui, par le questionnaire annuel.

Effets attendus et leur mesure	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Évaluation en insu des effets attendus		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la contamination		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon ((1)p250-C1-§3; A8).**

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non 21 % de réduction
- Bêta : puissance de 90 %.
- Alpha : 0,05.
- Unilatéral  Bilatéral

Mortalité de référence à partir du projet Mayo (prise en compte du tabac ?).

Survies médianes à partir du projet Mayo, pour les cas incidents et prévalents diagnostiqués cliniquement, par radiographie, par TDM. Détails ((1) A8).

- Nombre d'analyses intermédiaires prévues : 6 : tous les ans entre 2006 et 2009 et 2/an en 2010 ((3)p398-C2-§2).

Objectif 50 000 participants.

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Calcul correct	7a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Analyse ((3)p398-C1-2).**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui  non

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai NLST

- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité  
 Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalle de confiance  oui  non description des méthodes de calcul  
Définition des dates de censure, description des méthodes statistiques pour les différents indicateurs.

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes/ modélisation adéquate	12a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	12b 7b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

*Les résultats présentés sont issus des différentes publications aux différents temps. Certains effectifs ont évolué selon le temps d'analyse et les résultats des tableaux sont les résultats les plus récents issus des dernières publications (7)*

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale...).

Deux bras comparables ((2) p1773-C2).

Population plus jeune, meilleur niveau d'étude et moins de fumeurs actuels (même nombre médian de paquet-année) que par rapport à une enquête nationale ((2)p1772 C2§3) ((2)p1774 C2§3) ((3) p399-C1-§1).

T0 98 % de participation. Pas de différence entre les deux bras concernant sexe, âge, race, tabac ou niveau d'étude ((4)p1982-C2-§3).

**53 454 inclus → TDM 26722, Rx : 26732 ((3) p396-C2-§3).**

Statut vital connu pour 97 % du bras TDM et 96 % du bras Radio.

Suivi médian 6,5 ans ((3) p399-C1-§1).

Tests positifs TDM vs radio ((3) p399-C1-§3).

Au moins 1 examen positif : 39,1 % vs 16,0 %.

Détection d'une anomalie autre que cancer : 7,5 % vs 2,1 % (à T0 10,2 % vs 3,0 %).

	T0		T1		T2		Total dépistage		Total après suivi	
	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx
Eligibles (n)	26715	26724	26285	26410	25942	26110				
Dépistés (n)	26309	26035	24715	24089	24102	23346	75126	73470		
Examen positifs (n)	7191	2387	6901	1482	4054	1174	18146	5043		
% /pop dépistée	27,3%	9,2%	27,9%	6,2%	16,8%	5,0%	24,2%	6,9%		
<b>Cancers dépistés (n)</b>	<b>270</b>	<b>136</b>	<b>168</b>	<b>65</b>	<b>211</b>	<b>78</b>	<b>649</b>	<b>279</b>		
Autres cancers (n)	27	57	18	68	26	67	71	192	440	690
Intervalle (FN)	18	49	10	44	16	44	44	137		
Autres	9	8	8	24	10	25	27	55		
<b>Total Cancers (n)</b>	<b>297</b>	<b>193</b>	<b>186</b>	<b>133</b>	<b>237</b>	<b>145</b>	<b>720</b>	<b>471</b>	<b>1089</b>	<b>969</b>

Suivi des examens positifs ((3) p399-C1-§4; T3) ((4)p1985-C2-§1)

Au total : 72,1 % vs 85 % → imagerie et parfois procédure invasive.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai NLST

Au total : TDM : 24,2 % de test +, 23,3 % FP Radio 6,9 % test + et 6,5 % FP.

Procédures en cas d'examen négatif non recueillies ((4)p1985-C2§3).

Traitement : par chirurgie +/- chimiothérapie, radiothérapie : 92,5 % vs 87,5 % des stades I ((3) p402-C1-§1).

% des sujets exam +	T0		T1		T2	
	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx
Suivi diagnostic	90,4%	92,7%	57,4%	74,0%	64,5%	83,3%
Imagerie	81,1%	85,6%	37,4%	66,5%	51,3%	78,9%
TDM	73,1%	65,8%	30,4%	51,2%	41,1%	62,0%
PET-TDM	10,3%	7,6%	5,2%	7,2%	10,0%	9,8%
Biopsie	2,2%	3,5%	1,1%	2,5%	2,4%	4,5%
Bronchoscopie	4,3%	4,6%	2,6%	3,8%	4,8%	5,4%
Procédure chirurgicale	4,2%	5,2%	2,9%	3,5%	5,6%	5,8%

	T0		T1		T2	
	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx
Biopsie sans cancer						
% pop dépistée	0,2%	0,1%	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%
% des sujets examens +	0,8%	0,8%	0,4%	0,7%	0,6%	1,3%
Chirurgie sans cancer						
% pop dépistée	0,3%	0,1%	0,2%	0,0%	0,2%	0,1%
% des sujets examens +	1,3%	1,1%	0,8%	0,6%	1,2%	1,4%

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits :

28 % ayant exercé une profession à risque de cancer du poumon, 5 % exposés à l'amiante.

17 % d'ATCD de maladie pulmonaire chronique, 22 % ATCD de pneumonie, 2 % ATCD familiaux de cancer pulmonaire ((2)p1774-C1-2).

• Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) : décès par cancer du poumon

N= 356 vs 443 → mortalité spécifique 247 vs 309/10<sup>5</sup> PersAn → réduction=20,0% [6,8-26,7] p=0,004

((3) p402-C2-§1).

Au 31/12/2009 ((7) p3978-C2-§2; T2).

N= : 469 vs 552 → mortalité spécifique 280 vs 332/10<sup>5</sup> PA → RR=0,84 [0,75-0,95]

Par sous-groupe ((7) p3978-C2-§2; T2) : Hommes RR=0,92 [0,8-1,08] vs Femmes RR=0,73 [0,6-0,9] p=0,08.

Pas de différence selon l'âge ni le statut tabagique.

• Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

**Mortalité globale : 1877 décès vs 2000 → réduction de 6,7 % [1,2-13,6] p=0,02.**

Décès par cancer du poumon : 24,1 % des décès.

**Incidence : 1060 cancers pulmonaires vs 941 → incidence 645/10<sup>5</sup> PA vs 572/10<sup>5</sup> PA RR=1,13 [1,03-1,23] ((3) p400-C2-§1) (effectifs dans le tableau mis à jour au 31/12/2009).**

Résultats par sous-groupe ((7) p3978-C2-§2; T1, T2).

Pas de différence d'incidence chez les hommes et les femmes.

Incidence supérieure chez les ≥ 65 ans et les fumeurs actuels, quel que soit le bras de dépistage.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai NLST

Pas d'effet du sexe, de l'âge ni du statut tabagique sur les résultats du dépistage pour la mortalité globale.

- Stades

	T0		T1		T2		Total dépistage		Total après suivi	
	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx
Stade 1	54,9%	37,8%	59,0%	31,8%	63,9%	33,6%	58,9%	34,8%	50%	31,1%
Stade 4	15,3%	24,9%	13,1%	39,4%	15,2%	30,8%	14,7%	30,9%	21,70%	36,1%

Plus de stades précoces parmi les cancers ayant un dépistage + et moins de stade 4 dans le groupe TDM ((3) p400-C2-§2).

Incidence du stade IV : 138/10<sup>5</sup> vs 204/10<sup>5</sup> rate ratio 0,68 (0,57-0,80) ((5)p925-C2).

- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) ((3) p400-C1-§2).

Au moins une complication : 1,4 % vs 1,6 % (Examen + et K : 28,4 % vs 23,3 % ; Examen + sans K : 0,4 % vs 0,3 %).

Complication majeures : 0,06 % des TDM + sans K et 11,2 % des TDM+ avec K.

0,02 % des radio + sans K et 8,2 % des radio + avec K.

Décès après une procédure invasive 16 (TDM) et 10 (radiographie).

- Faux positifs : 96,4 % vs 94,5 % ((3) p399-C1-§4; T3) (cf. tableau).
- Faux négatifs : (cf. tableau).
- Observance : 95 % (TDM) et 93 % (Radio) ((3) p399-C1-§2) (cf. tableau).

	T0		T1		T2		Total dépistage	
	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx	TDM	Rx
Eligibles (n)	26715	26724	26285	26410	25942	26110		
Dépistés (n)	26309	26035	24715	24089	24102	23346	75126	73470
Observance (%)	98,5%	97,40%	94%	91,20%	92,90%	89,40%		
Examen positifs (n)	7191	2387	6901	1482	4054	1174	18146	5043
Vrais positifs (n)	270	136	168	65	211	78	649	279
% /exam+	3,8%	5,7%	2,4%	4,4%	5,2%	6,6%	3,6%	5,5%
% /pop dépistée	1,0%	0,5%	0,7%	0,3%	0,9%	0,3%	0,9%	0,4%
Faux positifs (n)	6911	2243	6728	1416	3838	1094	17477	4753
% /exam+	96,1%	94,0%	97,5%	95,5%	94,7%	93,2%	96,3%	94,2%
% /pop dépistée	26,3%	8,6%	27,2%	5,9%	15,9%	4,7%	23,3%	6,5%
Faux négatifs (n)	18	49	10	44	16	44		
% /pop dépistée	0,1%	0,2%	0,0%	0,2%	0,1%	0,2%		

- Contamination : 4,3 %/an dans le groupe LSS ((3) p399-C1-§2).
- Sur-diagnostic : (au 31/12/2009) ((8) p272-C1-§1; T3).

Cancers détectés par le dépistage 649 vs 279.

Total des cancers diagnostiqués après 7 ans de suivi 1089 vs 969 → 120 cas en excès.

Sur-diagnostic Ps (clinique) =120/649=18,5 % [5,4-30,6].

Sur-diagnostic Pa (vision santé publique) =120/1089=11,0 % [3,2-18,2].

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai NLST

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs/diagramme de flux	13a 13b 16	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Contamination décrite		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres interventions surveillées et décrites		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Uniquement en cas d'examen positif	
Adhésion surveillée et décrite		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Suivi respecté		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Autres éléments**

**Variabilité interprétation des TDM de suivi (10)**

Relecture 100 cas : TDM à T0 et TDM de suivi.

9 lecteurs.

Effets : croissance, atténuation, marges, recommandations.

- Concordance correcte pour le changement de taille (K=0,55).
- Concordance faible pour l'atténuation et les marges (K=0,31 et K=0,27).
- Concordance faible pour les recommandations de suivi (K=0,24) mais meilleure pour le suivi rapproché vs autres suivis (faible suivi et pas de suivi) (K=0,66).

**Étude des faux positifs sur un sous-échantillon (11)**

Taux de FP=FP/pop dépistée.

(Pour T2, résultats de la première interprétation, sans reclassement en examen négatif en cas de stabilité).

- Exams positifs (T0-T1-T2)=27,5 %; 28,1 % et 28,5 %.
- FP (T0-T1-T2)=26,8 %; 27,6 % et 28,0 % → FP (T0-T2)=28,7 % (±13,7).
- Sensibilité=93,6 %; 94,5 % et 93,4 %.
- Facteurs associés à la variabilité : sexe, âge, IMC, tabac.
- Pas de variation selon l'appartenance à un centre académique ou non.
- Taux de FP avec suivi rapproché T0=12,3 % ; T1-T2=5,9 % (FP suivi rapproché / pop dépistée).
- Pourcentage des FP avec un suivi rapproché T0=47,4 % ; T1-T2=20,6 % (FP suivi rapproché / FP).

**Cancer Qualité de vie et anxiété (15)**

Sous étude incluant les participants de 16 centres ACRIN (sur 33 centres au total).

À l'inclusion, information des sujets sur le taux important de faux positifs et la détection éventuelle d'autres anomalies.

Pour les sujets ayant un examen positif (vrai positif, faux positif et autre anomalie), quel que soit le tour, questionnaire de qualité de vie (SF-36) à l'inclusion puis 1 mois et 6 mois après les résultats, calcul de deux scores de composante physique et mentale. Questionnaire mesurant l'anxiété (STAI) à 1 mois et 6 mois après les résultats.

Appariement avec des sujets ayant des résultats négatifs.

Résultats :

2812 participants : 1024 faux positifs, 63 vrais positifs, 344 ayant une anomalie autre détectée et 1381 négatifs. Taux de retour des questionnaires : 82 % à 1 mois et 71 % à 6 mois.

Pas de changement des scores de qualité de vie ni de l'anxiété à 1 mois et 6 mois pour les sujets ayant un résultat faux positif, négatif ou avec une anomalie détectée.

Diminution de la qualité de vie et augmentation de l'anxiété pour les sujets ayant un diagnostic de cancer (vrais positifs).

Conclusion des auteurs sur l'importance de l'information lors de l'inclusion.

### **Perception du risque lié au tabac (16-18)**

Sous étude réalisée dans 8 centres. Questionnaire spécifique (25 questions), développé pour cette étude, évaluant la perception du risque lié au tabac et de la sévérité des maladies liées au tabac, les connaissances du risque, l'inquiétude liée au cancer pulmonaire et autres maladies liées au tabac, la confiance dans la possibilité d'arrêt du tabac et du maintien, la perception des bénéfices de l'arrêt.

Résultats :

À T0 (16), 630 sujets ont participé, dont 55 % de fumeurs actuels.

Les fumeurs actuels avaient une plus haute perception du risque de cancer pulmonaire et de maladies liées au tabac et étaient plus inquiets vis-à-vis de ces maladies.

Les anciens fumeurs étaient plus confiants pour maintenir l'arrêt et plus persuadés des bénéfices de l'arrêt du tabac.

Tous surestimaient la prévalence du cancer pulmonaire chez les fumeurs mais sous-estimaient l'augmentation du risque due au tabagisme. Les sujets sous-estimaient la fréquence des autres maladies liées au tabac ainsi que les années de vie perdues.

L'intention d'arrêt du tabac était liée à la perception du risque.

À T1, 430 sujets ont rempli le second questionnaire (plus d'anciens fumeurs).

Aucune modification significative de la perception du risque et des connaissances n'a été constatée entre T0 et T1, quel que soit le statut tabagique, hormis une augmentation de la perception des bénéfices de l'arrêt du tabac chez les anciens fumeurs.

À T1, 9,7 % des fumeurs avaient arrêté de fumer et 6,6 % des anciens fumeurs avaient repris. Aucun des éléments étudiés n'étaient associés au changement de statut tabagique.

### **Arrêt du tabac**

#### **Résultats 10 centres LSS (19)**

Sous étude réalisée dans les 10 centres LSS, à partir des questionnaires annuels et des résultats des dépistages aux différents tours. Les sujets chez lesquels un cancer pulmonaire a été diagnostiqué au cours du programme ont été exclus.

15 489 sujets étaient éligibles à cette étude et les données de 14 621 sujets ont été analysées.

Les résultats montrent une diminution des fumeurs au cours du programme de dépistage, quel que soit le résultat du dépistage. La probabilité d'arrêt du tabac était liée au résultat du dépistage, et augmentait avec la sévérité du résultat.

---

Lorsque le résultat était normal, le pourcentage de fumeurs passait de 87% à T1 à 62% à T7. Pour un résultat avec suspicion de cancer pulmonaire au tour précédent, le pourcentage de fumeur passait de 82% à T1 à 57% à T7.

#### **Résultats chez les sujets de plus 65 ans (20)**

Sous-analyse comparant les résultats du groupe TDM chez les sujets <65 ans et ≥ 65 ans.

À l'inclusion, les sujets de plus de 65 ans étaient plus souvent des anciens fumeurs ayant plus fumé et présentant plus de comorbidité.

Concernant le dépistage, l'adhérence était identique, la fréquence des examens positifs était significativement plus fréquente chez les sujets de plus de 65 ans (28,7 % vs 22,5 %, de même que les faux positifs (27,7 % des sujets dépistés vs 22 %).

La sensibilité était la même et la VPP supérieure du fait d'une incidence des cancers plus élevée chez les plus âgés.

Concernant la prise en charge, la fréquence des procédures invasives pour faux positifs était supérieure, celle des complications après procédure invasive pour faux positif était similaire (8,5 % vs 9,8 %) mais avec plus de complications majeures (3,4 % vs 1,9 %). On ne notait pas de différence pour le stade au diagnostic ni pour le taux de résection et les complications post-opératoires. La survie à 5 ans était de 55 % vs 65 %.

Si les auteurs concluent que le dépistage par TDM est aussi performant chez les plus de 65 ans, associé à un taux de résection identique et une survie proche, les résultats ne concernent cependant que le bras TDM et ne montrent pas l'apport du TDM comparé à la radiographie thoracique chez les plus âgés.

#### **Variabilité d'interprétation des examens**

##### **Variation inter-radiologues pour le TDM (21)**

Lecture par 16 radiologues de 135 tomodensitométries faible dose réalisées dans les centres LSS (tirés au sort, 75 examens positifs, et 60 négatifs (nodules < 4mm/ nodules bénins / aucun nodule)).

Le coefficient Kappa pour la concordance du diagnostic allait de 0,64 à 0,58 selon les catégories et la concordance pour les recommandations était faible (K=0,35).

Pour la distinction des examens positifs et négatifs. Un accord entre les 16 radiologues était retrouvé pour 44 % des examens, 14-15 lecteurs pour 24 %, 11-13 lecteurs pour 19 % et 8-10 pour 13 % des examens.

##### **Variation inter-radiologues pour la radiographie (22)**

Lecture par 9 radiologues de 100 radiographies thoraciques réalisées dans les centres LSS.

Le coefficient Kappa pour la présence d'au moins un nodule calcifié était de 0,38.

Parmi les 16 examens ayant révélé un cancer, 87 % avaient été classés comme suspects par les radiologues (de 81 % à 94 % selon le lecteur). La concordance pour les recommandations était faible (K=0,34).

#### **Risque de cancer pulmonaire en fonction de la présence de nodules non calcifiés (25)**

Analyse de l'incidence des cancers sur trois périodes : 0-23 mois/23-59 mois et 60-84 mois après T0, en fonction de la détection de nodules non calcifiés à la tomodensitométrie faible dose. Une augmentation du risque de cancer a été observée sur le long terme (RR=1,8 [1,4-2,4]). Le risque à long terme était plus important pour des nodules dans le même poumon (RR=2,4 [1,8-3,4]) et le même lobe (RR=3,5 [2,3-5,2]) et pour des nodules en verre dépoli (RR=3,1 [1,4-6,6]).

#### **Prévalence et évolution des anomalies interstitielles pulmonaires (26)**

Sous-analyse dans un centre, des données de la tomodensitométrie à T0 et à 2 ans pour 884 sujets. La prévalence observée des anomalies interstitielles pulmonaires était de 9,7 % [7,9-11,9]. Des anomalies non fibrotiques ont été retrouvées chez 6 % des sujets, s'améliorant à deux ans chez 50 % d'entre eux. Des anomalies fibrotiques ont été retrouvées chez 2 % des sujets, avec 37 % de progression à 2 ans. Les anomalies étaient plus fréquentes chez les fumeurs actuels et ceux ayant une consommation tabagique importante.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac ;  
analyse critique des données publiées : essai NLST

**Rapport coût-efficacité (27)**

Le cout des interventions a été évalué à 3 074 \$ par personne pour le dépistage par tomodensitométrie, 1 911 \$ pour le dépistage par radiographie et 1 443 \$ en l'absence de dépistage. Le ratio coût-efficacité d'un dépistage par tomodensitométrie a été évalué à 52 000 \$ par année de vie gagnée.

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bras contrôle radiographie	
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas de discussion des résultats à long terme	
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Limites identifiées**

- ✓ Effets secondaires regardés uniquement pour les tests + → Effets secondaires d'un examen de dépistage négatif non regardés.
- ✓ Suivi des examens positifs non standardisé.
- ✓ Sites d'inclusion spécialisés dans le cancer. Plus de décès post-chirurgie à prévoir en cas de dépistage généralisé.
- ✓ Pas d'IC95% pour les résultats stratifiés. Résultats significatifs dans les strates ? (7)
- ✓ Les méthodes de calcul du nombre de personnes à dépister pour éviter un décès ne sont pas claires, elles varient d'un article à l'autre et les dénominateurs fournis ne semblent pas cohérents avec un calcul fondé sur les taux d'incidence utilisés pour calculer l'efficacité du dépistage (ils ne tiennent pas compte de la durée effective du suivi dans les différents groupes).

▪ **Forces identifiées**

- ✓ Méthodologie et description des résultats.

▪ **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

- ✓ Diminution de la mortalité observée à 5 ans de suivi.
- ✓ Problème du bras de comparaison dont l'efficacité n'a pas été prouvée et ne correspond pas aux pratiques de soins courants en France.
- ✓ Difficulté d'interprétation des résultats sur du long terme. Probable diminution de l'effet avec un suivi plus long.

## Annexe 6 - Grille de lecture critique de l'essai Nelson.

### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### ETUDE Nelson

#### Références

1. Van Iersel et al. Int J Cancer 2006 ; 120 : 868-74 : Processus de sélection et calcul de la taille. (85)
2. Xu et al. Lung Cancer 2006 ; 54 : 177-84 : Aspects radiologiques et définition des nodules. (88)
3. Van Klaveren et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2221-9 : Performance du test et fréquence de positivité. (86)
4. Baecke et al. Lung Cancer 2010 ; 69 :66-70 : Seulement étude contamination, bras témoin. (67)
5. van't Westeinde et al Eur J Cardio-thor Surg 2012 42 420-9 : Complications post-chirurgie. (87)
6. Horeweg et al. Lancet Oncol 2014 ; 15 :1332-41 : Probabilité de cancer du poumon en fonction de la taille du nodule ; limité à un sous-groupe du bras dépistage. (73)
7. Van den Bergh et al. Eur Resp J 2009 ; 34 :711-20 : Facteurs déterminant le consentement (y compris sujets refusant) ; peu informatif. (78)
8. Van der Aalst et al. Lung Cancer 2012 ; 71 : 204-10 : Programme secondaire de cessation du tabagisme ; peu informatif. (84)
9. Gietema et al. Radiology 2006 ; 241 :251-7 : Variabilité technique des mesures automatisées des nodules pulmonaires ; peu informatif. (69)
10. Horeweg et al. Am J Respir Crit Care Med 2013 ; 187 : 848-54 : Caractéristiques des cas de cancer du poumon ; limité au groupe dépistage ayant au moins un scanner. (71)
11. Horeweg et al. Eur Respir J 2013 ; 42 : 1659-67 : Article très redondant avec le précédent, avec malgré tout quelques légères variations dans les nombres. (72)
12. Oudberk et al. JBR-BTR 2013 ; 96 : 163-6 : Pas d'objectif défini ; reprend les résultats des articles précédents. (74)
13. Ru Zhao et al. Cancer Imaging 2011 : 11 : S79-S84 : Description du protocole de prise en charge des nodules et classifications ; reprise de quelques résultats déjà publiés. (75)
14. Scholten et al. Eur Radiol 2015 ; 25 : 81-8 : Révision des scanners des cancers d'intervalle ; limité aux centres néerlandais et au bras dépistage. (76)
15. Van den Bergh et al. Cancer 2008 ; 113 : 396-404 : Questionnaire sur qualité de vie liée au scanner et à l'attente ; sous-groupe très limité. (77)
16. Van der Aalst et al. Thorax 2010 ; 65 :600-5 : Évaluation de l'impact du dépistage sur la cessation du tabagisme ; sous-groupes des 2 bras. (82)
17. Van der Aalst et al. Eur Respir J 2011 37 1466-73 : Impact des résultats sur la cessation du tabagisme ; sous-groupe selon les résultats du scanner. (83)
18. Zhao et al. Radiology 2014 ; 270 : 872-9 : Prédiction de la résolution des nodules identifiés ; peu informatif. (93)
19. Bunge et al. Lung Cancer 2008 ; 62 : 385-90 : Déterminants du stress en fonction de la perception du risque ; petit sous-groupe dépistage ; pas informatif. (68)
20. Gietema et al. Radiology 2007 ; 244 : 890-7 : étude sur l'emphysème dans un petit sous-groupe dépisté ; pas informatif. (70)
21. van den Bergh et al. Eur J Cancer 2010 ; 46 : 3300-6 : effet du consentement sur la qualité de vie ; continuation de l'article de 2009 ; peu informatif. (80)
22. van den Bergh et al. Br J Cancer 2010 ; 102 : 27-34 : Étude de la qualité de vie à 2 mois ; échantillon de deux centres néerlandais. (79)
23. van den Bergh et al. Eur Respir J 2011 ; 38 : 154-61 : Étude de la qualité de vie à 2 ans ; même échantillon. (81)
24. Xu et al. Eur J Radiol 2008 ; 68 : 347-52 : Valeurs des paramètres radiologiques pour différencier entre bénin et malin ; échantillon limité à 2 ans et aux nodules ; peu informatif. (89)
25. Xu et al. Eur J Radiol 2009 ; 70 : 492-8 : Même type d'étude sur d'autres paramètres radiologiques ; peu informatif. (91)
26. Xu et al. Radiology 2009 ; 250 : 264-72 : Même type d'étude tenant compte du changement entre 3 mois et 1 an ; date et échantillon différents ; peu informatif. (90)
27. Zhao et al. Eur Radiol 2012 ; 22 : 2076-84 : Confrontation de la reconstitution tridimensionnelle à la lecture double prévue dans l'essai ; sous-groupe de 400 scanner initiaux ; peu informatif. (92)

Protocole disponible  Oui  Non .....

#### ▪ Objectif de l'étude

Estimer si le dépistage, par le scanner à 1, 2 et 4 ans, réduit la mortalité spécifique par cancer du poumon de 25 % par rapport à un groupe qui ne reçoit pas de dépistage (Xu, intro). 0, 1 et 2 ans (van Klaveren début des méthodes, mais mention aux 4 ans page 2223).

Nombreuses études ancillaires.

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>Durée de suivi retrouvée dans calcul taille d'échantillon</b>	
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Nelson

▪ **Population de l'étude**

- Pays : Pays-Bas (7 districts), Belgique (14 municipalités de Louvain).
- Période 2003- (1, page 868, 1C).
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) : 4 instituts (Xu, intro).
- Modalités de recrutement.  
Registre de population ; envoi d'un questionnaire ; identification des éligibles ; proposition de participation ; randomisation des volontaires.
- Critères d'inclusion
  - Sexe  Hommes seulement au Pays-Bas (Van Ijssels), mais contradiction dans Scholten, car citent 7155 participants aux Pays-Bas (1254 femmes ; 17,5 %)  Femmes  Deux sexes en Belgique
  - Age : 50-75 ans.
  - Tabac :
    - Critères : fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis moins de 10 ans ( $\leq 10$  ans dans van der Bergh 2009), ayant fumé plus de 15 cig/jour pendant 25 ans ou plus de 10 cig/jour pendant 30 ans.
    - Modalités de mesure de la consommation : Questionnaire NCI.
  - Autres expositions : Aucune information.
- Critères d'exclusion  
Mauvaise ou moyenne santé perçue, impossibilité de monter deux étages, poids  $>140$ kg ( $\geq$  dans van der Bergh 2009).  
Antécédents ou présence de cancer du rein, du sein ou de mélanome.  
Antécédents de cancer du poumon dans les 5 ans en cours de traitement.  
Scanner dans l'année.

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités pratiques de sélection comparables		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Pas indiqué, mais a priori identique dans les 2 pays	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Schéma d'étude et randomisation**

- Nombre de groupes :  Deux  Plus de deux .....
- Étude de supériorité  Oui  Non
- Modalités de génération de la séquence de randomisation : information pas retrouvée.
- Transmission de l'allocation : information pas retrouvée.
- Modalités de mise en œuvre : information pas retrouvée.

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

- **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose (Xu et al)**
  - Dose : adaptée au volume corporel (3 groupes  $<50$ ,  $50-80$ ,  $>80$  kg), volume CTDI 0,8, 1,6 et 3,2 mGy.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Nelson

- 
- Caractéristiques de l'appareil : 16-detector multislice, Philips ou Siemens.
  - Modalités techniques de réalisation.

4 centres : Groningen, Utrecht, Haarlem et Louvain.

12 secondes ; 16 barrettes x 0,75 mm= 12 mm de largeur de coupe et 15 mm d'avance de table par rotation (pitch 1,5, devrait être égal à 15/12).

En inspiration.

- Dose reçue / Dose théorique : information pas retrouvée.
- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme...) : ambiguïté sur le rythme de base (1, 2 et 4 selon Xu ; 0, 1 et 2 selon van Klaveren ; 0, 1, 2 et 5,5 ans selon Horeweg 2013) ; bien 4 tours dont un à 4,5 ans pour Oudkerk 2013 ; pour l'instant, rien sur des scans ultérieurs. Fin du programme de dépistage après 4<sup>ème</sup> tour, y compris le suivi pour les positifs à T4.
- Nouvelle ambiguïté dans Ru Zhao : parle de Year 1, Year 2, Year 4 et Year 6 et dans Scholten : T0, T1, T3, T5,5.

- Évolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non information pas retrouvée  
si oui .....

• **Définition d'un TDM positif (Xu)**

Interprétation des images avec logiciel Syngo Lungcare (13 premiers lecteurs, expérience 0 à 20 ans ; van Klaveren) ; 2<sup>ème</sup> lecture systématique à Groningen, par 2 puis 3 radiologues (selon Xu, pas mentionné par van Klaveren, expérience 6 ans) recrutés pour l'étude ; insu du deuxième lecteur selon Xu et pour Oubkerk, pas selon van Klaveren ; 3<sup>ème</sup> lecteur (2 possibles) pour résoudre les discordances (selon van Klaveren, après discussion entre 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> lecteur, confirmé par Scholten) ; deux lecteur indépendants pour Oudkerk 2013.

Définition d'un nodule selon nomenclature américaine (référence 6 article Xu) ; classification dans Tableau 1 Xu et al. Horeweg 2014 : <4mm négatif ; 4-8mm intermédiaire ; >8mm. Reprise des modalités de mesure volumétrique dans Oudkerk 2013.

Définition d'un changement de volume si plusieurs scanners.

- Description de la stratégie de confirmation diagnostique :
  - Algorithme informatique d'évaluation des modules (Xu et al).
  - Rythme de répétition des scanners selon classification initiale.
  - Stratégie complète décrite dans tableau 2 Xu, pour le scanner initial et dans le tableau 4.
  - Stratégie de confirmation référence 9 Xu, mais semble un document non publié en néerlandais.
  - Stratégie diagnostique selon ces documents après RCP locale (Xu) ; pneumologue du centre, pour bronchoscopie avec biopsie ou cytologie par rinçage. Panel international d'assurance qualité de l'anatomopathologie.
  - Stratégie diagnostique selon van't Westeinde et al : examen clinique, spirométrie, bronchoscopie, PET-scan, et scan standard avec injection du thorax et de l'abdomen haut.

- Description des modalités de traitement :

Résection chirurgicale (Xu) ; lobectomie sauf si fonction respiratoire médiocre (Xu). Traitement standard selon recommandations publiées (van Klaveren).

En tout, 19 chirurgiens ; résection par thoracoscopie assistée par vidéo ou thoracotomie, après médiastinoscopie si ganglions.

- Description des modalités de prise en charge des faux positifs : information pas retrouvée.
- Évolution de la prise en charge dans le temps ?  Oui  Non Information pas retrouvée.

si oui .....

• **Intervention de comparaison**

X Absence d'intervention/soins courants

.....

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Nelson

Autre : Aide à la cessation du tabagisme proposée dans les deux bras (selon déclaration de l'essai en 2006) .....

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Intervention de référence adéquate	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation :

Monitoring informatisé sur Internet (Xu et al).

- Durée de suivi prévue au protocole :

Une indication dans Scholten : un cas de cancer de suivi 6 ans après la fin du dépistage : donc 5,5 ou 6 ans + 6 ans : suivi compatible avec 11,5 ou 12 ans de suivi ; mais jamais spécifié.

Van Klaveren : les personnes avec un diagnostic au round de dépistage à T0 quittent l'essai (p 2223, 1<sup>ère</sup> colonne). Suivi à 2 ans des modules positifs dans Horeweg 2014.

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi précisée	14a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Modalités de suivi comparables	11a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : comment ? En insu ?)**

- Effets mesurés d'efficacité  mortalité globale  mortalité spécifique Lung cancer mortality

- Autres effets mesurés  incidence  impact sur l'arrêt du tabac

Hereweg 2014, limité à un sous-groupe du bras dépistage. Au Pays-Bas, contact avec le registre national des cancers (Scholten).

autre (préciser)

Sensibilité et spécificité du scanner (van Klaveren, limité à 7557 participants).

Abstinence tabagique (Van der Aalst 2010) : échantillon aléatoire (tirage non décrit) d'hommes dans chaque bras et suivi à deux ans ; exclusion des scans positifs et des sujets off-study (décès, cancer, PDV) ; questionnaire tabac initial et 2 ans après randomisation.

Impact des résultats sur le tabagisme (Van der Aalst 2011) : échantillon aléatoire (tirage non décrit) d'hommes, probablement lié à ceux de l'article précédent, car même nombre d'exclus ; répartis en résultats négatifs et au moins un résultat indéterminé.

- Modalités de mesure : information non retrouvée.

- Techniques d'insu : information non retrouvée.

- Mesure des effets indésirables.

- Évoquées pour les personnes opérées suite à une image positive (van't Westeinde et al.) : saisie par les investigateurs ; vérification centralisée à partir des dossiers copiés et transmis à Rotterdam. Complications définies comme le décès dans les 30 jours ou la même hospitalisation où, selon Euroscore, saignement ou chylothorax ou complication gastro-intestinale nécessitant re-intervention, abcès, pneumonie nosocomiale, infarctus du myocarde, insuffisance rénale nécessitant dialyse, AVC, arythmie grave, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire avec respirateur >48h, insuffisance cardiaque avec OAP.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Nelson

- Van den Bergh 2008 : mesure de la QdV (SF-12 et EuroQoL) avant, puis 1 jour et 6 mois après le scanner ; échantillon limité de sujets consécutifs entre 06/2005 et 11/2005 ; dimension inconfort et anxiété (Speilberger). Publications complémentaires van den Bergh 2010 et 2011.
- Mesure des faux positifs : quelques éléments dans Horeweg 2014, limité à un sous-groupe du bras dépistage ; idem Horeweg 2013/2 ; quelques éléments dans Zhao 2012, limité à un sous-groupe du bras dépistage.
- Mesure des faux négatifs : quelques éléments dans Horeweg 2014, limité à un sous-groupe du bras dépistage ; éléments incomplets dans Zhao 2012, limité à un sous-groupe du bras dépistage.
- Mesure de l'observance : semble seulement définie comme nombre de personnes ayant eu le scanner ; dénominateur n'excluant pas les cas dépistés du tour précédent.
- Mesure de la contamination (Baecke et al) : définie comme radiographie pulmonaire ou scanner dans le bras de référence, avec question précisant les raisons, mais pas vraiment de certitude que contamination, notamment parce qu'exclut la raison « conseil d'un médecin » ; questionnaire envoyé après 2 ans et portant sur une période de 4 ans, mais analyse faite pour les 24 mois suivant la randomisation ; étudiée dans sous-groupe de Nelson (29 ou 30 % tirées au sort – stratification selon le statut fumeur/ancien fumeur, mais méthode non décrite — parmi les personnes bras référence incluses entre 21/04/2004 et 27 mai 2005).

Effets attendus et leur mesure	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Évaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la contamination		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

#### Calcul de la taille d'échantillon

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non Simulations faite pour 20, 25 ou 30 % de réduction (Van Iersel), (95 % compliance ; 5 % contamination ; 10 ans de suivi)
- Bêta : 20 %.
- Alpha : 5 %.
- Unilatéral  Bilatéral
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?) : US Cancer Prevention Study II, en fonction de l'âge et du tabac.
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues : information non retrouvée.
- Taille prévue :  
17300 participants pour une hypothèse retenue de 25 % de réduction.  
27900 participants pour une hypothèse retenue de 20 % de réduction.  
16000 finalement attendu à la fin du recrutement.

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Nelson

▪ **Analyse**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui  non Information non retrouvée.
- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité : Information non retrouvée.
- Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalles de confiance  oui  non

Analyse de van Klaveren sur performance diagnostique : formules non fournies pour les IC95 %.

Analyses de sensibilité et de spécificité des différents protocoles : Horeweg 2014, limité à un sous-groupe du bras dépistage.

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes/modélisation adéquate	12a 12b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Pour étude probabilité cancer	Horeweg 2014

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale...).

Au 18 octobre 2005, 15348 randomisés (van Iesle), mais Xu et al indiquent 15523 hommes et Baecke et al indiquent 15822 (7915 dépistage ; 7907 référence ; ambiguïté sur les randomisés dans Oudberk 2013) ; retrouvés dans Horeweg 2014. 7557 patients ont reçu le scanner à M, M12 et M24 (van't Westeinde et al.).

Suivi médian de 8,6 années, limité au groupe de Horeweg 2014 (Pays-Bas, bras dépistage, sauf non compliants).  
1,6 % de femmes.

Ambiguïté sur deux tours de recrutement.

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits : information non retrouvée.

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) : information non disponible.
- Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance).

Cf. Horeweg 2014 pour probabilité de cancer du poumon, limité à un sous-groupe du groupe dépistage ; 200 personnes avec cancer du poumon confirmé sur 7915 (2,6 %). Présentation des distributions de stade du cancer seulement présentée globalement, mélangeant cancers multiples (n = 4 sur 200) ; pas de différence par tour de dépistage (C1 : 70/7557= 0,93 % ; C2 : 55/7295=0,75 % ; C3 : 75/6922=1,1 %).

Abstinence tabagique (Van der Aalst 201) : 641 dépistés ; 643 témoins ; taux de réponse très différents entre les deux groupes : 90,6 % dépistés et 78,2 % témoins, avec des taux d'abstinences plus élevés dans le deuxième groupe à T0 (biais de sélection probable). Pas de différence de cessation à deux ans.

Effet des résultats négatifs ou indéterminés sur le tabac (Van der Aalst 2011) : 550 négatifs, 440 indéterminés, dans le bras dépisté ; taux de réponse différent (90,1 % négatifs ; 93,6 % indéterminés) ; exclusion des arrêts avant les résultats (incertitude sur les nombres et le dénominateur final : cf. fig1) ; à 2 ans, plus d'essais d'arrêts chez les indéterminés que chez les négatifs (tests probablement inadéquats, car erreurs-types plus large que les moyennes de nombre d'essais d'arrêts (p 1469 2<sup>ème</sup> colonne ; pas de différence d'abstinence.

- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

Taux de procédures invasives (van Klaveren : limité au diagnostic) 1,2 % au 1<sup>er</sup> round, 0,8 % au 2<sup>ème</sup> round. Procédures invasives chez FP (Horeweg 2013/2) : 67/273=24,5 % (ambiguïté sur dénominateur : 258).

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Nelson

van't Westeinde : 415 sujets avec un test positif de 04/2004 à 12/2008 (5.5 %). 182 thoracotomie plus 5 thoracoscopie avec thoracotomie secondaire : 10 pneumonies (5 %), 2 abcès (1 %), 8 autres complications graves. Complications mineures chez les 203 interventions : 47 fuites (23,2 %), 17 tachycardie supraventriculaires (8,4 %), 17 infections (8,4 %), 10 paralysies diaphragmatiques (4,9 %), 9 atélectasies (4,4 %), 36 autres.

Van den Bergh 2008 : 341 sujets, 31 exclus dont ceux qui ont un scan positif (n = 15+5) et 10 défauts d'observance ; 270 ont répondu aux 3 questionnaires (77 %) ; inconfort pour l'attente des résultats chez environ la moitié des patients ; pas de résultats notables sur la QdV ; étude plus complète publiée en 2010 : 1466 participants, 41 exclusions ; taux de réponses calculés sur dénominateurs décroissants, 71,4 % aux quatre questionnaires ; augmentation du score de stress en cas de résultat indéterminés et diminué en cas de résultat négatif ; persistance de la différence à 2 mois ; même groupe suivi à deux ans dans van den Bergh 2011 : même différences de réponse aux questionnaires entre les deux groupes ; pas de différences sur la QdV entre les deux groupes, mais même différence sur les scores de stress à 2 ans.

- Faux positifs/spécificité

Van Klaveren : 70/7557 détection de cancer 1<sup>er</sup> round (0,9 %) ; spécificité 1<sup>er</sup> round : 98,3 % → FP : 1,7 % IC95 % : 1,4 %--2,0 % ; 40/7289 détection de cancer 2<sup>ème</sup> round (0,5 %) ; spécificité 2<sup>ème</sup> round : 99,0 % → FP : 1 % IC95 % : 0,8 %--1,3 %).

Horeweg 2014 : uniquement sur le bras dépisté Pays-Bas.

Positifs (Oudkerk) : C1 : 196/7557 = 2.6 %, dont 126 FP → 1,7 %.

Zhao 2012 : valeurs de « FP/examination » fournies dans le tableau 1 ; numérateurs et dénominateurs pas clairs.

Ambiguïté sur le numérateur et le dénominateur.

- Faux négatifs/sensibilité

Van Klaveren : sensibilité 1<sup>er</sup> round : 94,6 % → FN : 5,4 % IC95 % : 2,0 %--13,5 % ; sensibilité 2<sup>ème</sup> round : 96,4 % → FN : 3,6 % IC95 % : 0,9 %--13,2 %

Horeweg 2014 : uniquement sur le bras dépisté Pays-Bas ; exclusion des patients n'ayant pas fait leur scanner ; implique que le gold-standard n'est pas appliqué à tout le monde et exclusion potentielle de FN.

Scholten (NL) : 61 intervalles sur 7155 participants (0,85 %), dont 26 ayant une scanner révisé et confirmé normal (vrai intervalle) et donc 35 FN sur les 3 premiers tours, mais ne précise pas par tour.

Zhao 2012 : valeurs de sensibilité fournies dans le tableau 1 ; numérateurs et dénominateurs pas clairs ; Se = 78,1 %.

- Observance

Quelques données dans Horeweg 2013 (les 2 articles) : tour 1 : 358 non dépistés (7557/7915=95,5 %) ; tour 2 : 7295/(7915-70 cas)=93,0 % ; tour 3 : 6922/(7915-70-55)=88,9 % (cf. flowchart page 849) ; pourcentages donnés dans le deuxième article n'ont probablement pas utilisé le bon dénominateur et ont des numérateurs différents. Donc ambiguïté sur participation précise.

Idem dans Oudkerk : C1 : 7557 scanners sur 7915 randomisés → 95,5 % ; C2 7289.

- Contamination

Baecke. Taux de réponse 73,0 % ; contamination 2,3 à 3,8 % selon définitions et hypothèse faites.

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs/diagramme de flux	13a 13b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	16							
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Contamination décrite		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Nelson

Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adhésion surveillée et décrite		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suivi respecté		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

**Autres éléments**

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Limites identifiées**

- Modalités prévues et effectivement utilisées très peu détaillées.
- Variabilité considérable dans les effectifs des sous-groupes analysés.

▪ **Forces identifiées**

▪ **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

- Aucune possible pour l'instant.

## Annexe 7 - Grille de lecture critique de l'essai DLCST.

### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### **ETUDE Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)**

Remarque importante : une collaboration avec Nelson programmée / analyse globale.

NCT00496977 dans cette déclaration : Allocation: Randomized / Intervention Model: Parallel Assignment / Masking: Single Blind mais cette spécificité n'est pas retrouvé dans l'article.

Références :

1. Pedersen et al. J Thorac Oncol 2009; 4: 608-14 : présentation étude et premiers principaux résultats ([100](#))
2. Saghir Z et al. Thorax 2012 ; 67 : 296-301 : principaux résultats ([104](#))
3. Hestbech MS et al. Lung Cancer 2011 ; 73 : 325-331 : Participation ([98](#))
4. Saghir Z et al. Lung Cancer 2011 ; 71 :323-7 : Contamination ([103](#))
5. Aggestrup LM BMJ Open 2012 ;2 e000663 : conséquences psychologiques (tours 1 et 2) ([94](#))
6. Kaerlev L et al. BMC cancer 2012 ; 12 :188 : Utilisation anxiolytiques/ Antidépresseurs ([99](#))
7. Rasmussen JF et al. Lung Cancer 2014 ;83 :347-55 : cout ([102](#))
8. Ashraf H et al. Thorax 2009 ; 64 :388-92 : Arrêt tabac (à 12 mois) ([95](#))
9. Ashraf H et al. 2011 ; 66 :315-9 : intérêt pour la stratégie de confirmation du TEP et temps de doublement du volume (article annexe sur 54 nodules) ([96](#))
10. Ashraf H et al. Thorax 2014 ;69 :574-9: Arrêt tabac (à 5 ans) ([97](#))
11. Rasmussen JF et al. Lung cancer 2015 ; 87 : 65-72 : conséquences psychologiques (5 tours) ([101](#))

Protocole disponible  Oui  Non

- **Objectif de l'étude** : Évaluation du dépistage TDM faible dose versus visite seule pour la détection des évènements pulmonaires (nodules/cancer) et mortalité spécifique et globale.

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mortalité sp	Pedersen
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25% à 10 ans si fusion avec Nelson	Sinon Ecrit 20% en 2012

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

#### ▪ **Population de l'étude**

- Pays : Danemark.
- Période : 2004-2006 (oct-mars).
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) : 1 CHU Copenhague.
- Modalités de recrutement : journaux locaux et régionaux.
- Critères d'inclusion
  - Sexe  Tous sexes
  - Age : 50-70 (moy. 57 ans).
  - Tabac : OUI.
    - Critères : 20PA et plus ; actuel et ancien (arrêt après 50 ans de moins de 10 ans) : 20 % anciens fumeurs.
    - Modalités de mesure de la consommation : Questionnaire + échelle de dépendance.
  - Autres expositions : non précisé.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai DLCST

- Critères d'exclusion : poids > 130 kg ; espérance de vie de moins de 10 ans ; CT année précédente ; Cancer diagnostiqué et traité (poumon/sein/mélanome) et cancer de moins de 5 ans ; atteinte de la fonction respiratoire (spirométrie/3 étages) ; tuberculose dans les 2 ans précédents.

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cancer antérieur ?	
Modalités pratiques de sélection comparables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Schéma d'étude et randomisation**

- Nombre de groupes :  Deux : examen clinique + TDM Base et 1/ an pendant 4 ans *versus* examen clinique (sans RT ni CT).
- Étude de supériorité  Oui
- Modalités de génération de la séquence de randomisation : Block de 10.
- Transmission de l'allocation : information non retrouvée.
- Modalités de mise en œuvre : information non retrouvée.

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

• **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose**

- Dose : paramètres TDM faible dose : 120KV et 40mAs.
  - Caractéristiques de l'appareil : MD-CT Scanner.
  - Modalités techniques de réalisation : sur dos après inspiration ; section 3mm/1 mm reconstruction ; 5 mm/1mm.
  - Dose reçue / Dose théorique : information non retrouvée.
- Cf. Pedersen 2009 pour détails.*
- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme...) : 1 dans le mois suivant la randomisation puis annuel pendant 4 ans.

- **Évolution du dépistage dans le temps ?** pas d'information retrouvée pas d'élément montrant une évolution.

- **Définition d'un TDM positif : 4 catégories : POS= 3 : 5-15mm : TDM 3 mois ; 4 (+ 15mm) et 5 (évolutif+25 %) : investigation Dg.**

*Relecture TDM par 2 radiologues certifiés évaluant indépendamment l'un de l'autre, avec comité si désaccord pour consensus.*

- Description de la stratégie de confirmation diagnostique (détails Ashraf 2011) : Test négatif (Cat1/2 : nodule calcifié jusqu'à 20 ou nodule de moins de 5 mm), Test + = catégories 3/4/5 : test + 5mm non calcifié.

Prise en charge des positifs: TDM avec contraste ; Thoracoscopie mais variable selon l'avis d'experts

- Description des modalités de traitement : Recommandations nationales ; (réunion multidisciplinaire) réalisation dans 2 centres (*Page 610 ; 2<sup>ème</sup> colonne : dernier chapitre du paragraphe surveillance*).
- Description des modalités de prise en charge des faux positifs : peu précis, selon recommandations européennes.
- Évolution de la prise en charge dans le temps ? Pas d'information retrouvée.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai DLCST

• **Intervention de comparaison**

- Absence d'intervention
- Autres : un examen clinique et questionnaire (comme pour le bras intervention) plus une spirométrie annuelle (Pedersen 2009) dans les 2 groupes mais information sur spirométrie non retrouvée dans les articles suivants (la spirométrie doit être proposé surement dans le cadre des critères d'exclusion ?)

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Intervention de référence adéquate	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation : 1 / an pendant 4 ans après l'entrée dans l'étude (donc 5 ans) ; organisation peu décrite
- Durée de suivi prévue au protocole : 5 ans / intervention et **10 ans pour le critère de jugement**

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi précisée	14a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	pas encore atteint 2016	
Modalités de suivi comparables	11a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : comment? En insu?) : en général l'insu n'est pas précisé+++**

- Effets mesurés d'efficacité : 1) mortalité spécifique (fichier national des causes de dc+ hôpital+/ autopsie/dossier et comité international de revue indépendant) Mais dans article de Saghir 2012 comité local ? (page 298 haut page) 2) mortalité globale (fichier national)
- Autres effets mesurés  incidence (registre national cancer poumon)  impact sur l'arrêt du tabac (questionnaire)  
 autre : effet psychologique, utilisation d'anxiolytiques.
- Modalités de mesure : cf. les parenthèses au-dessus
- Techniques d'insu : pas d'insu retrouvé décrit (mais selon déclaration dans clinical trial.gov ; c'est simple insu).
- Mesure des effets indésirables : (Aggestrup 2012 : questionnaire spécifique COS tour 1 et 2 mais cet article a éliminé les positifs (VP et FP) de l'analyse, Ramussen 2015 : mm questionnaire COS-LC sur 5 tours) et utilisation de AX et AD (registre national de prescription : Kaeler 2012) ; effets sur l'arrêt du tabac (taux de fumeur : Ashraf 2009 et 2014) 12 mois et 5 ans.
- Mesure des faux positifs : TDM 3 mois et 1 an /évolution +/- avis d'experts (Table 3/ Pedersen) : pas très clair.
- Mesure des faux négatifs : cancer d'intervalle.
- Mesure de l'observance : = les PDV au suivi chaque année + contamination B control (résultats dans un autre article : Ashraf 2014).
- Mesure de la contamination : Oui Saghir 2011 (2,8 % groupe contrôle)= CT-scan poumon reçu en dehors de l'étude quelle qu'en soit la raison.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai DLCST

Effets attendus et leur mesure	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Evaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la <b>contamination</b>		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	article spécifique	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon (avec Nelson)**

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui 25 % réduction mortalité spécifique (avec Nelson).  
Autres éléments pris en compte : 95 % de compliance et 5 % de contamination.
- Bêta : 80 %.
- Alpha : 5 %.  
*Cf. article de Int J cancer 2006 Van Lersel.*
- Unilatéral  Bilatéral  non précisé
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?) : pas d'information retrouvée.
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues : non pas d'analyse intermédiaire a priori.

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Analyse**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui a priori (Thorax 2012/ mortalité spec mais en survie).
- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité : pas encore en 2016.
- Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalles de confiance  non

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	On n'a l'impression que non Ashraf 2014	
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes/modélisation adéquate	12a 12b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

---

▪ **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale, etc.).

5 861 sujets, 1 757 exclus (exclusion ou refus), donc 4 104 randomisés (70 %) : 2 052 vs 2 052 (attention article Ramussen 2015 dit finalement 2 037 groupe CT vs 2 042 groupe contrôle).

7,6 % refus donc 92,4 % d'acceptation de l'essai (339 refus sur 5 861 - 1 418).

En 2014, diagramme de flux disponible mais pas avant de façon complète : Cf. HASRAF 2014/ Rasmussen 2014 puis 2015.

29 PDV dont 15 groupe dépistage.

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits : pas d'information retrouvée.

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) :  
Dernier suivi : mars 2010 : attente finale mais article 2012 résultats préliminaires : en analyse de survie : mortalité spécifique (CT : 15 vs 11) : 0,73 vs 0,54 ( $p=0,428$ ) pour un suivi médian de 4,81 années dans les 2 groupes.
- Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) :
  - Nombre d'exams positifs (cat 3-5) non renseignés.  
Effectifs par catégories par nodules, ou effectifs des exams et sujets mais comprenant les catégories2 (considérés comme négatifs). Nombre de personnes rappelées pour un TDM de contrôle donné (cat 3) mais pas d'effectif des sujets directement en procédure diagnostique (cat 4 et 5).
  - Cancer du poumon (69 vs 24  $p<0,01$ ) ; plus de stade précoce (48 vs 8) et plus d'adénocarcinomes détectés.
  - Mortalité globale (103) : 61 (TDM) /42 ( $p=0,059$ ).
- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) :
  - Procédures invasives uniquement dans article 2009 sur résultats non complets de l'étude : groupe TDM : 40 procédures invasives (25 patients) soit 1,2 % et 8 patients avec résultats bénins : soit 32 %.
  - Faux positifs (pourcentage des exams réalisés) : 7,9 % (162/2052) baseline puis 1 à 2 % par an (1,7 puis 2 puis 1,6 puis 1,9 %).
  - Faux négatifs : 1 cancer d'intervalle.
- Participation (Thorax 2012) après les 5 tours : 95,5 % (TDM) *versus* 93 % (sans TDM) ; mais 73,5 % dans bras contrôle (sans TDM) selon Ramussen en 2015 (figure1).

Article de 2012

- CT : 99,7 % ; 96,3 % ; 94,5 % ; 96,5 % ; 90,2 % (T1 à T5).
- Cole : 100 % ; 95,2 % ; 91,5 % ; 89,6 % ; 88,6 %.
- Contamination : sur 4 ans de dépistage = / réponses (moins de réponse dans le groupe contrôle) : (199) 2,8 % (Saghir 2011) pour groupe Contrôle et 1,74 % (134 réponses) pour groupe CT ; en nombre d'individus (153 vs 112).
- Arrêt tabac 12 mois et 5 ans (augmentation d'arrêt en global dans les 2 groupes à 5 ans ; pas de différence entre les groupes : CT : 25 % puis 43 % d'ex-fumeurs, Cole : 23 % puis 43 % à 5 ans) ; en global qqz le groupe : augmentation d'anciens fumeurs de 24 % à 37 % (12 mois et 5 ans).
- Conséquences psychologiques (Rasmussen 2015) sur les 5 tours : impact psychologique négatif (en référence à la mesure de base) dans les 2 groupes du dépistage ; impact qui serait plus important dans le groupe contrôle dès le second tour / : réassurance pour le groupe CT devant des résultats normaux ?

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai DLCST

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs/diagramme de flux	13a 13b 16	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	En 2014...	
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Contamination décrite		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Adhésion surveillée et décrite		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Suivi respecté		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Combinaison avec Nelson	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Autres éléments**

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1 centre/ 2 sites traitement	
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Attente	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Limites identifiées**

- ✓ Puissance (avec Nelson) ; suivi en cours (10 ans).
- ✓ 1 site de recrutement.
- ✓ Recrutement/ Sélection personnes de statut socio-économique élevé dans cet essai dans les 2 bras.
- ✓ Mesure de la mortalité spécifique / Critère de jugement principal / fiabilité de la donnée (Comité indépendant + fichier national) mais finalement doute si comité local.

▪ **Forces identifiées**

- ✓ Estimation des coûts (sans les coûts indirects) : coût médecine premier et second niveau : 177 659 euros / pour un décès de cancer du poumon évité.
- ✓ Faux positif faible.
- ✓ Mesure de la contamination et définition mais sous-estimation possible car taux de réponse :
  - faible contamination mais attention cela peut dépendre de la définition / autres essais : différent de Dante car dans Dante il y avait radio thorax pendant la démarche diagnostique et dans Nelson définition différente (les CT scan pour raison diagnostic n'ont pas été pris en compte dans la contamination).
- ✓ Augmentation d'arrêt en global dans les 2 groupes à 5 ans, sans différence entre les groupes.
- ✓ Impact psychologique négatif du dépistage (en référence à la mesure de base) dans les 2 groupes ; impact qui serait plus important dans le groupe contrôle dès le second tour.

▪ ***Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?***

Il faut attendre l'analyse avec 10 ans de suivi et fusionnée avec Nelson (mais probablement pas acceptable méthodologiquement).

Remarque : l'article de 2011 Lung cancer est d'intérêt notamment la discussion autour de la participation selon les modalités de participation proposée (Nelson 31,9 % ; NLST : 0,5 %).

## Annexe 87 - Grille de lecture critique de l'essai Italung.

### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### ETUDE Italung

#### Références

1. Lopes Pegna et al. Lung Cancer 2009; 64: 34-40: Mise en place de l'étude et descriptif à T0 ([105](#))
2. Lopes Pegna et al. J Thorac Oncol 2013; 8: 866-75: Incidence cancer dans le bras TDM à 4 ans ([106](#))
3. Mascalchi et al. Br J Radiol 2012; 85: 1134-9: Dose reçue ([107](#))

Protocole disponible  Oui  Non .....

#### ▪ Objectif de l'étude

Mesurer l'effet d'un dépistage du cancer du poumon par 4 scanners thoraciques, faible dose, annuels comparé aux soins courants dans un essai contrôlé randomisé multicentrique en Toscane. Dans le cadre d'une collaboration internationale.

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

#### ▪ Population de l'étude

- Pays : Italie.
- Période : T0 mars 2004 → T3 février 2010.
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) : trois centres à Florence, Pise et Pistoia et un centre coordinateur : Institute for Cancer Prevention Research à Florence ((1) p35-C1-§3-4).
- Modalités de recrutement ((1) p35-C1-§5).  
269 médecins généralistes participants.  
Envoi d'un courrier par le médecin généraliste et le centre de dépistage présentant l'étude avec un questionnaire (âge, sexe, ATCD tabagique et médicaux).  
Pour les volontaires, signature d'un consentement et retour du questionnaire au médecin ou au centre coordonnateur.  
Communication du bras d'intervention par courrier (bras contrôle) ou par téléphone (bras d'intervention) ((1) p35-C2-§1-2).
- Critères d'inclusion ((1) p35-C2-§1).
  - Sexe  Hommes  Femmes  Tous sexes
  - Age : 55-69 ans.
  - Tabac :
    - Critères : ≥ 20 PA durant les 10 dernières années. Pour les anciens fumeurs, arrêt depuis moins de 10 ans.
    - Modalités de mesure de la consommation : non précisées.
  - Autres expositions.

Résidents dans un des trois districts et enregistrés par l'un des médecins participant.

- Critères d'exclusion  
ATCD de cancer, contre-indication à la chirurgie thoracique ((1) p35-C-§1).

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées :essai Italung

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités pratiques de sélection comparables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Schéma d'étude et randomisation**

- Nombre de groupes :  Deux  Plus de deux .....
- Étude de supériorité  Oui  Non
- Modalités de génération de la séquence de randomisation

Randomisation centralisée ((1) p35-C2-§1)

- Transmission de l'allocation : non précisé
- Modalités de mise en œuvre : non précisé

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

- **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose**

- Dose
- Caractéristiques de l'appareil
- Modalités techniques de réalisation

5 scanner spiralés; 1 simple détecteur et 4 multidétecteurs. (discordance 8 TDM (1/7)) ((2) p868-C1-§1))

Techniques selon les recommandations internationales.

120-140kVp, 20-43mA et filtre de reconstruction osseuse. Coupes de 3mm, intervalle de reconstruction 1-1,25mm. Lecture par deux radiologues indépendants avec consensus en cas de désaccord. 3 radiologues pour la 1<sup>ère</sup> lecture et 15 pour la seconde. Tous ayant au moins 4 ans d'expérience dans la lecture des TDM thoraciques. ((1) p35-C2-§5) (discordance 17 radiologues, 5 ans d'exp. ((2) p868-C1-§2)) )

- Dose reçue / Dose théorique

Résultats à 4 ans (3)

- Prenant en compte tous les examens réalisés : TDM faible dose de dépistage + TDM de suivi + PET-Scan + biopsie guidée
- Longueur = 25,5 cm ou 29,5 cm selon le scénario
- CTDI vol poumon = 3,4 / 3,6 mGy
- **Dose efficace cumulée sur les 4 ans = 6,2-6,8 mSv** min = 1,7-1,9mSv max = 19,5-21,5 mSv

- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme, etc.)

Scanner thoracique faible dose annuel durant 4 ans ((1) p35-C2-§1)

Sujets contactés par téléphone pour une consultation avec un pneumologue (explications, consentement pour le scanner et planification du scanner) et proposition d'accès gratuit à un programme d'arrêt du tabac. ((1) p35-C2-§2)

Réception des résultats dans les 3 semaines, par courrier si examen négatif, par téléphone si examen positif. En cas d'examen positif, rendez-vous avec le pneumologue. ((1) p35-C2-§6)

- Évolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non

si oui .....

• **Définition d'un TDM positif**

**TDM positif** : au moins un des éléments suivants ((1) p35-C2-§8) :

- Nodule solide non calcifié ≥ 5mm
- Nodule non solide ≥ 10mm
- Nodule en partie solide

- Description de la stratégie de confirmation diagnostique ((1) p36-C1-§1)

Confirmation diagnostique par chaque centre selon un protocole commun, comprenant scanner thoracique faible dose de suivi, PET-scan, biopsie.

- Nodule solide non calcifié ou en partie solide entre 5 et 7mm

TDM faible dose à 3 mois → si évolution (augmentation d'1mm ou de la partie solide) → biopsie

- Nodule solide non calcifié ≥ 8mm ou nodule non solide non calcifié > 10mm → PET-scan

Négatif → TDM faible dose à 3 mois → si évolution (augmentation d'1mm ou de la partie solide) → biopsie

Positif → biopsie si négative TDM faible dose à 3 mois

En cas de lésions inflammatoires → antibiothérapie durant 1 mois puis TDM faible dose. En cas de résolution partielle ou absence de résolution → TDM faible dose à 2 mois.

Pour toute biopsie positive → TDM thoraco-abdominal et cérébral pleine dose pour définir le stade.

Description du suivi durant les 4 ans (très compliqué) ((2) p868-C2)

- Description des modalités de traitement : Non précisé
- Description des modalités de prise en charge des faux positifs : Non précisé
- Evolution de la prise en charge dans le temps ?  Oui  Non

si oui .....

• **Intervention de comparaison**

- Absence d'intervention/soins courants

Réception d'un courrier communiquant le bras d'intervention et proposant un accès gratuit à un programme d'arrêt du tabac. ((1) p35-C2-§1)

- Autre : .....

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Confirmation diagnostique détaillée mais compliquée	
Intervention de référence adéquate	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation

En cas de résultat négatif, invitation pour un scanner thoracique l'année suivante. ((1) p35-C2-§7)

- Durée de suivi prévue au protocole

7 ans après randomisation. ((2) p867-C2-§4)

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées :essai Italung

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi précisée	14a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7 ans après randomisation	
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Modalités de suivi comparables	11a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : Comment ? En insu ?)**

Effets mesurés d'efficacité  mortalité globale  mortalité spécifique : mortalité par cancer du poumon ((2) p867-C2-§4)

Autres effets mesurés  incidence ((2) p867-C2-§4)  impact sur l'arrêt du tabac

autre (préciser : .....)

- Modalités de mesure : suivi des sujets par le registre des cancers de Toscane pour incidence et mortalité

Entretien téléphonique avec le sujet ou le médecin à 4 ans pour les informations médicales et les habitudes tabagiques. ((1) p35-C2-§3)

- Techniques d'insu : non précisé
- Mesure des effets indésirables : non précisé
- Mesure des faux positifs : non précisé
- Mesure des faux négatifs : non précisé
- Mesure de l'observance : non précisé
- Mesure de la contamination : non précisé

Effets attendus et leur mesure	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Évaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la contamination		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon** : Non précisé

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non
- Bêta
- Alpha
- Unilatéral  Bilatéral
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?)
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées :essai Italung

▪ **Analyse**

➔ **Pas d'information sur les analyses**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui  non
- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité
- Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalles de confiance  oui  non

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes / modélisation adéquate	12a 12b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale, etc.)

71 232 lettres envoyées → 17 055 réponses (23,9%) → 3 206 sujets éligibles (18,8% soit 4,5% du total) ((1) p37-F1)

**1 593 dans le bras CTRL et 1 613 dans le bras d'intervention**

Pop ((1) p36-C1-§3): hommes 64,7%, âge moyen 61,1 ans (H) et 60,6 (F), 43,8% de 55-59 ans.

Fumeurs actuels 64,8%, tabagisme médian 39 PA, 51,8% entre 30 et 50PA

**Suivi dans le bras TDM ((2) T1)**

	T0	T1	T2	T3	T1-T3	T0-T3
Eligibles	1 613	1 593	1 589	1 581		
Examen effectué	1 406 (87%)	1 356 (85%)	1 308 (82%)	1 263 (80%)	3927	5333
Examens positifs	426 (30%)	234 (17 %)	211 (16%)	173 (14%)	618 (15,8%)	1 044 (20%)
TDM de suivi	366	225	202	173	600	966
PET-scan	60	15	15	12	42	102
Biopsie	18	6	5	9	20	38
Cancer dépistés	21 chez 20 sujets				20 chez 18 sujets	41 chez 38 sujets
Cancer non petite cellule	18	2	9	6	17	35
Stade 1	10 (56%)	2 (100%)	6 (67%)	5 (83%)	13 (76%)	23 (66%)
Stade 2 à 4	8 (44%)	0	3 (33%)	1 (17%)	4 (24%)	12 (34%)
Adénocarcinome	9 (50%)				15 (88%)	24 (69%)

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits : non précisé

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) : Étude non terminée
- Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) :

**Dans le bras TDM**

**Résultats T0**

- Examens positifs : 426 sujets (30%) : 376 sujets avec des nodules 5-10mm; 50 sujets >10mm ((1) p36-C2)
- 21 cancers du poumon chez 20 sujets
- 16 cancers au TDM à T0 et 5 durant le suivi à 1/3 mois
- Cancers non à petite cellule : 86%;

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées :essai Italung

- Chirurgie : 16 sujets

### Résultats T1-T3

- 20 cancers chez 18 sujets ((2) p869-C2-§1)

### Résultats T0-T3

Au moins 1 TDM positif sur l'ensemble T0-T3 : 741 (/1 406=52,7%; /1 613=46%) ((2) p870-C1-§1)

#### → 41 cancers chez 38 sujets

+ 2 cancers de l'intervalle (entre T2 et T3 et entre T3 et T4) ((2) p869-C2-§1)

#### → 43 cancers au total chez 40 sujets

- 36 chirurgies pour cancer chez 34 sujets (6 sujets sans chirurgie)
- + 4 chirurgies pour lésions bénignes (total 38 sujets ayant eu une chirurgie)

- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

4 chirurgies pour lésions bénignes : 4/38=11%

- Faux positifs (calculés)

	T0	T1-T3	T0-T3
Faux positifs	406	600	1 003
FP / exam +	95%	97%	96%
FP/dépistés	29%	15%	19%

- Faux négatifs

- Observance

À T0 87,2% de TDM N = 1 406 ((1) p37-F1)

- Contamination

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs / diagramme de flux	13a 13b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Groupe intervention	
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Contamination décrite		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Procédures décrites mais pas les effets secondaires	
Adhésion surveillée et décrite		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Effectifs oui mais pas les raisons de non-réalisation du TDM	
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Uniquement cancers à 4 ans dans le groupe intervention	
Suivi respecté		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non terminée	
Changement de critères de juge-	6b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non terminée	

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées :essai Italung

ment après le début de l'essai

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Autres éléments**

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Limites identifiées**

Durée de suivi courte : 7 ans après randomisation.

Effectif limité.

Résultats intermédiaires uniquement dans le bras TDM → Pas de comparaison.

▪ **Forces identifiées**

▪ **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

Ne s'applique pas.

## Annexe 8 - Grille de lecture critique de l'essai DANTE.

### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### ETUDE Dante

##### Références

1. Infante et al. Lung Cancer 2008; 59: 355-63: 1<sup>ers</sup> résultats ([108](#))
2. Infante et al. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 445-53: résultats à 3 ans ([109](#))
3. Infante et al. J Thorac Oncol 2011; 6: 327-35: procédures chirurgicales ([110](#))
4. Infante et al. Am J Respir Crit Care Med 2015: Résultats à 8 ans ([111](#))

Protocole disponible  Oui  Non NCT00420862/ Clinical trial.gov

##### ▪ Objectif de l'étude

**Evaluer l'efficacité du TDM faible dose sur la mortalité par cancer, le stade des cancers détectés et la résectabilité dans une population à haut risque de cancer du poumon.**

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

##### ▪ Population de l'étude (1)

- Pays : Italie
- Période : mars 2001 – février 2006
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) : 1 hôpital à Milan + 2 hôpitaux (Bergame et Catane) en 2005
- Modalités de recrutement : via médecins généralistes / courrier de masse / feuillet et via les médias locaux
  - Interview téléphonique pour une pré-inclusion
  - Évaluation clinique
  - Consentement écrit
  - Questionnaire sur l'histoire professionnelle, le tabagisme, l'état de santé actuel et passé
  - **Radio thorax et cytologie crachats pour tous**
- Critères d'inclusion
  - Sexe  Hommes
  - Age : 60 à 74 ans
  - Tabac
    - Critères : Fumeurs ou anciens fumeurs >= 20 PA (ancien arrêt de moins de 10 ans)
    - Modalités de mesure de la consommation : NP / questionnaire ?
  - Autres expositions : non
- Critères d'exclusion (1, T1)
  - Espérance de vie < 5 ans
  - ATCD de cancer dans les 10 ans si traité (5 ans pour ORL)
  - Incapacité à suivre le protocole
  - Comorbidités sévères
  - Insuffisance cardiaque sévère / I resp Chronique
  - Oxymétrie moins de 94%

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Dante

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités pratiques de sélection comparables		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Schéma d'étude et randomisation (1)**

- Nombre de groupes :  Deux Etude de supériorité  Oui  Non
- Modalités de génération de la séquence de randomisation  
2 400 sujets randomisés, 1 200/bras, par blocs de 4  
Listes générées par ordinateur avant la consultation  
Stratification sur le centre
- Transmission de l'allocation : non précisé mais fait par le datacenter
- Modalités de mise en œuvre : non précisé

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

• **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose (1)**

- Dose
- Caractéristiques de l'appareil
- Modalités techniques de réalisation : inspiration maximale  
- 140 kVp, 40 mA / coupes 5 mm ..... single slice
- Dose reçue / Dose théorique : pas d'information retrouvée
- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme, etc.) :

Radio thorax / cyto crachats (Contrôle) idem +TDM : tous les ans durant 4 ans

- Evolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non

TDM multidétecteurs à partir de 2003 (4)

• **Définition d'un TDM positif**

**TDM positif** : nodule non calcifié  $\geq 10$ mm / marges spiculées / autres lésions définies (masse hilare, opacité en verre dépoli, atelectasie majeure, lésion endobronchiale, adénopathie médiastinale, masse pleurale).

**2 lectures indépendantes par des radiologues certifiés puis consensus si besoin**

- Description de la stratégie de confirmation diagnostique : bien décrit (3, A)

CT haute résolution 1 mm slices : si RAS, suivi à 12 mois ; si possible Benin : suivi à 3/6/12 mois ; sinon stratégie décrite reposant sur ATB puis contrôle, voire PET, biopsie

- Description des modalités de traitement : non, seulement la chirurgie (3)
- Description des modalités de prise en charge des faux positifs : non retrouvée
- Evolution de la prise en charge dans le temps ?  Oui  Non précisé

• **Intervention de comparaison**

- Autre : Radio thorax initiale + cytologie crachats puis **consultation clinique annuelle** (signes vitaux/ habitude tabac / signes et symptômes)

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Dante

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Intervention de référence adéquate	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Radio thorax initiale à tous (2 bras)	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation

- Inclusion : CTRL : Radio thoracique + cytologie expectoration

TDM : Radio thoracique + cytologie expectoration + TDM le même jour

- Suivi

Examen clinique + questionnaire court tous les ans durant 4 ans. (Contact par téléphone)

Examen clinique normal → pas d'examen supplémentaire (groupe CTRL) / TDM sans connaissance de l'examen clinique

- Durée de suivi prévue au protocole

**5 ans (5 rounds)**

**Suivi actif par téléphone jusqu'en février 2012 (4)**

**Certificats de décès et registre. Date de point le 15 mai 2013 (soit 7 ans après la dernière inclusion)**

(4)

→ Suivi médian de 8,35 ans.

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi précisée	14a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8 ans	
Modalités de suivi comparables	11a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : Comment ? En insu ?)**

Effets mesurés d'efficacité     mortalité globale     mortalité spécifique : mortalité par cancer du poumon à 5 ans

Autres effets mesurés     incidence     impact sur l'arrêt du tabac

Prévalence (radio th/ CT/cyto)

autre : stades au diagnostic et taux de résection (4)

au début : radio thorax interprétation sans le TDM / définition d'une radio +

- Modalités de mesure :

- Questionnaire court tous les ans durant 4 ans. (Contact par tel)

- Refus ou injoignable : information sur l'état de santé et le statut vital auprès des proches / médecins, par téléphone. Renseignements complémentaires en cas de cancer (dossier médical) et, à la fin de l'étude, les registres locaux de cancer seront interrogés.

- Techniques d'insu : revue des certificats de décès en insu (4)

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Dante

Définition des critères d'attribution de la cause de décès (4, A)

- Mesure des effets indésirables : Complications post-opératoires (selon Seely et al. Réf. 14 de l'article de 2011) et mortalité PO (3)
  - Mesure des faux positifs : pas clair en méthode
  - Mesure des faux négatifs : cancers de l'intervalle ou cancers diagnostiqués 1 an après le dernier tour (4)
  - Mesure de l'observance : non précisé
  - Mesure de la contamination : Évaluée par questionnaire : Rx ou TDM hors protocole
- Rq : PDV si évaluation non réalisée et aucune information

Effets attendus et leur mesure	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Imputabilité de la cause	
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Evaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la contamination		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Existe mais pas clair	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon (1), (4, A)**

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non  
Réduction de mortalité : 50 % à 5 ans dans le groupe TDM, alpha 5 %, puissance 90 %  
PDV 5 % / an
- A l'inclusion  
Puissance de 80 %, réduction de mortalité par cancer du poumon de 35 %  
Puissance de 90 %, réduction de mortalité par cancer du poumon de 41 % dans le bras TDM
- Bêta : 90 %
- Alpha 5 %
- Bilatéral
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?) : Incidence et mortalité (par cancer ?) chez les 60-74 ans (registre des cancers, projet Mayo, étude ELCAP)
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues : pas de programmée ((2) p450, avant dernier§)

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	50% de réduction pas réaliste	
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Analyse**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui  non pas d'information retrouvée
- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité
- Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalles de confiance  oui  non

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Dante

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Pas clair	
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes / mo- délisation adéquate	12a 12b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale, etc.)

A 3 ans (2) : 2 811 éligibles : 349 exclus et 2 472 inclus → 1 196 CTRL, 1 276 TDM

**Effectif final (4): exclusion de 22 enregistrements (doublons) : 1 186 CTRL, 1 264 TDM**

**Suivi médian 8,35 années**

Plus de comorbidités dans le groupe TDM

Fumeurs actuels : 56 % (TDM) et 57 % (CTRL); tabagisme moyen (PA) 47 vs 47 (médiane 45 et 45)

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits

Exposition professionnelle : 31 % vs 34 % (4, T3)

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

- **Mortalité à 3 ans (2)**

	TDM	Contrôle	Total	p
Décès par cancer pulmo- naire	20 (1,6 %)	20 (1,7 %)	40	0,84
Décès totaux	46 (3,6 %)	45 (3,8 %)	91	0,83

➔ **Pas de différence de mortalité spécifique ni globale**

- TDM : 20 décès par cancer pulmonaire : 10 parmi les diagnostics à T0, 0 parmi les K diagnostiqués durant le dépistage, 10 parmi les K hors dépistage
- 1 stade 1, 19 autres stades
- CTRL : 20 décès par cancer pulmonaire : 2 (diagnostiqués à T0), 18 diagnostics durant le suivi

**Mortalité à 8 ans de médiane (4)**

	TDM	Contrôle	Total
<b>Sujets inclus</b>	<b>1 264</b>	<b>1 186</b>	<b>2 450</b>
Sujets suivi (pers.an)	10 875	10 104	
Décès par cancer pulmonaire	59 (4,7%)	55 (4,6%)	114 (4,7%)
Décès par Kp pour un cancer dé- pisté	27 (/66) (41%)		
Décès par Kp non dépisté	32 (/38) (84%)		
Décès totaux	180 (14,2%)	176 (14,8%)	346 (14,5%)
Mortalité par cancer pulmonaire	543 /10 <sup>5</sup> [413-700]	544 /10 <sup>5</sup> [410-709]	543 /10 <sup>5</sup> [448-653]
Mortalité globale	1 655 /10 <sup>5</sup> [1 422- 1 916]	1 742 /10 <sup>5</sup> [1 494- 2 019]	1 697 /10 <sup>5</sup> [1 525- 1 883]

Mortalité par cancer pulmonaire HR=0,993 [0,688-1,433]

Mortalité globale HR=0,947 [0,769-1,165]

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Dante

- *Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)*

**Résultats à 3 ans (2) et à 8 ans 15 mai 2013 (4)**

nombre de sujets	TDM		CTRL	
	3 ans	8 ans	3 ans	8 ans
<b>Inclus</b>	<b>1 276</b>	<b>1 264</b>	<b>1 196</b>	<b>1 186</b>
5 tours		1 184 (94%)		
Au moins une anomalie	226 (18%)	359 (28%)	153 (13%)	190 (16%)
<b>Cancers dépistés</b>	<b>47</b>	<b>66 (29 T0, 37 T1-4) (63% des cancers)</b>	<b>11 (8 Rx T0 + 3 vi-sites)</b>	<b>13 (10 Rx T0 +3 visites)</b>
Cancers à la cytologie		1		
Cancers de l'intervalle	10	15 (13 + 2)	23	59 (symptômes et 2 TDM)
Cancers hors protocole		3		
Cancers après T5	3	20		
<b>Cancers totaux* (sujets)</b>	<b>60</b>	<b>104</b>	<b>34</b>	<b>72</b>
<b>Incidence cumulée</b>	<b>4,7%</b>	<b>8,23%</b>	<b>2,8%</b>	<b>6,1%</b>
Stades renseignés		97		66
Stade 1	65% des dépistés 15% hors dépist.	47 (48%)	50% à T0 puis 70%	16 (24%)
Stade 2		7 (7%)		5 (8%)
Stade 3		17		12
Stade 4		26		33

\*118 cancers chez 104 patients pour le groupe TDM et 75 cancers chez 72 sujets pour le groupe CTRL

- *Prise en charge*

nombre de sujets	TDM		CTRL	
	3 ans	8 ans	3 ans	8 ans
Investigations supplémentaires après exam +	226 (18%)	355 (28%) (562 TDM)	13%	190 (16%)
Investigations supplémentaires totales		559 (44%)		443 (37%)
Procédure invasive après dépistage		112		17
Procédures invasives totales		144		64
Intervention chirurgicale**	65%	90	52%	31
Résection complète	60%	57 55% des cancers 4,5% des inclus	50%	29% des cancers 1,8% des inclus
Chirurgie pour lésion bénigne		17		5

Prise en charge retardée pour 19 patients du groupe TDM (entre 12 et 91 mois après le TDM positif) (4)

- *Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)*

**En janvier 2012 (4)**

96 procédures chirurgicales chez 90 sujets dont 17 sans cancer diagnostiqué (18 % des procédures chirurgicales, 19 % des sujets opérés).

CTRL : 31 patients avec chirurgies dont 5 sans cancer.

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Dante

Décès postopératoires: 3 gpes TDM et 1 dans le groupe CTRL (aucun décès après intervention pour lésion bénigne)

- **Faux positifs**: bras TDM : nr (dans l'article, rapporté par sujet et non nombre d'examens)
- **Faux négatifs**
- **Observance**: sur 1 264 sujets inclus dans le groupe TDM, 1 223 ont eu au moins 3 TDM (97%) et 1 184 sujets (94 %) ont effectué les 5 TDM (4)
- **Contamination** RX Th hors protocole 18,7 % (2 gpes); TDM hors protocole 6,0 % (TDM) et 6,1 % (CTRL)  
*Mais attention quelle définition ?*
- **Sur-diagnostic**: 32 cancers supplémentaires dans le bras tomодensitométrie, soit 31 %, sans différence de mortalité, ce qui peut suggérer un sur-diagnostic (4)
- **Performance TDM (4, AT4)**  
Sensibilité =66/83 cancers sur les 5 tours = 80 % [77-82]  
Spécificité=892/1 181=75% [73-78]  
VPP=66/355=19% (355 examens complémentaires)  
VPN=892/909=98%

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs/diagramme de flux	13a 13b 16	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pb d'effectif. 2 811-349 exclus=2 462 et non 2 472 ? Pas de description par tour	(2) p446, col2, results
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		448 col1 §1
Contamination décrite		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		(2) p446, col2, results
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Globalement mais pas par tour	
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Adhésion surveillée et décrite		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		(2) 447, 1-2
Suivi respecté		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Suivi à 8 ans	
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Autres éléments**

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité	20	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : essai Dante

---

des analyses)

Interprétations / conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices / risques et de possibles autres faits pertinents 22

---

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

**Limites identifiées**

- ✓ Puissance : effet attendu trop important
- ✓ Uniquement des hommes
- ✓ Nombre de sites : 1 puis 3 sites seulement
- ✓ Temps de suivi jamais spécifié
- ✓ Radio thorax à tous : justification pour l'acceptabilité de participer à un essai, mais apportent des éléments de confusion dans tous les résultats
- ✓ Stratégie de confirmation pas claire dans les articles

▪ **Forces identifiées**

- ✓ Recrutement par les médecins généralistes : approche pragmatique
- ✓ Description des chirurgies et des complications

▪ **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

Non, car radio thorax aux 2 bras ; nombre de centres limité ; aveugle de la mesure de l'effet non disponible comme l'imputabilité de la cause de décès ; suivi non complet en attente.

*Aucune information tabac.*

*Aucune information conséquences psychologiques.*

## Annexe 10 - Grille de lecture critique de l'essai Mild.

### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### ETUDE Multicentric Italian Lung Detection (MILD)

##### Références

1. Pastorino et al. Eur J Cancer Prev 2012; 21: 308-15: résultats à 5 ans ([113](#))
2. Marchiano et al. Radiology 2009; 251: 919-25: détection des nodules ([112](#))

Protocole disponible  Oui  Non .....

##### ▪ Objectif de l'étude

Essai randomisé multicentrique comparant l'impact sur la mortalité d'un dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique à faible dose (annuel ou biennal) par rapport à l'observation. ((1)p309-C1-§1)

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

##### ▪ Population de l'étude

- Pays : Italie
- Période (recrutement) de 2005-2011 ((1)p310-C1-§1)
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) : 3 centres de Lombardy ((2) p920-C2-§2)((1)p309-C1-§2)
- Modalités de recrutement :  
Par la presse et la télévision. Questionnaire téléphonique/fax/mail/internet ((1)p309-C1-§3)  
Sujets contactés pour un rendez-vous. Examen clinique, questionnaire détaillé (tabac, ATCD médicaux) et informations pour l'arrêt du tabac ((1)p309-C2-§1)
- Critères d'inclusion ((1)p309-C1-§3)
  - Sexe  Hommes  Femmes  Tous sexes
  - Age : ≥ 49 ans ((1)p309-C1-§3) / 50-75 ans ((2)p920-c2-§2)
  - Tabac
    - Critères : ≥ 20 PA (si ancien fumeur, arrêt dans les 10 dernières années)
    - Modalités de mesure de la consommation
  - Autres expositions
- Critères d'exclusion ((1)p309-C1-§3)  
ATCD de cancer dans les 5 ans

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités pratiques de sélection comparables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Schéma d'étude et randomisation**

- Nombre de groupes :  Deux  Plus de deux ((1)p309-C2-§1)
  - Première randomisation : TDM vs contrôle
  - Seconde randomisation : TDM annuel vs biennal
- Etude de supériorité  Oui  Non
- Modalités de génération de la séquence de randomisation
  - Randomisation centralisée, par bloc de tailles variables
  - Stratification par centre, âge (+/- 65 ans), durée du tabagisme (+/- 40 ans)
- Transmission de l'allocation
- Modalités de mise en œuvre

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Centralisée mais indépendant ?	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

- **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose**  
+ Prévention primaire pour l'arrêt du tabac, évaluation des fonctions pulmonaires et collection d'échantillons sanguins. ((1)p309-C2-§1)

- Dose
- Caractéristiques de l'appareil ((1)p309-C2-§2)

TDM multidétecteur, 16 détecteurs. Durant une inspiration, sans produit de contrastes.

120kV, 30mA, collimation 0,75 mmm ; pas 1,5 ; temps de rotation 0,5 s

Reconstruction pour ma détection des nodules; largeur sections 1mm

- Modalités techniques de réalisation  
2 lecteurs indépendants. Intervention d'un 3<sup>ème</sup> si désaccord.
- Dose reçue / Dose théorique
- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme, etc.) ((1)p310-C2-§1)
  - TDM tous les 2 ans : 3 TDM en médiane
  - TDM annuel : 5 TDM en médiane
  - Évolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non  
si oui .....

- **Définition d'un TDM positif**  
**TDM positif** : ((1)p309-C2-§3) ((2)p920-c3-§2)

Nodule solide de volume  $\geq 60\text{mm}^3$  (diamètre > 4,8mm) ((1)p309-C2-§3)

- Description de la stratégie de confirmation diagnostique ((1)p309-C2-§3)
  - Nodule solide de volume  $60\text{-}250\text{mm}^3$  (diamètre 5-8 mm) → TDM faible dose à 3 mois
  - Nodule solide de volume  $> 250\text{mm}^3$  → PET-Scan ou biopsie
  - Evolution  $\geq 25\%$  à 3 mois (avec CAD) → signe de malignité
- Description des modalités de traitement : non précisé
- Description des modalités de prise en charge des faux positifs : non précisé
- Evolution de la prise en charge dans le temps ?  Oui  Non  
si oui .....

• **Intervention de comparaison**

Absence d'intervention/soins courants

Autre : .....

Prévention primaire pour l'arrêt du tabac, évaluation des fonctions pulmonaires et collection d'échantillons sanguins. ((1)p309-C1-§3)

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Intervention de référence adéquate	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation

- suivi de 2005 à novembre 2011 : suivi téléphonique actif ((1)p310-C1-§1)

- Durée de suivi prévue au protocole

10 ans ((1)p309-C1-§2).

Inclusion de 2005 à janvier 2011 ((1)p310-C1-§1) ? Suivi jusqu'en novembre 2011 ((1)p310-C1-§1)

➔ Actuellement résultats à 5 ans

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi précisée	14a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Peu clair	
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Actuellement environ 5 ans	
Modalités de suivi comparables	11a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : Comment ? En insu ?)**

Effets mesurés d'efficacité  mortalité globale  mortalité spécifique : mortalité par cancer du poumon ((1)p310-C1-§3)

Autres effets mesurés  incidence  impact sur l'arrêt du tabac

autre : nombre de procédures pour des anomalies bénignes ((1)p310-C1-§3)

- Modalités de mesure : ((1)p310-C1-§1)

Suivi téléphonique actif. Croisement avec le registre des cancers de Lombardy qui enregistre les cancers et le statut vital.

Obtention des certificats de décès

- Techniques d'insu :

Croisement des données en insu avec le registre des cancers ((1)p310-C1-§1)

- Mesure des effets indésirables : non précisé

- Mesure des faux positifs : non précisé

- Mesure des faux négatifs : non précisé

- Mesure de l'observance : non précisé

- Mesure de la contamination : non précisé

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai Mild

Effets attendus et leur mesure	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Peu définis	
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Evaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la contamination		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon**

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non  
Réduction de 30 % de la mortalité spécifique en incluant 10 000 sujets avec un suivi de 10 ans. (Pas plus d'information)  
**Difficultés de la mise en place de l'étude → recrutement limité. ((1)p309-C1-§2)**
- Bêta
- Alpha
- Unilatéral  Bilatéral
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?)
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Recrutement limité par rapport au protocole	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Analyse**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui  non ((1)p310-C1-§3)
  - Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité
  - Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
  - Intervalles de confiance  oui  non
- Analyse par un centre indépendant à Milan.

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes / modélisation adéquate	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	12b 7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

**Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

**Résultats à 5 ans**

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale, etc.)

4 099 sujets inclus ((1)p310-C1-§1)

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai Mild

---

- Groupe contrôle n=1723
- TDM biennal n=1186
- TDM annuel n=1190

Hommes 66 %, 85 % de moins de 65 ans

Plus de fumeurs actuels dans le groupe contrôle (89,7 % vs 68,6 %).

Durée du tabagisme comparable. Nombre de cigarettes par jour plus faible dans le groupe contrôle.

Durée médiane de suivi 4,4 ans, max 6 ans dans chaque groupe

**((1)p310-C1-§4)**

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) (CTRL / TDM biennal / TDM annuel)

**Résultats à 5 ans ((1)p310-C2-§5 / T3)**

- Décès par cancer du poumon 7 / 6 / 12

**Mortalité par cancer du poumon 108,5 / 108,8 / 216,0 / 10<sup>5</sup> PersAn**

→ pas de différence entre les 3 groupes (p=0,21). ((1)p311-C2-§2 / F2)

**TDM vs contrôle : HRaj=1,64 (0,67-4,01)** (ajusté sur l'âge et le tabac)

- Décès totaux 20 / 20 / 31

**Mortalité totale 310,1 / 362,5 / 557,9 / 10<sup>5</sup> PersAn**

→ pas de différence entre les 3 groupes (p=0,13). ((1)p311-C2-§3 / F3)

**TDM vs contrôle : HRaj=1,40 (0,82-2,38)** (ajusté sur l'âge et le tabac)

- Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

A T0 TDM + : 158 (TDM biennal) et 177 (TDM annuel) ((1)p310-C2-§1)

PET-Scan réalisés : 34 (TDM biennal) et 49 (TDM annuel) ((1)p310-C2-§2)

A 5 ans ((1)p310-C2-§5 / T3)

79 cancers : 20 / 25 / 34 (TDM de dépistage 20 et 29 ; cancer de l'intervalle 5 et 5)

**Incidence 310,9 / 457,0 / 620,2 / 10<sup>5</sup> PersAn (p=0,036)**

→ excès dans le groupe TDM vs contrôle (p=0,025), mais pas entre les deux groupes TDM ((1)p310-C2-§6 / F1)

Stades pour les cancers détectés par TDM de dépistage

63 % de stade I (70 % et 62 %); stades III et IV : 25 % et 31 %

- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)

4 procédures chirurgicales pour des anomalies bénignes (2 par groupe TDM), sur les 45 procédures chirurgicales (9 %)

**((1)p310-C2-§2)**

- Faux positifs

**Aucune information sur le nombre de dépistages positifs et le suivi.**

- Faux négatifs

- Observance : 95,1 % dans le groupe TDM biennal et 96,1 % dans le groupe TDM annuel

- Contamination

---

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
-----------	---------	---	---	---	----	-----	--------------	---------

---

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai Mild

Description des effectifs/diagramme de flux	13a 13b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas de descriptif des tours
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Non, manque les refus ou abandons
Contamination décrite		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	non
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adhésion surveillée et décrite		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Manque les résultats par tour
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Manque les résultats par tour
Suivi respecté		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Pas de précisions pour savoir si le suivi à 10 ans est effectué
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Autres éléments**

Comparaison de la mortalité globale avec la cohorte prospective IEO proposant un TDM durant 10 ans avec un suivi de 10 ans.

Deux courbes comparables jusqu'à 5 ans. Pour IEO, augmentation de la mortalité durant les 5 années suivantes.

((1)p311-C2-§3 / F4)

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Limites identifiées**

- Recrutement limité → puissance insuffisante
- Pas de publication des résultats par tour
- Aucune information sur le nombre d'examens de dépistage positifs. Donc pas d'information sur les faux positifs et l'impact du dépistage pour les sujets n'ayant pas de cancer
- L'incidence plus élevée dans le groupe TDM annuel vs TDM biennal, sans modification du stade de diagnostic est en faveur d'un sur-diagnostic ((1)p314-C1-§2)

▪ **Forces identifiées**

- **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

Ne s'applique pas.

## Annexe 9 - Grille de lecture critique de l'essai Lusi.

### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### ETUDE Lusi

Remarque importante : essai prévu dans le cadre de l'initiative analyse européenne de tous les essais dépistage en Europe

#### Références

1. Becker N et al. J Cancer Res Clin Oncol 2012 ; 138: 1475-1486 : Résultats premier tour de dépistage seulement ([114](#))
2. Becker N J Thorac Oncol 2015 : Statut de l'essai au 30/04/14 (4 tours et 5eme partiellement)([115](#))

Protocole disponible  Oui  Non

#### ▪ Objectif de l'étude

Essai randomisé multicentrique comparant l'impact sur la mortalité d'un dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique à faible dose + conseil d'arrêt (annuel) par rapport à des soins défini par conseils d'arrêt (annuel)

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

#### ▪ Population de l'étude

- *Pays* : Allemagne/ autour de Heidelberg
- *Période* : 2007-2011
- *Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre)* : quelques villes (5 sites)
- *Modalités de recrutement* : via registre populationnel sans plus de précision  
Envoi individuel de courrier de masse via des communautés (autorités locales ?).  
Info en plus : + médias+ médecins spécialistes pneumo
- *Critères d'inclusion*
  - Sexe  Hommes  Femmes  Tous sexes
  - Age : 50-69 ans
  - Tabac
    - Critères : 25 ans de tabac (+ 15 cigarettes/jour) ou 30 ans à 10 cigarettes/jour dont les anciens fumeurs (arrêt au moins 10 ans avant)
    - Modalités de mesure de la consommation : cigarette/jour
  - Autres expositions : non
- *Critères d'exclusion*  
ATCD de cancer dans les 5 ans

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités pratiques de sélection comparables		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Schéma d'étude et randomisation**

- Nombre de groupes :  Deux  Plus de deux
  - TDM 5 ans vs contrôle (sans TDM mais visite annuelle 5 ans)
- Etude de supériorité  Oui  Non
- Mais essai annoncé comme joint en résultat avec les essais européens
- Modalités de génération de la séquence de randomisation
  - Randomisation centralisée électronique (outil RANDI), par bloc taille non précisé
  - Stratification par âge, sexe, statut fumeur (actuel vs ancien)
  - Transmission de l'allocation : pas d'information trouvée
- Modalités de mise en œuvre : pas d'information trouvée

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

- **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose : initial et 4 tours (1/an) soit 5 ans + Dose**
  - Caractéristiques de l'appareil : 2007-2010 : Toshiba 16 row scanner ; puis 2010 : Siemens 128 row ; 1.6-2mSv Slice 1 mm ; reconstruction 0.8-et 0.7 mm
  - Modalités techniques de réalisation : dès randomisation, service de radiologie puis TDM et évaluation dans les 10 jours selon un algoR
  - Dose reçue / Dose théorique : NP
  - Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme, etc.) : table 1/ article 2012  
TDM négatif = pas de nodule ou moins de 5 mm  
Tous les autres = suspects avec, selon taille, seconde évaluation immédiate/ 3 mois ou 6 mois (page 1 479 2<sup>e</sup> colonne)
  - Evolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non
    - Changement de machine en 2010 (Toshiba 16 row depuis 2007 ; puis dès 2010 : Siemens 128 row)
- **Définition d'un TDM positif**

**TDM positif :**

Utilisation du temps de doublement (VDT) + taille pour définir les examens complémentaires / répétition / suivi des patients : suivi immédiat ou 3 mois ou 6 mois

  - Description de la stratégie de confirmation diagnostique  
Temps de doublement puis ATB/PET/biopsie  
Tous les suspects : double lecture par un radiologiste senior (page 1 481 fin 1<sup>ère</sup> colonne article 2 012)  
Si disparition du nodule ou temps de doublement de + de 600 jours : retour dans le dépistage
  - Description des modalités de traitement  
Non pas dans l'article, selon les guidelines ; patients laissés libres du choix de leur médecin
  - Description des modalités de prise en charge des faux positifs : cf. confirmation diagnostique
  - Évolution de la prise en charge dans le temps ? NP
- **Intervention de comparaison**
  - Absence d'intervention/soins courants

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai Lusi

- Autre : Prévention primaire pour l'arrêt du tabac (psychologues formés entretien de 20 mn + au moins un contact téléphonique après), et collection d'échantillons sanguins (mm chose sans TDM que le bras TDM)

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Intervention de référence adéquate	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation

Suivi : annuel et actif : envoi d'un questionnaire annuel

- Durée de suivi prévue au protocole : pas d'information retrouvée

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi précisée	14a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités de suivi comparables	11a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : Comment ? En insu?)**

Effets mesurés d'efficacité  mortalité globale  mortalité spécifique : mortalité par cancer du poumon

Autres effets mesurés :  Incidence cancer pulmonaire  impact sur l'arrêt du tabac

autre : Compliance par tour, rappel pour anomalies, stade de cancer

- Modalités de mesure : Cancer : TDM vs questionnaire puis renseignement auprès du médecin et lien avec les registres de cancer

- Techniques d'insu : pas d'information trouvée

- Mesure des faux positifs :

- early recall pour mesurer l'acceptabilité
- et mesure FP = taux de suspicion moins taux de détection des vrais cancers poumon

- Mesure des faux négatifs : cancer d'intervalle

- Mesure de l'observance : Par tour ou pour 3 tours (2 à 4)

Observance décrite pour le taux d'acceptation de l'étude via les modalités de recrutement initial (1,7 % et finalement 1,4 %)

- Mesure de la contamination : pas d'information trouvée

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai Lusi

Effets attendus et leur mesure	Consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Évaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la contamination		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon**

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non  
Réduction de 20 % de la mortalité spécifique ; aucune autre précision (beta, alpha, test unilatéral, etc.) : dans l'article de 2015, il est bien précisé que la finalité est d'être intégré dans les données européennes d'essais similaires
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?) : pas d'information trouvée
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues : pas d'information trouvée

Calcul de la taille d'échantillon	Consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Analyse :**

- Type d'analyse : intention de dépister : pas d'information trouvée
- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité : cumulative mortality
- Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalles de confiance  oui  non : oui en 2015 pour les critères incidence, rappels, etc.

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Courbe cumul	2015
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes/ modélisation adéquate	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	12b 7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

- **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**
- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale, etc.)

Pas de diagramme de flux disponible (2012 et 2015)

300 000 questionnaires envoyés et 33 % de réponse d'intérêt au dépistage

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai Lusi

---

4 052/ 4 913 sujets approchés éligibles (82 %)

2 029 (intervention) vs 2 023 (control) : Cf. tableau 3 article 2012

Homme 64,8 % vs 64,6 %

Fumeur actuel : 62 % dans chaque bras

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits : non

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) : taux de mortalité globale cumulé  
43 décès (TDM) vs 54 décès (p = 0,26) + courbe dans article de 2015-04-19 suivi complet de 3 ans pour tous (dernier rando en 2011) avec 6,5 ans pour les premiers inclus (2007)
- Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) : cf. table 3, article de 2015  
Pour les tours 1 à 4 : cancers du poumon 674/100 000 (62 : TDM) vs 363 pour 100 000 (32 : Control)  
Taux de rappel : 20 % premier tour, puis 3 à 4 % pour les tours suivants

Stades pour les cancers détectés par TDM de dépistage : Sur les 4 tours : 42/58 (72 %) dépisté vs 3/58 (5 %) bras de comparaison

Biopsies : / tour : 1,6 %, 0,8 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,5 %

- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance) : biopsie : 81/ bras TDM = 3, 9 % de biopsies faites dans ce bras ; 23 bénins / 81 biopsies faites, soit 28 % de biopsie non utiles
- Faux positifs  
Taux des convocations pour anomalie (rappel) moins le taux de cancers détectés (540-22/2 029=26,5 %) : mais en 2015 finalement revue à la baisse à 19,6 % de convocation précoce et donc taux de FP 18% au premier tour et 4 à 5 % après
- Faux négatifs : 4 cancers d'intervalle dans le bras TDM
- Observance : premier tour : 12/2029 : pas de réalisation des tests compl (dont 1 décès) ; tours suivants 2-4 : 90 % ; par tour cf. table 2 article 2015 : T2 94,6 puis 93,4 puis 93,1 (compliance control par tour 2 : 91, 5 puis 94,5 puis 95,5)
- Contamination : pas d'information trouvée

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs/diagramme de flux	13a 13b 16	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Contamination décrite		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input type="checkbox"/>						
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Adhésion surveillée et décrite		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input type="checkbox"/>						
Suivi respecté		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Doute/ analyse poolée ?	
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Autres éléments**

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai Lusi

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Limites identifiées**

Présentation des méthodes très limitées ; pas d'analyse des complications ou effets indésirables ; pas de mesure de contamination, etc.

▪ **Forces identifiées**

La prise en compte du temps de doublement pour définir une stratégie de prise en charge (éviter le sur-diagnostic ?)

La discussion de l'article :

- Différence de faux positifs due à la différence de définition entre essais (qu'appelle-t-on nodule suspect ?); le type histologique différent dans le dépistage : plus d'adénocarcinome détecté (plus que dans la répartition connue en incidence) et les ADK ne sont pas les cancers de moins bon pronostic (alors que ce sont ces cancers de mauvais pronostic qui sont ciblés dans le dépistage) = modification liée au dépistage ? (« shift histology »)
- Justification de l'initiative européenne : le sur-diagnostic est à évaluer car le bras NSLT ne le permet pas ; les intervalles entre les tests de dépistage (tours), la population à dépister/ risque

▪ **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

Pas de puissance suffisante / efficacité critère principal

Pas d'analyse des complications de la prise en charge des positifs (résultats à venir ?)

Pas d'information sur arrêt du tabac

Pas d'information sur conséquences psychologiques

## Annexe 10 - Grille de lecture critique de l'essai UKLS.

### Grille de lecture critique d'un essai pour un programme de dépistage

#### ETUDE UK Lung Screen (UKLS)

#### Références

- Baldwin et al. Thorax 2011; 66: 308-13: Résumé du protocole ([116](#))
- McRonald et al. Cancer Prev Res (Phila) 2014; 7: 362-71: Recrutement de la phase pilote ([117](#))

Protocole disponible  Oui  Non

[http://www.nets.nih.ac.uk/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/54612/PRO-09-61-01.pdf](http://www.nets.nih.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0018/54612/PRO-09-61-01.pdf)

#### ▪ Objectif de l'étude

Évaluer la diminution de la mortalité par cancer pulmonaire par le dépistage du cancer pulmonaire par un TDM faible dose (1 tour) et le traitement de lésions précoces comparé à l'absence de dépistage. ((1)-p309-C1)

Objectif d'analyse poolée avec Nelson ((2)p363-C2-§1)

Étude pilote ?

Objectif de l'étude	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Formulation claire de l'objectif	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hypothèse faite a priori : <i>Essai de supériorité</i>	2b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

#### ▪ Population de l'étude

- Pays : Royaume-Uni
- Période : Invitations entre août 2011 et mars 2012 ((2)p363-C2-§2)
- Sites de recrutement (type, spécialisé ou non, et nombre) : 3 administrations de soins primaires autour de Liverpool et 3 autour de Cambridgeshire ((2)p363-C2-§2). 2 centres de recrutements à Liverpool et Cambridge.
- Modalités de recrutement : À partir des fichiers du Service de santé national et de l'Autorité de santé; puis invitations par lettres et questionnaires (+ court questionnaire de non-participation). Sélection des sujets à risque à partir du questionnaire. Envoi d'un second questionnaire pour les sujets à risque.
- Critères d'inclusion
  - Sexe  Hommes  Femmes  Tous sexes
  - Age : 50-75 ans
  - Tabac
    - o Critères : non spécifiques du tabagisme, inclus dans le critère LLP
    - o Modalités de mesure de la consommation
  - Risque de cancer ≥ 5 % à 5 ans. Risque évalué par le critère LLP basé sur l'âge, le sexe, la durée du tabagisme, les ATCD familiaux de cancer pulmonaire, les ATCD de cancer, de pneumonie et l'exposition professionnelle à l'amiante ((1)-p309-C1-§2)
  - Autres expositions : non précisé
- Critères d'exclusion

Absence de consentement, comorbidités contre-indiquant le dépistage ou le traitement en cas de cancer diagnostiqué, impossibilité de passer le TDM. ((1)-p309-C2-§2)

Population étudiée	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Critères d'inclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Critères d'exclusion décrits et adéquats	4a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Modalités pratiques de sélection comparables		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai UKLS

▪ **Schéma d'étude et randomisation**

- Nombre de groupes :  Deux  Plus de deux .....
- Etude de supériorité  Oui  Non
- Modalités de génération de la séquence de randomisation : séquence générée informatiquement (**protocole**), pas d'autre information
- Transmission de l'allocation : non précisé
- Modalités de mise en œuvre : non précisé

Randomisation	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Tirage au sort décrit	8a 8b 9 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Allocation cachée	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Centre indépendant	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Interventions comparées**

• **Programme de dépistage évalué : Description du TDM faible dose**

- Dose
- Caractéristiques de l'appareil : multidétecteur (>16). Collimation 0,5-0,625mm, pitch 0,9-1,1, durée de 5s (<10s)
- Modalités techniques de réalisation

En inspiration, sans produit de contraste

- Dose reçue / Dose théorique : dose effective du protocole <2mSv
- Modalités pratiques de réalisation (suivi, rythme, etc.)

Invitation au dépistage. Consultation avec une infirmière. Consentement. Tests des fonctions pulmonaires, prélèvements buccaux et expectoration. Conseils pour l'arrêt du tabac.

Lecture par deux radiologues indépendants (3<sup>ème</sup> en cas de désaccord)

**1 seul tour**

- Évolution du dépistage dans le temps ?  Oui  Non (phase pilote)

si oui .....

• **Définition d'un TDM positif**

**TDM positif : ((1)-p310-T2)**

4 catégories : catégorie 1 = examen négatif; catégories 2 à 4 = examen positif

Cat	Solide	En partie solide ou non solide
2	Nodule intra-parenchymateux volume 15-49mm <sup>3</sup> Nodule pleural ou juxtapleural diamètre 3,1-4,9mm	Nodule avec une partie non solide diamètre <5mm Partie solide de volume <15 mm <sup>3</sup>
3	Nodule intra-parenchymateux volume 50-500mm <sup>3</sup> Nodule pleural ou juxtapleural diamètre 5-9,9mm	Nodule avec une partie non solide diamètre >5mm Partie solide de volume 15-500 mm <sup>3</sup>
4	Nodule intra-parenchymateux volume >500mm <sup>3</sup> Nodule pleural ou juxtapleural diamètre ≥10mm	Nodule avec une partie solide de volume >500 mm <sup>3</sup>

- Description de la stratégie de confirmation diagnostique ((1)-p311-F1)

- Catégories 2 : TDM faible dose à 1 an, si doublement du volume < 400 jours → investigations diagnostiques
- Catégorie 3 : TDM faible dose à 3 mois et 1 an, si doublement du volume < 400 jours → investigations diagnostiques
- Catégorie 4 : investigations diagnostiques

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai UKLS

- Description des modalités de traitement

Pas de protocole prédéfini. Selon les recommandations nationales.

- Description des modalités de prise en charge des faux positifs : non précisé  
 - Evolution de la prise en charge dans le temps ?  Oui  Non (phase pilote)

si oui .....

• **Intervention de comparaison**

Absence d'intervention / soins courants

Autre : .....

Invitation au dépistage. Consultation avec une infirmière. Consentement. Tests des fonctions pulmonaires, prélèvements buccaux et expectoration. Conseils pour l'arrêt du tabac.

Interventions comparées	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Interventions comparées définies, justifiées et acceptables	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Description suffisamment détaillée des modalités pratiques des interventions comparées	5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Intervention de référence adéquate	5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Conduite de l'étude et effets mesurés**

• **Modalités de suivi**

- Rythme et organisation

Dans le groupe TDM, 1 seul tour de dépistage. Ensuite examen complémentaire selon le résultat. Pas de précisions. Prise en charge selon le médecin.

- Durée de suivi prévue au protocole

10 ans

Conduite de l'étude / Suivi	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Modalités de suivi définies et claires	5	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi précisée	14a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Durée de suivi suffisamment longue	14a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Modalités de suivi comparables	11a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Insu des sujets et soignants	11b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

• **Effets mesurés (pour chaque effet : Comment ? En insu ?)**

Effets mesurés d'efficacité  mortalité globale  mortalité spécifique : mortalité par cancer du poumon

Autres effets mesurés  incidence  impact sur l'arrêt du tabac

autre : coût, efficacité, effets psychologiques

- Modalités de mesure : Suivi durant 10 ans des événements de santé et de la mortalité : Bureau des statistiques nationales, Base de données des statistiques hospitalières, Registre national des cancers  
 - Techniques d'insu : non précisé  
 - Mesure des effets indésirables : peu explicite dans le protocole. Non prévue ?  
 - Mesure des faux positifs : non précisé  
 - Mesure des faux négatifs : non précisé  
 - Mesure de l'observance : non précisé  
 - Mesure de la contamination : non précisé

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai UKLS

Effets attendus et leur mesure	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Effets attendus bien définis	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effet attendu principal pertinent	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets attendus secondaires pertinents	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effet principal)	6a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fiabilité et exactitude (effets secondaires)	6a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Evaluation en insu des effets attendus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée des effets indésirables		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de l'observance		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mesure adaptée de la contamination		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Calcul de la taille d'échantillon**

- Hypothèse d'efficacité : réduction de la mortalité :  Oui  Non ((1)-p309-C2-§2)  
pour détecter une diminution de la mortalité de 31 %
- Bêta : puissance 90 %
- Alpha
- Unilatéral  Bilatéral
- Mortalité de référence (prise en compte du tabac ?)
- Nombre d'analyses intermédiaires prévues : annuelles (protocole)  
Compliance : 80 %  
Calculs détaillés dans le protocole

Calcul de la taille d'échantillon	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Hypothèse bien justifiée		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Calcul correct	7a	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Puissance adéquate <i>tenant compte de l'observance et de la contamination</i>		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Analyse**

- Type d'analyse : intention de dépister  oui  non non précisé
- Estimateur statistique pour mesurer l'efficacité non précisé
- Nombre de sujets à dépister  Réduction absolue du risque  Réduction relative du risque  HR, RR ou OR
- Intervalle de confiance  oui  non

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes/ modélisation adéquate	12a 12b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Principaux résultats (détailler comme dans les méthodes)**

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai UKLS

- Diagramme de flux (à détailler : éligibles, inclus, exclus, sortis d'étude, PDV, mesure finale, etc.)

**Phase pilote. Description du recrutement ((2)p364-365)**

88 897 sujets contactés. 56 475 (63,5 %) non répondants, 8 628 (9,7 %) refus, 23 794 (26,8 %) répondants

2 848 sujets à haut risque et 1 924 ont accepté de participer.

➔ 1 452 inclus : 731 (TDM) et 721 (CTRL)

Facteurs influençant les réponses : haut niveau socio-économique, âge plus élevé >60 ans, plus d'anciens fumeurs

- Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits

- Effets principaux (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)
- Autres effets d'efficacité mesurés (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)
- Effets indésirables (estimation ponctuelle et intervalle de confiance)
- Faux positifs
- Faux négatifs
- Observance
- Contamination

Analyse	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Analyse en intention de dépister	12a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Test unilatéral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte du suivi (analyse de survie)		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Courbe cumul	2015
Groupe de tirage au sort en insu du statisticien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prise en compte des variables importantes / modélisation adéquate	12a 12b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prise en compte des comparaisons multiples / ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples	7b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

Résultats	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Description des effectifs / diagramme de flux	13a 13b 16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Indication du nombre de refus avant l'étude	13a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Contamination décrite		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Retraits expliqués équilibrés et raisonnables	13b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Comparabilité des groupes à l'entrée présentée dans un tableau	15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres facteurs de risque à l'inclusion spécifiés et décrits		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres interventions surveillées et décrites		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Effets secondaires évalués et décrits	19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Adhésion surveillée et décrite		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Résultats principaux vérifiables	17a 17b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Suivi respecté		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de méthode après le début de l'essai	3b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Changement de critères de jugement après le début de l'essai	6b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

▪ **Autres éléments**

Autres éléments	consort	O	I	N	NA	NSP	Commentaires	Sources
Applicabilité hors du contexte expérimental	21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : Essai UKLS

Apport de l'intervention par rapport à l'existant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Limites discutées (biais, imprécision, multiplicité des analyses)	20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

O : Oui (Critère respecté); I : Incomplet (Critère incomplètement respecté); N : Non (Critère non respecté); NA : Non Applicable; NSP : Ne Sais Pas

- **Limites identifiées**

Étude récemment commencée.

Définition de la population très différente des autres études

- **Forces identifiées**

- **Conclusion sur l'apport de l'étude sur l'effet du dépistage / Extrapolation possible ?**

Perte très importante de sujets par rapport à la population ciblée par le dépistage.

**Annexe 11 – Résumé des principaux résultats disponibles (hors études pilotes ou trop récentes).**

	NLST		NELSON		DLCST		ITALUNG		DANTE		MILD			LUSI	
	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist. /an	Dépist. /2ans	Compar.	Dépist.	Compar.
Population	31/12/2009 6,5 ans				Interm 4,8 ans		Interm 4 ans		à 8 ans		à 5 ans			à 3 ans	
Effectifs inclus	26 722	26 732	7 915	7 907	2 052	2 052	1 613	1 593	1 264	1 186	1 190	1 186	1 723	2 029	2 023
Sexe (% d'hommes)	59	59	84	NR	56	55	64	65	100	100	68	68	63	65	65
Fumeurs actifs (%)	48	48	NR	NR	74	75	66	64	56	57	69	68	90	62	62
Age (moyenne ou classe d'âge la plus fréquente)	55-59	55-59	59	NR	55-59	55-59	55-59	55-59	65	65	57 <sup>†</sup>	58 <sup>†</sup>	57 <sup>†</sup>	50-54	50-54
Observance (%)	95	93			95	73	84		94	NR	96	95	-	NR	NR
Observance par tour (%)	T0 98,5 T1 94,0 T2 92,9 T3 89,4 T4	97,4 91,2 89,4	95,5 93,0 88,9		99,7 96,3 94,5 96,5 90,2	selon article (93 à 73)	87 85 82 80		NR NR		NR NR			99,4 94,6 93,4 93,1	- 91,5 94,5 95,5
Contamination* (%)		4,3		2,3 à 3,8	1,7	2,8			18,7	6,1			NR NR	NR NR	NR NR
Suivi médian** (ans)		6,5		8,6		4,8		NR		8,35			4,4		>3
Suivi maximum** (ans)		7				NR		4		12			6		6,5

NR : données attendues mais non rapporté ; les cellules vides correspondent à des données non pertinentes (par exemple, l'observance dans le groupe de comparaison si celui-ci n'est pas un bras de dépistage)

\*cf. définition page 5    \*\*Lors des derniers résultats publiés    † âge médian

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : résumé des résultats des essais

	NLST		NELSON		DLCST		ITALUNG		DANTE		MILD			LUSI	
	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist. /an	Dépist. /2ans	Compar.	Dépist.	Compar.
<b>Mortalité</b>	<b>31/12/2009 6,5 ans</b>				<b>Préliminaires 4,8 ans</b>		<b>Interm 4 ans</b>		<b>à 8 ans</b>		<b>à 5 ans</b>			<b>à 3 ans</b>	
<b>Mortalité spécifique</b>															
Nombre de décès (%)	469 (1,8)	552 (2,1)	NR	NR	15 (0,7)	11 (0,5)	NR	NR	59 (4,7)	55 (4,6)	12 (1,0)	6 (0,5)	7 (0,4)	NR	NR
Mortalité /100 000	280	332	NR	NR	154*	112*	NR	NR	543	544	216	109	109	NR	NR
Rapport de risque*	0,84 [0,75-0,95]				1,38 [0,63-2,99]*				0,99 [0,69-1,43]*		1,98 [0,74-5,28]* **				
<b>Mortalité globale</b>															
Nombre de décès (%)	1912 (7,2)	2039 (7,6)	NR	NR	61 (3,0)	42 (2,0)	NR	NR	180 (14,2)	176 (14,8)	31 (2,6)	20 (1,7)	20 (1,2)	43 (2,1)	54 (2,7)
Mortalité /100 000	1 141	1 225	NR	NR	624*	429*	NR	NR	1 655	1 742	558	363	310	NR	NR
Rapport de risque*	0,93 [0,86-0,99]				1,45 [0,98-2,15]*				0,95 [0,77-1,17]*		1,80 [1,03-3,16]* **			NR	

NR : données attendues mais non rapporté ; les cellules vides correspondent à des données non pertinentes

\*Données calculées (pour DLCST, suivi en personnes-années : 9 769 et 9 794)

\*\*Risque relatif entre groupe dépisté et groupe de comparaison

Pour DLCST, des résultats plus récents ont été publiés, en octobre 2015 (après la fin de la sélection). Suivi médian (5 ans après le dernier dépistage) : 9.8 ans ; nombre de décès par cancer broncho-pulmonaire: 39 vs 38; Rapport de risque = 1,03 [0,66-1,60] ; nombre de décès : 165 vs 163 ; Rapport de risque = 1,02 [0,82-1,27]. *Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Mar 1;193(5):542-51.*

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : résumé des résultats des essais

	NLST		NELSON		DLCST		ITALUNG		DANTE		MILD			LUSI	
	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist. /an	Dépist. /2ans	Com- par.	Dépist.	Com- par.
<b>Incidence</b>															
Au moins 1 examen + (% de la pop incluse)	31,9	16,0	NR		NR		46		28,4	16,0	NR	NR		NR	
Examens positifs (% des examens réalisés)	24,2	6,9	NR		8,7 à T0 179/2047		20		NR	NR	NR	NR		8,8 <sup>††</sup>	
VP = cas de cancer * (N)	649	279	NR		68		38		66	13	29	20		58	
Cancers de l'intervalle † (N)	71	192	NR		1		2		15	59	5	5		4	
Cancer après dépis- tage ‡ (N)	369	498	NR		0		NR		20	0	NR	NR		0	
Total des cancers (N)	1 089	969	200		69	24	40	NR	104 <sup>§</sup>	72	34	25	20	62	32
Incidence /100 000	662	588	NR		706**	245**	NR	NR	NR	NR	620	457	311	674	363
Rapport de risque¶	1,13 (1,03-1,23)				2,88 [1,81-4,59] **		NR		NR		1,99 [1,15-3,46] **¶			1,86 [1,21-2,84] **	

NR : données attendues mais non rapporté ; les cellules vides correspondent à des données non pertinentes

\* Cancers détectés lors du dépistage

† Cancers détectés entre deux tours

‡ Cancers diagnostiqués entre la fin de l'intervention et la fin du suivi

§ (1 cyto+3hors protocole)

¶ risque relatif entre groupe dépisté et groupe de comparaison

\*\*Données calculées (pour DLCST, suivi en personnes-années : 9 769 et 9 794)

†† Examen positif basé sur la taille du nodule à T0 et sur le temps de doublement du volume à T1-T4 pour les nodules déjà connus. 29,2 % si l'on considère seulement la taille des nodules > 5mm

Dépistage du cancer broncho-pulmonaire chez les personnes fortement exposées au tabac :  
analyse critique des données publiées : résumé des résultats des essais

	NLST		NELSON		DLCST		ITALUNG		DANTE		MILD			LUSI	
	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist.	Compar.	Dépist. /an	Dépist. /2ans	Compar.	Dépist.	Compar.
<b>Autres éléments</b>															
FP (% des examens positifs (et suspects))	96	94	NR		91 à T0 <sup>†</sup>		96		NR		NR	NR		93	NR
FP (% de la pop incluse)	23	7	NR		7,9 à T0 <sup>†</sup>		19		NR		NR	NR		8	NR
stade 1(% des cancers dépistés)	59	35	NR		71	25	66		63		62	70		72	NR
stade 1 (% des cancers totaux*)	50	31	NR		70	25	64		48 24					69	9
stade 4 (% des cancers dépistés)	15	31	NR		10	54	11				17	15		5	NR
stade 4 (% des cancers totaux*)	22	36	NR		12	54	13		27 50					8	NR
<b>Chirurgie</b>															
effectif	713	239	NR		25 <sup>†</sup>	NR	38	NR	90	31	45	NR	NR	NR	NR
% des sujets ayant un examen positif	6,8	5,6	NR		14,0		5,1		25,0	16,3	NR	NR		NR	
% de la population incluse	2,7	0,9	NR		1,2	NR	2,3	NR	7,1	2,6	1,9	NR	NR	NR	NR
Chirurgie pour lésion bénigne / total des chirurgies (%)	186 (26)	48 (20)	NR		8 <sup>†</sup> (32)	NR	4 (11)	NR	17 (19)	5 (16)	4 (9)	NR	NR	23/81 <sup>†</sup> (28)	NR

NR : données attendues mais non rapporté ; les cellules vides correspondent à des données non pertinentes

\* Cancres dépistés + cancers de l'intervalle + cancers diagnostiqués entre la fin de l'intervention et la fin du suivi

<sup>†</sup> Résultats uniquement pour le premier tour (179 examens positifs, 162 FP)

<sup>‡</sup> biopsies

**Annexe 12 – Tableau 2bis. Tableau 2 simplifié après présentation du rapport en commission, en vue d'une publication.**

**Tableau 2bis-Principales conclusions de la lecture critique, analyse critique des essais randomisés évaluant l'impact du dépistage du cancer du poumon par tomomodensitométrie à faible dose dans des populations fortement exposées au tabac.**

Éléments de lecture critique	NLST	NELSON	DLCST	DANTE	ITALUNG	MILD	LUSI	UKLS
<b>I. Adéquation des méthodes</b>								
Bras de comparaison cohérent avec les recommandations	Partiellement*	Totalement†	Totalement	Partiellement	Totalement	Totalement	Totalement	Totalement
Randomisation adéquate	Totalement	NR	Totalement	Partiellement	Totalement	Totalement	Totalement	NR
Suivi programmé adéquat et suffisamment long	Partiellement	NR		Partiellement		Partiellement		Partiellement
Mesures de la mortalité générale	Totalement	NR	Totalement	NR	Totalement	Totalement	NR	Totalement
Mesures de la mortalité spécifique	Totalement	Totalement	Totalement	Totalement	Totalement	Totalement	Totalement	Totalement
Mesure fiable et valide de la mortalité	Totalement	NR	Partiellement	Totalement	Totalement	Totalement	Partiellement	NR
Puissance suffisante / hypothèse raisonnable	Totalement	Insuffisant‡	Insuffisant	Insuffisant	Insuffisant	Insuffisant	Insuffisant	NR
Analyse en intention de dépister et adéquate	Totalement	NR	NR	Insuffisant	NR	Totalement	Insuffisant	NR
<b>II. Résultats informatifs</b>								
Effectifs clairs : inclusion et suivi	↑↑	↑	↑	↓	↑↑	↑↑	↑	NR
Résultats principaux	↑		↓	↓		↓↓		NR
Mesure de l'observance	↑↑	↓	↓	NR	↓	↓	↓	NR
Mesure de la contamination	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	NR	NR		
Effets indésirables, faux positifs, faux négatifs	↓	↓			NR	NR		
Dose efficace	↑↑	NR			NR	NR		
Sur-diagnostic	↓	NR			NR	NR		
Arrêt du tabagisme	↑	NR	↑					
Effets psychologiques	↓	↓	↓					

NR=Non rapporté ou insuffisant pour conclure ; gris : résultats non disponibles au 31 décembre 2015.

\* Partiellement : étude partiellement conforme aux standards méthodologiques ; † Totalement : Étude conforme aux standards méthodologiques ; ‡ Insuffisant : Étude insuffisamment conforme aux standards méthodologiques.

↑↑ : Résultats fortement informatifs pour la faisabilité ou résultats positifs en faveur du dépistage ; ↑ : Certains éléments informatifs pour la faisabilité ou en faveur du dépistage ; ↓ : Certains éléments informatifs pour le manque de faisabilité ou en défaveur du dépistage ; ↓↓ : Résultats clairement informatifs pour le manque de faisabilité ou en défaveur du dépistage.

## Bibliographie

1. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Menecier B, Girard N, *et al.* From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol* 2013;24(3):586-97.
2. Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche; 2014.
3. Réseau Francim, Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer, Grosclaude P, Remontet L, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice; Boulogne-Billancourt : INVS; INCA; 2013.  
[http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=8758](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8758)
4. Réseau Francim, Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer, Binder-Foucard F, Belot A, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice; Boulogne-Billancourt: INVS; INCA; 2013.  
[http://www.invs.sante.fr/content/download/70152/266151/version/3/file/rapport\\_estimation\\_nationale\\_incidence\\_mortalite\\_cancer\\_france\\_1980\\_2012\\_tumeurs\\_solides.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/70152/266151/version/3/file/rapport_estimation_nationale_incidence_mortalite_cancer_france_1980_2012_tumeurs_solides.pdf)
5. Institut national du cancer. Les cancers en France. Edition 2014. Boulogne-Billancourt: INCA; 2015.  
<http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/824-les-cancers-en-france-edition-2014>
6. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancers broncho-pulmonaires. Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1652171/fr/guide-parcours-de-soins-cancers-broncho-](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1652171/fr/guide-parcours-de-soins-cancers-broncho-)
7. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32(4):605-44.
8. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Cancer et environnement. Expertise collective. Paris: INSERM; 2008.  
<http://www.inserm.fr/mediatheque/infr-grand-public/fichiers/thematiques/sante-publique/expertises-collectives/texte-integral-cancer-environnement>
9. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, *et al.* Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. *Lung Cancer* 2013;81(1):32-8.
10. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011. Warning about the dangers of tobacco. Geneva: WHO; 2011.  
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf?ua=1)
11. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377(9760):139-46.
12. International Agency for Research on Cancer. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC; 2012.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mo100E.pdf>
13. Hill C. Mortalité attribuable au tabac. *Actual Doss Santé Publique* 2012;(81):16-20.
14. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, *et al.* A review of human carcinogens. Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1033-4.
15. International Agency for Research on Cancer. Pharmaceuticals. Volume 100 A. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC; 2012.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mo100A.pdf>
16. Ribassin-Majed L, Hill C. Trends in tobacco-attributable mortality in France. *Eur J Public Health* 2015;25(5):824-8.
17. International Agency for Research on Cancer. Arsenic, metals, fibres and dusts. Volume 100 C. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC; 2012.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mo100C.pdf>
18. International Agency for Research on Cancer. Diesel and gasoline engine exhausts and soot/nitroarenes. Volume 105. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC; 2014.

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol105/mon0105.pdf>

19. International Agency for Research on Cancer. Radiation. Volume 100 D. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARS; 2012.

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mon100D.pdf>

20. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, *et al.* The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1262-3.

21. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Guignard R, Beck F, Richard JB, Peretti-Watel P. Le tabagisme en France. Analyse de l'enquête Baromètre santé 2010. Saint-Denis: INPES; 2013.

<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1513.pdf>

22. Institut national du cancer. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Boulogne-Billancourt: INCA; 2015.

<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>

23. Guignard R, Beck F, Richard JB, Lermenier A, Wilquin JL, Nguyen-Thanh V. La consommation de tabac en France en 2014 : caractéristiques et évolutions récentes. *Evolutions* 2015;(31).

24. Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes. Plan cancer 2014-2019, objectif 10. Programme national de réduction du tabagisme 2014-2019. Paris: Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes; 2014.

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/150212\\_PNRT-Complet-V\\_DEF\\_2\\_.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/150212_PNRT-Complet-V_DEF_2_.pdf)

25. Haute Autorité de Santé. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Méthode recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/argumentaire\\_scientifique\\_arret\\_de\\_la\\_consommation\\_de\\_tabac.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/argumentaire_scientifique_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf)

26. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, *et al.* Screening for lung cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 6:CD001991.

27. Agency for Healthcare Research and Quality, Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, *et al.* Screening for lung cancer: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville MD; 2013.

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/1/837/lungcancer105/pdf>

28. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Priest Mitchell J, *et al.* Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services

task force recommendation. *Ann Intern Med* 2013;159(6):411-20.

29. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Doses délivrées aux patients en scanographie. Analyse des recueils de doses de 9 services de radiologie en France en 2012. Rapport PRP-HOM n° 2013-12. Fontenay-aux-Roses : IRSN; 2012.

[http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports\\_expertise/Documents/radioprotection/IRSN\\_PRP-HOM-2013-12\\_Doses-patients-scanographie-2012.pdf](http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN_PRP-HOM-2013-12_Doses-patients-scanographie-2012.pdf)

30. Autorité de sûreté nucléaire. Rapport de l'ASN sur l'état de sûreté nucléaire et de la radioprotection en France en 2014. Montrouge: ASN; 2015.

<http://www.asn.fr/Informer/Publications/Rapports-de-l-ASN/La-surete-nucleaire-et-la-radioprotection-en-France-en-2014>

31. Autorité de sûreté nucléaire. Maîtrise des doses délivrées aux patients en imagerie médicale. Bilan d'avancement du programme d'actions recommandées par l'ASN. Montrouge: ASN; 2015.

<http://www.asn.fr/Media/Files/Bilan-du-programme-d-actions-pour-la-maitrise-des-doses-de-rayonnements-ionisants-delivrees-aux-patients-lors-des-examens-d-imagerie-medicale>

32. Girard N, Gounand V, Menecier B, Greillier L, Cortot AB, Couraud S, *et al.* Le dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire en pratique. Perspectives sur les propositions du groupe de travail pluridisciplinaire de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française. *Rev Mal Respir* 2014;31(1):91-103.

33. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnie JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, *et al.* Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008;337:a2390.

34. Salmi LR. Lecture critique et communication médicale scientifique. Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique. 3ème édition. Paris: Elsevier Masson; 2012.

35. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B, *et al.* Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007;58(1):50-8.

36. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152(8):505-12, W176-80.

37. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, Pinsky P, Kramer B, Prorok P. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004;126(1):114-21.

38. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, *et al.* Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of

- spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47(1):9-15.
39. Pinsky PF, Marcus PM, Kramer BS, Freedman M, Nath H, Kvale P, *et al.* Diagnostic procedures after a positive spiral computed tomography lung carcinoma screen. *Cancer* 2005;103(1):157-63.
40. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF, *et al.* Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(23):1771-9.
41. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
42. Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, *et al.* The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258(1):243-53.
43. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, *et al.* Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369(10):920-31.
44. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, *et al.* Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2014;371(19):1793-802.
45. Cagnon CH, Cody DD, McNitt-Gray MF, Seibert JA, Judy PF, Aberle DR. Description and implementation of a quality control program in an imaging-based clinical trial. *Acad Radiol* 2006;13(11):1431-41.
46. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, *et al.* Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(21):1980-91.
47. Duda C, Mahon I, Chen MH, Snyder B, Barr R, Chiles C, *et al.* Impact and costs of targeted recruitment of minorities to the National Lung Screening Trial. *Clin Trials* 2011;8(2):214-23.
48. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, *et al.* Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer* 2014;120(21):3401-9.
49. Gierada DS, Pilgram TK, Ford M, Fagerstrom RM, Church TR, Nath H, *et al.* Lung cancer: interobserver agreement on interpretation of pulmonary findings at low-dose CT screening. *Radiology* 2008;246(1):265-72.
50. Gierada DS, Garg K, Nath H, Stollo DC, Fagerstrom RM, Ford MB. CT quality assurance in the lung screening study component of the National Lung Screening Trial: implications for multicenter imaging trials. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(2):419-24.
51. Hinshaw LB, Jackson SA, Chen MY. Direct mailing was a successful recruitment strategy for a lung-cancer screening trial. *J Clin Epidemiol* 2007;60(8):853-7.
52. Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H, *et al.* Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology* 2013;268(2):563-71.
53. Kruger R, Flynn MJ, Judy PF, Cagnon CH, Seibert JA. Effective dose assessment for participants in the National Lung Screening Trial undergoing posteroanterior chest radiographic examinations. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(1):142-6.
54. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, Flynn MJ, McNitt-Gray MM, Wu X, *et al.* Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(5):1165-9.
55. Marcus PM, Lenz S, Sammons D, Black W, Garg K. Recruitment methods employed in the National Lung Screening Trial. *J Med Screen* 2012;19(2):94-102.
56. Park ER, Ostroff JS, Rakowski W, Gareen IF, Diefenbach MA, Feibelmann S, *et al.* Risk perceptions among participants undergoing lung cancer screening: baseline results from the National Lung Screening Trial. *Ann Behav Med* 2009;37(3):268-79.
57. Park ER, Gareen IF, Jain A, Ostroff JS, Duan F, Sicks JD, *et al.* Examining whether lung screening changes risk perceptions: National Lung Screening Trial participants at 1-year follow-up. *Cancer* 2013;119(7):1306-13.
58. Park ER, Streck JM, Gareen IF, Ostroff JS, Hyland KA, Rigotti NA, *et al.* A qualitative study of lung cancer risk perceptions and smoking beliefs among national lung screening trial participants. *Nicotine Tob Res* 2014;16(2):166-73.
59. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemagi MC, *et al.* Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174(2):269-74.
60. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer* 2013;119(22):3976-83.
61. Pinsky PF, Gierada DS, Nath PH, Kazerooni E, Amorosa J. National Lung Screening Trial: variability in nodule detection rates in chest CT studies. *Radiology* 2013;268(3):865-73.
62. Pinsky P, Nath H, Gierada D, Sonavane S, Szabo E. Short and long-term lung cancer risk associated with non-calcified nodules observed on low-dose CT. *Cancer Prev Res* 2014;7(12):1179-85.
63. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz EF, Kramer BS. National Lung Screening Trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. *Ann Intern Med* 2014;161(9):627-33.
64. Singh S, Pinsky P, Fineberg NS, Gierada DS, Garg K, Sun Y, *et al.* Evaluation of reader variability in the interpretation of follow-up CT scans at lung cancer screening. *Radiology* 2011;259(1):263-70.

65. Singh SP, Gierada DS, Pinsky P, Sanders C, Fineberg N, Sun Y, *et al.* Reader variability in identifying pulmonary nodules on chest radiographs from the national lung screening trial. *J Thorac Imaging* 2012;27(4):249-54.
66. Tammemägi MC, Berg CD, Riley TL, Cunningham CR, Taylor KL. Impact of lung cancer screening results on smoking cessation. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(6).
67. Baecke E, de Koning HJ, Otto SJ, van Iersel CA, van Klaveren RJ. Limited contamination in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). *Lung Cancer* 2010;69(1):66-70.
68. Bunge EM, van den Bergh KA, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. High affective risk perception is associated with more lung cancer-specific distress in CT screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2008;62(3):385-90.
69. Gietema HA, Wang Y, Xu D, van Klaveren RJ, de Koning H, Scholten E, *et al.* Pulmonary nodules detected at lung cancer screening: interobserver variability of semiautomated volume measurements. *Radiology* 2006;241(1):251-7.
70. Gietema HA, Schilham AM, van Ginneken B, van Klaveren RJ, Lammers JW, Prokop M. Monitoring of smoking-induced emphysema with CT in a lung cancer screening setting: detection of real increase in extent of emphysema. *Radiology* 2007;244(3):890-7.
71. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, *et al.* Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(8):848-54.
72. Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, *et al.* Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42(6):1659-67.
73. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, *et al.* Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1332-41.
74. Oudkerk M, Heuvelmans MA. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study. *JBR-BTR* 2013;96(3):163-6.
75. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging* 2011;11 (Suppl):S79-84.
76. Scholten ET, Horeweg N, de Koning HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M, Mali WP, *et al.* Computed tomographic characteristics of interval and post screen carcinomas in lung cancer screening. *Eur Radiol* 2014;25(1):81-8.
77. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Bunge EM, Scholten ET, Prokop M, van Iersel CA, *et al.* Impact of computed tomography screening for lung cancer on participants in a randomized controlled trial (NELSON trial). *Cancer* 2008;113(2):396-404.
78. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Informed participation in a randomised controlled trial of computed tomography screening for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;34(3):711-20.
79. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Th Scholten E, Prokop M, de Koning HJ, *et al.* Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer* 2010;102(1):27-34.
80. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Informed decision making does not affect health-related quality of life in lung cancer screening (NELSON trial). *Eur J Cancer* 2010;46(18):3300-6.
81. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J* 2011;38(1):154-61.
82. van der Aalst CM, van den Bergh KA, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax* 2010;65(7):600-5.
83. van der Aalst CM, van Klaveren RJ, van den Bergh KA, Willemsen MC, de Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *Eur Respir J* 2011;37(6):1466-73.
84. van der Aalst CM, de Koning HJ, van den Bergh KA, Willemsen MC, van Klaveren RJ. The effectiveness of a computer-tailored smoking cessation intervention for participants in lung cancer screening: a randomised controlled trial. *Lung Cancer* 2012;76(2):204-10.
85. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WP, Scholten ET, Nackaerts K, *et al.* Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120(4):868-74.
86. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, *et al.* Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361(23):2221-9.
87. van't Westeinde SC, Horeweg N, De Leyn P, Groen HJ, Lammers JW, Weenink C, *et al.* Complications following lung surgery in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(3):420-9.
88. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, *et al.* Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006;54(2):177-84.

89. Xu DM, van Klaveren RJ, de Bock GH, Leusveld A, Zhao Y, Wang Y, *et al.* Limited value of shape, margin and CT density in the discrimination between benign and malignant screen detected solid pulmonary nodules of the NELSON trial. *Eur J Radiol* 2008;68(2):347-52.
90. Xu DM, van der Zaag-Loonen HJ, Oudkerk M, Wang Y, Vliegenthart R, Scholten ET, *et al.* Smooth or attached solid indeterminate nodules detected at baseline CT screening in the NELSON study: cancer risk during 1 year of follow-up. *Radiology* 2009;250(1):264-72.
91. Xu DM, van Klaveren RJ, de Bock GH, Leusveld AL, Dorrius MD, Zhao Y, *et al.* Role of baseline nodule density and changes in density and nodule features in the discrimination between benign and malignant solid indeterminate pulmonary nodules. *Eur J Radiol* 2009;70(3):492-8.
92. Zhao Y, de Bock GH, Vliegenthart R, van Klaveren RJ, Wang Y, Bogoni L, *et al.* Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol* 2012;22(10):2076-84.
93. Zhao YR, Heuvelmans MA, Dorrius MD, van Ooijen PM, Wang Y, de Bock GH, *et al.* Features of resolving and nonresolving indeterminate pulmonary nodules at follow-up CT: the NELSON study. *Radiology* 2014;270(3):872-9.
94. Aggestrup LM, Hestbech MS, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences of allocation to lung cancer screening: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2012;2(2):e000663.
95. Ashraf H, Tønnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Døssing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax* 2009;64(5):388-92.
96. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, Bertelsen AK, Bach KS, Hansen H, *et al.* Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 2011;66(4):315-9.
97. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Døssing M, *et al.* Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014;69(6):574-9.
98. Hestbech MS, Siersma V, Dirksen A, Pedersen JH, Brodersen J. Participation bias in a randomised trial of screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2011;73(3):325-31.
99. Kaerlev L, Iachina M, Pedersen JH, Green A, Nørgård BM. CT-Screening for lung cancer does not increase the use of anxiolytic or antidepressant medication. *BMC Cancer* 2012;12:188.
100. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, *et al.* The Danish randomized lung cancer CT screening trial-overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):608-14.
101. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer* 2014;2015(87):65-72.
102. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Heleno B, Saghir Z, Brodersen J. Healthcare costs in the Danish randomised controlled lung cancer CT-screening trial: A registry study. *Lung Cancer* 2014;83(3):347-55.
103. Saghir Z, Ashraf H, Dirksen A, Brodersen J, Pedersen JH. Contamination during 4 years of annual CT screening in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Lung Cancer* 2011;71(3):323-7.
104. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, *et al.* CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67(4):296-301.
105. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, *et al.* Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64(1):34-40.
106. Lopes Pegna A, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM, *et al.* Four-year results of low-dose CT screening and nodule management in the ITALUNG trial. *J Thorac Oncol* 2013;8(7):866-75.
107. Mascalchi M, Mazzoni LN, Falchini M, Belli G, Picozzi G, Merlini V, *et al.* Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. *Br J Radiol* 2012;85(1016):1134-9.
108. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, *et al.* Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008;59(3):355-63.
109. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, *et al.* A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(5):445-53.
110. Infante M, Chiesa G, Solomon D, Morengi E, Passera E, Lutman FR, *et al.* Surgical procedures in the DANTE trial, a randomized study of lung cancer early detection with spiral computed tomography: comparative analysis in the screening and control arm. *J Thorac Oncol* 2011;6(2):327-35.
111. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, *et al.* Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75.
112. Marchiano A, Calabrò E, Civelli E, Di Tolla G, Frigerio LF, Morosi C, *et al.* Pulmonary nodules: volume

- repeatability at multidetector CT lung cancer screening. *Radiology* 2009;251(3):919-25.
113. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchiano A, Sverzellati N, Morosi C, *et al.* Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):308-15.
114. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, *et al.* Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(9):1475-86.
115. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, *et al.* Randomised study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: results of the first 3 years of follow-up after randomisation. *J Thorac Oncol* 2015;10(6):890-6.
116. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, Page R, Hansell DM, Field JK. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011;66(4):308-13.
117. McRonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR, Devaraj A, Brain KE, Eisen T, *et al.* The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res* 2014;7(3):362-71.
118. Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Céland N, Guillaume S, Rochereau T. Enquête sur la santé et la protection sociale 2012. Rapport n°556. Paris: IRDES; 2014. <http://www.irdes.fr/recherche/rapports/556-enquete-sur-la-sante-et-la-protection-sociale-2012.pdf>
119. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Beck F, Gautier A. Baromètre cancer 2010. Saint-Denis: INPES; 2012. [http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/14\\_05.pdf](http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/14_05.pdf)
120. Fong GT, Craig LV, Guignard R, Nagelhout GE, Tait MK, Driezen P, *et al.* Évaluation de l'interdiction de fumer dans les lieux publics en France un an et cinq ans après sa mise en œuvre : résultats de l'enquête ITC France. *BEH* 2013;(20-21):217-23.
121. European Commission, TNS Opinion & Social. Attitudes of europeans towards tobacco. Special eurobarometer 385. Bruxelles: European Commission; 2012. [http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobaro\\_attitu\\_des\\_towards\\_tobacco\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobaro_attitu_des_towards_tobacco_2012_en.pdf)
122. Tovar ML, Le Nézet O, Bastianic T. Perceptions et opinions des Français sur les drogues. OFDT Tendances 2013;(88).
123. American Lung Association. Providing guidance on lung cancer screening. To patients and physicians. Chicago: ALA; 2012.
124. American Association for Thoracic Surgery, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, *et al.* Development of the American Association for Thoracic Surgery guidelines for low-dose computed tomography scans to screen for lung cancer in North America: recommendations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(1):25-32.
125. American Cancer Society, Wender R, Fontham ET, Barrera E, Colditz GA, Church TR, *et al.* American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013;63(2):107-17.
126. American College of Chest Physicians, Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e78S-92S.
127. Cancer Care Ontario, Roberts H, Walker-Dilks C, Sivjee K, Ung Y, Yasufuku K, *et al.* Screening high-risk populations for lung cancer. Program in evidence-based care. Evidence-based series n°15-10. Toronto: CCO; 2013. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=287881>
128. Government of South Australia. Screening and early detection. Dans: South Australian lung cancer pathway. Optimising outcomes for all South Australians diagnosed with lung cancer. Adelaide: Department of Health and Ageing Government of South Australia; 2013. p. 37-40. <http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/c5b8fb804178874996ecff67a94f09f9/Lung+Cancer+Pathway+FINAL.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=c5b8fb804178874996ecff67a94f09f9>
129. National Comprehensive Cancer Network. Lung cancer screening. NCCN guidelines version 1.2014. Fort Washington: NCCN; 2014.
130. U.S. Preventive Services Task Force, Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160(5):330-8.
131. Frauenfelder T, Puhan MA, Lazor R, von Garnier C, Bremerich J, Niemann T, *et al.* Early detection of lung cancer: a statement from an expert panel of the Swiss university hospitals on lung cancer screening. *Respiration* 2014;87(3):254-64.
132. Vansteenkiste J, Crino L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, *et al.* 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: early stage non-small cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(8):1462-74.
133. UK National Screening Committee. The UK NSC recommendation on Lung cancer screening in adult cigarette smokers [En ligne]. London: UK NSC; 2006. <http://legacy.screening.nhs.uk/lungcancer>

## Participants

### L'équipe

Ce travail a été coordonné par Mme Agnès Dessaigne, chef de projet dans le service évaluation économique et santé publique, HAS, sous la direction de Mme Catherine Rumeau-Pichon, adjointe à la Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, chef du service évaluation économique et santé publique, adjoint M. Olivier Scemama.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées dans le service documentation de la HAS par Mme Sophie Despeyroux, documentaliste, et Mme Renée Cardoso, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été assuré par Mme Sabrina Missour, service évaluation économique et santé publique.

Le rapport d'analyse critique des études contrôlées randomisées a été réalisé par :

Mme Gaëlle Coureau, MCU-PH, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement, INSERM U-1219, Université de Bordeaux et Service d'information médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

Mme Simone Mathoulin-Pélissier, PU-PH, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement, INSERM U-1219, Université de Bordeaux et département d'information médicale et de Recherche Clinique, Centre de lutte contre le cancer, Institut Bergonié, Bordeaux

M. L. Rachid Salmi, PU-PH, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement, INSERM U1219, Université de Bordeaux et Service d'information médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

Avec le soutien du groupe d'appui méthodologique constitué de :

Mme Cécile Etard, radio-physicienne (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses)

Mme Hélène Sancho-Garnier, Professeur émérite de santé publique (Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier ; Fondation JBD-Prévention-Cancer, Fontenay les Bris)

Mme Catherine Sauvaget, médecin épidémiologiste (Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon)

### Remerciements

La HAS remercie l'ensemble des participants à ce rapport, M. le Professeur L. Rachid Salmi, Mme la Professeure Simone Mathoulin-Pélissier et Mme la Docteur Gaëlle Coureau, Mme Cécile Etard, Mme la Professeure Hélène Sancho-Garnier, Mme la Docteur Catherine Sauvaget, ainsi que M. le Professeur Pierre-Yves Boelle, M. Olivier Lacoste et M. le Professeur Emmanuel Rusch, membres de la commission Évaluation Économique et de Santé Publique.

## Fiche descriptive

<b>TITRE</b>	Rapport d'orientation - Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France - point de situation sur les données disponibles - analyse critique des études contrôlées randomisées.
<b>Méthode de travail</b>	Revue systématique : analyse critique et synthèse des informations issues des publications sur les études contrôlées randomisées sur le dépistage du cancer broncho-pulmonaire (CBP) par tomodensitométrie thoracique (à doses de rayons X qualifiées de faibles) à partir d'une grille d'analyse ad hoc (critères CONSORT) par un groupe de trois experts indépendants dans l'évaluation de programmes de dépistage et un groupe d'appui méthodologique de spécialistes en santé publique et en radio physique; Mise en perspective avec les critères justifiant de la pertinence d'un dépistage (définis par l'OMS, actualisés par ANAES/HAS).
<b>Date de mise en ligne</b>	19 mai 2016
<b>Date d'édition</b>	Uniquement disponible sous format électronique.
<b>Objectif</b>	Évaluer la pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par tomodensitométrie thoracique à partir d'une analyse critique des études contrôlées randomisées menées dans des populations fortement exposées au tabac afin d'en tirer des conclusions sur la balance bénéfiques/risques (avantages/inconvénients) de ce dépistage.
<b>Demandeur</b>	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique ; Société de Pneumologie de Langue Française et Groupe d'Oncologie de Langue Française; Société Française de Radiologie et Société d'Imagerie Thoracique
<b>Promoteur</b>	Haute Autorité de Santé (HAS), Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP).
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Agnès Dessaigne, chef de projet, service évaluation économique et de santé publique (SEESP) ; chef de service, Catherine Rumeau-Pichon ; adjoint Olivier Scemama Secrétariat : Sabrina Missouri (SEESP) Recherche documentaire : Sophie Despeyroux avec l'aide de Renée Cardoso, service documentation veille HAS ; chef de service Frédérique Pagès, adjointe Christine Devaud
<b>Recherche documentaire</b>	De janvier 2003 à novembre 2015, 1 563 références (1 514 identifiées à novembre 2015 + 49 à avril 2016), 134 citées.
<b>Participants</b>	Auteurs du rapport d'analyse critique des études : Dr Gaëlle Coureau; Pr Simone Mathoulin-Pélissier, Pr L. Rachid Salmi ; Groupe d'appui méthodologique : Cécile Etard, Pr Hélène Sancho-Garnier,  Dr Catherine Sauvaget
<b>Validation</b>	Validation par le Collège de la HAS - 20 janvier 2016





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)