

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Sentinelles

Dépiscan : Evaluation de l'impact d'une stratégie de dépistage du cancer du poumon par le scanner hélicoïdal à faible dose, sur la qualité de vie des patients et sur les coûts.

Investigateur Coordonnateur

Antoine Flahault, Inserm U444, Paris
Faculté de Médecine Saint-Antoine
27, rue Chaligny
75571 Paris Cedex 12

Promoteur

Inserm
101, rue de Tolbiac
75013 Paris

Comité directeur

Inserm

Patricia Lefébure, Inserm U444, Paris
Jean-Paul Moatti, Inserm U379, Marseille
Alain-Jacques Valleron, U444, Paris

Société Française de Radiologie (SFR)

Guy Frija, HEGP, Paris
Philippe Grenier, Pitié-Salpêtrière, Paris
Martine Rémy-Jardin, Lille

Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

Jeanne-Marie Bréchet, Avicenne, Bobigny
Etienne Lemarié, CHU Tours
Bernard Milleron, Tenon, Paris

Comités de l'étude

Comité scientifique

Secrétariat

B. Giraudeau - Biostatistiques, Centre de recherche clinique, CHU - Tours, Inserm U444
F. Laurent - Radiologie, CHU - Bordeaux
P. Lefébure - Médecine générale - réseau Sentinelles - La Celle-Saint Cloud
D. Moro-Sibilot - Pneumologue, CHU - Grenoble

Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)

C. Brambilla - Pneumologue, CHU - Grenoble
JC. Dalphin - Pneumologue, CHU - Besançon
M. Grivaux - Pneumologue, CHG - Meaux
Ph. Laurent - Pneumologue, CHG - Pau
M. Taulelle - Pneumologue, Nîmes

Société Française de Radiologie (SFR)

M. Brauner - Radiologue, CHU Avicenne- Bobigny
MF. Carette - Radiologue, CHU Tenon - Paris
M. Coulomb - Radiologue, CHU - Grenoble
J. Remy - Radiologue - Lille

Société Française de Médecine du Travail (SFMT)

J. Ameille - Médecin du Travail, CHU Raymond Poincaré - Garches
P. Brochard - Médecin du Travail, CHU - Bordeaux
C. Tarin - Médecin du Travail, Atofina - Puteaux (SMTOIF)
G Latscha - Médecin du Travail, Renault SA - Boulogne Billancourt (SMTOIF)

Experts consultants

P. Bonnette - Chirurgien thoracique, Hôpital Foch, Suresnes
JL. Breton - Pneumologue, CHG - Belfort
J. Clavier - Pneumologue, CHU - Brest
A. Depierre - Pneumologue, CHU- Besançon
S. Friard - Pneumologue, Hôpital Foch, Suresnes
P. Duroux - Président du CNMR
C. Fortanier - Economie de la Santé, Inserm U379, Marseille
Y. Martinet - Pneumologue, CHU - Nancy
O. Raffy - Pneumologue, CHG - Chartres
L. Thiberville - Pneumologue, CHU-Rouen

Comité indépendant de suivi de l'étude (pressentis)

Bernard Asselain, Institut Curie, Paris
Stephen Diederich, Munster-Allemagne
Claudia Henschke, NCI, New York-USA
James Jett, Mayo Clinic, Rochester, USA.
Jean-Louis Pujol, Montpellier.

Centres investigateurs

N° Centre	Villes	Radiologues	Pneumologues	Anatomo-pathologistes	Chirurgiens	Tabacologues
01	CHG de Belfort	D. Chagué S. Rossier	JL. Breton	E. Ranfaing	F. Clement	JM. Louis
02	CHU de Bordeaux	F. Laurent V. Latrabe	A. Taytard JM. Vernejoux	H. Begueret	J.F. Velly	
03	CHI de Créteil Institut montsouris	JR. Blondeau S. Hospitel M. Vasile	B. Housset I. Monnet	P. Validire (IM) C. Danel (HEGP)	D. Grunenwald (IM) M. Riquet (HEGP)	M. Matrat
04	Hôpital Foch Clinique du Val d'or	F. Mellot A. Scherrer Y. Martin-Bouyer (VO) S. Verdeille (VO)	S. Friard G. Le Bourdelles	E. Longchampt	A. Bisson P. Bonnette P. Puyo	S. Friard
05	CHU de Grenoble	G. Ferretti M. Coulomb	D. Moro-Sibilot C. Brambilla	E. Brambilla	P.Y. Brichon	JM. Plassart
06	HEGP	G. Frija C. Lefort MP. Revel	F. Almeida	C. Danel	M. Riquet	AL. Le Faou
07	CHU Avicenne Bobigny	M. Brauner J. Feignoux	J.M. Bréchet D. Valeyre			
08	CHRU de Lille	I. Mastora M. Rémy-Jardin J. Rémy	J.J. Lafitte S. Leroy CH. Marquette	B. Gosselin	A. Wurtz	C. Vannimenus
09	CHG de Meaux	P. Bérout M. Mokeddem	F. Blanchon JC. Gallois M. Grivaux	R. Jeandel	JF. Regnard (HD) B. Tremblay	
10	CHU de Nancy	D. Regent M. Nicolas	K. Abou-Hamdan Y. Martinet	J.M. Vignaud	G. Grosdidier	Y. Martinet
11	CHU Pitié-Salpêtrière	C. Beigelman P. Grenier	J.P. Derenne M. Gatineau	F. Capron J.F. Finet	M. Riquet (HEGP) H. Bakdach (VO)	J.P. Derenne
12	CHU Tenon	M.F. Carette A. Khalil	A. Lavolé B. Milleron	M. Antoine	B. Bazelly	
13	Tours CHU Bretonneau	E. Asquier L. Brunereau X. Gallay (Libéral) L. Moreau (Libéral) P. Rouleau	E. Lemarié A. Roullier (Libéral)	A. de Muret	P. Dumont	G. Lalande
14	Avignon Clinique Sainte-Catherine	F. Reboul J. Tourniaire	M. Taulelle	MC. Raymond-Gelle (CH Avignon)	N. Santelmo (CH Avignon)	3

Table des matières

Résumé	5
Déroulement de l'étude	6
Circuits et transmissions des données	7
Prise en charge d'un nodule dépisté au scanner :	8
Prise en charge en fonction du résultat de la radiographie pulmonaire.....	9
Présentation du projet.....	10
1. Justification et données de la littérature	10
2. Objectifs	12
3. Risques et bénéfices = un ratio encore inconnu	13
4. Impact psychologique du dépistage	13
5. Impact du dépistage sur la qualité de vie	14
6. Impact du dépistage sur la consommation tabagique.....	15
7. Evaluation médico-économique	15
8. Matériel et méthode.....	16
9. Nombre de sujets nécessaires et résultats attendus	17
10. Sélection, inclusion et suivi des sujets	17
11. Recueil des données	20
Justification de l'application de la loi Huriet dans l'étude.....	21
Evénements indésirables	22
1. Définitions.....	22
2. Période d'observation.....	23
3. Notification immédiate de l'investigateur au promoteur	23
Sorties d'étude.....	24
Considérations éthiques et légales.....	25
1. Cadre réglementaire de l'étude	25
2. Responsabilité et assurance du promoteur	25
3. Soumission du protocole et du contrat d'étude	25
4. Amendement(s) au protocole et approbation de(des) l'amendement(s)	26
5. Information des sujets et consentement éclairé.....	26
6. Protection des données personnelles	26
7. Délégation des tâches par l'investigateur.....	27
8. Archivage	27
9. Arrêt prématuré de l'étude	27
Monitoring et contrôle des données sources.....	28
Documentation et utilisation des résultats de l'étude.....	29
1. Documentation des résultats de l'étude.....	29
2. Utilisation des résultats de l'étude	29
Durée de l'étude et calendrier	30
Engagements du promoteur et de l'investigateur principal.....	31
Accord d'engagement de l'investigateur.....	32
Références	33
LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT	37
CONSENTEMENT.....	40
Vous allez avoir un scanner thoracique utilisant de faibles doses de rayons X.....	41
EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) GRAVE(S) AU COURS DE L'ETUDE DEPISCAN	43

Résumé

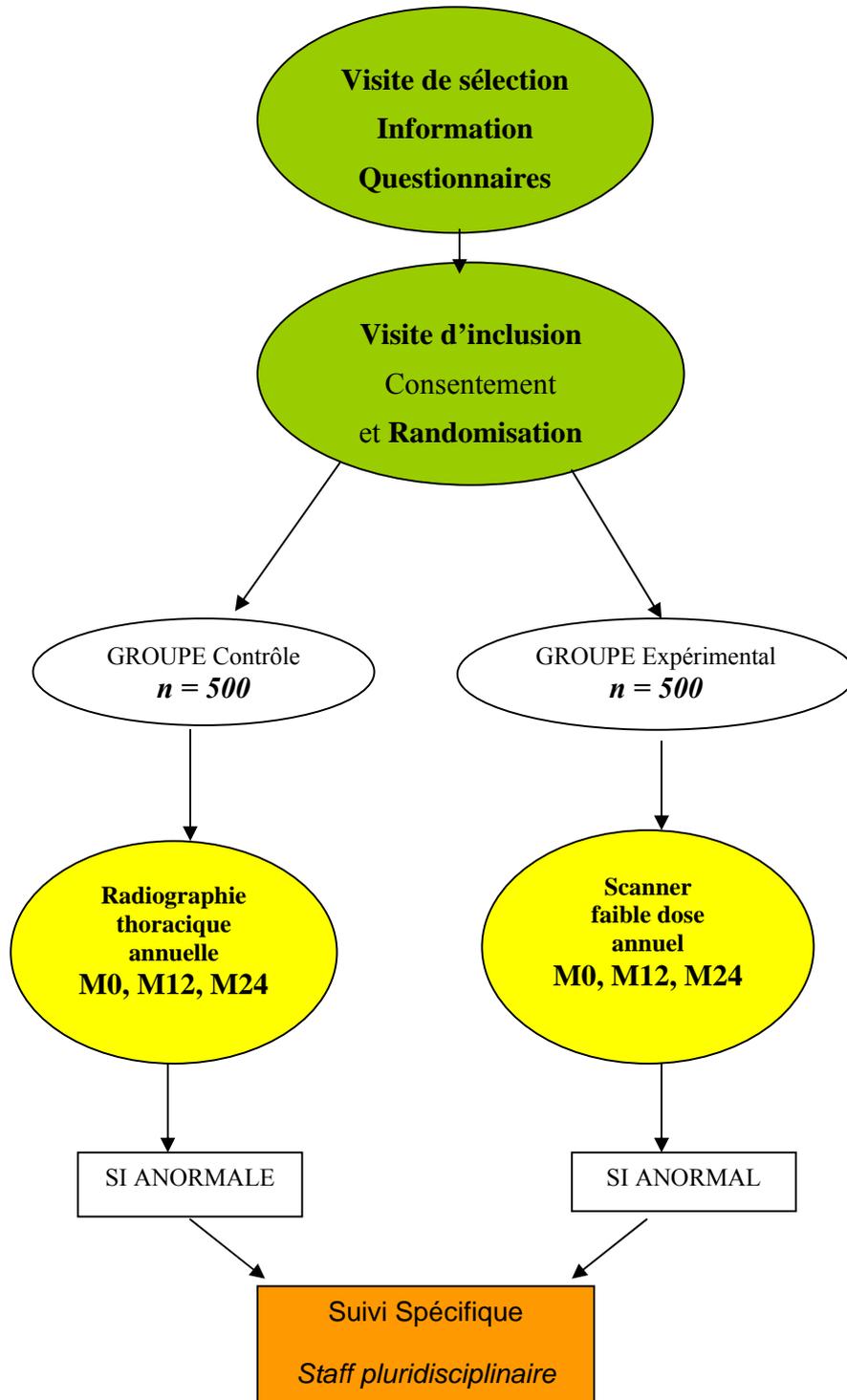
Dépiscan : Evaluation de l'impact d'une stratégie de dépistage du cancer du poumon par le scanner hélicoïdal à faible dose sur la qualité de vie des patients et sur les coûts – Etude de faisabilité préalable à un essai de vaste ampleur.

Le cancer du poumon est l'un des cancers dont le pronostic a le moins progressé depuis la libération. Le taux de survie à 5 ans reste inférieur à 15% malgré les traitements de plus en plus lourds, agressifs et coûteux. L'une des raisons principales est la localisation profonde de ce type de cancer qui ne se découvre spontanément qu'à l'occasion de signes respiratoires que présente le malade, à un stade de la tumeur trop avancé pour espérer un traitement efficace. Le dépistage précoce de ces tumeurs pourrait venir transformer dans les années à venir le pronostic du cancer du poumon. Le scanner hélicoïdal, une nouvelle technologie d'imagerie à faible dose (ne représentant pas plus de deux radiographies standard du poumon en termes de rayonnement ionisant), permet de détecter des lésions cancéreuses très précocement. Des études menées aux USA indiquent que chez environ 3% des grands fumeurs de plus de 50 ans, le scanner découvre des lésions cancéreuses de stade précoce (I) non détectées par les moyens classiques, et que leur traitement chirurgical permet d'atteindre une survie à 5 ans de plus de 80%. D'autres études montrent que ces stades précoces auraient évolué rapidement vers des formes avancées rejoignant le pronostic habituel du cancer du poumon en l'absence de traitement. On tient donc, avec le dépistage précoce, peut-être l'une des clés du pronostic du cancer le plus fréquent, dont l'incidence (28 000 décès par an en France) ne fait qu'augmenter et touche de plus en plus de femmes, et des personnes de plus en plus jeunes.

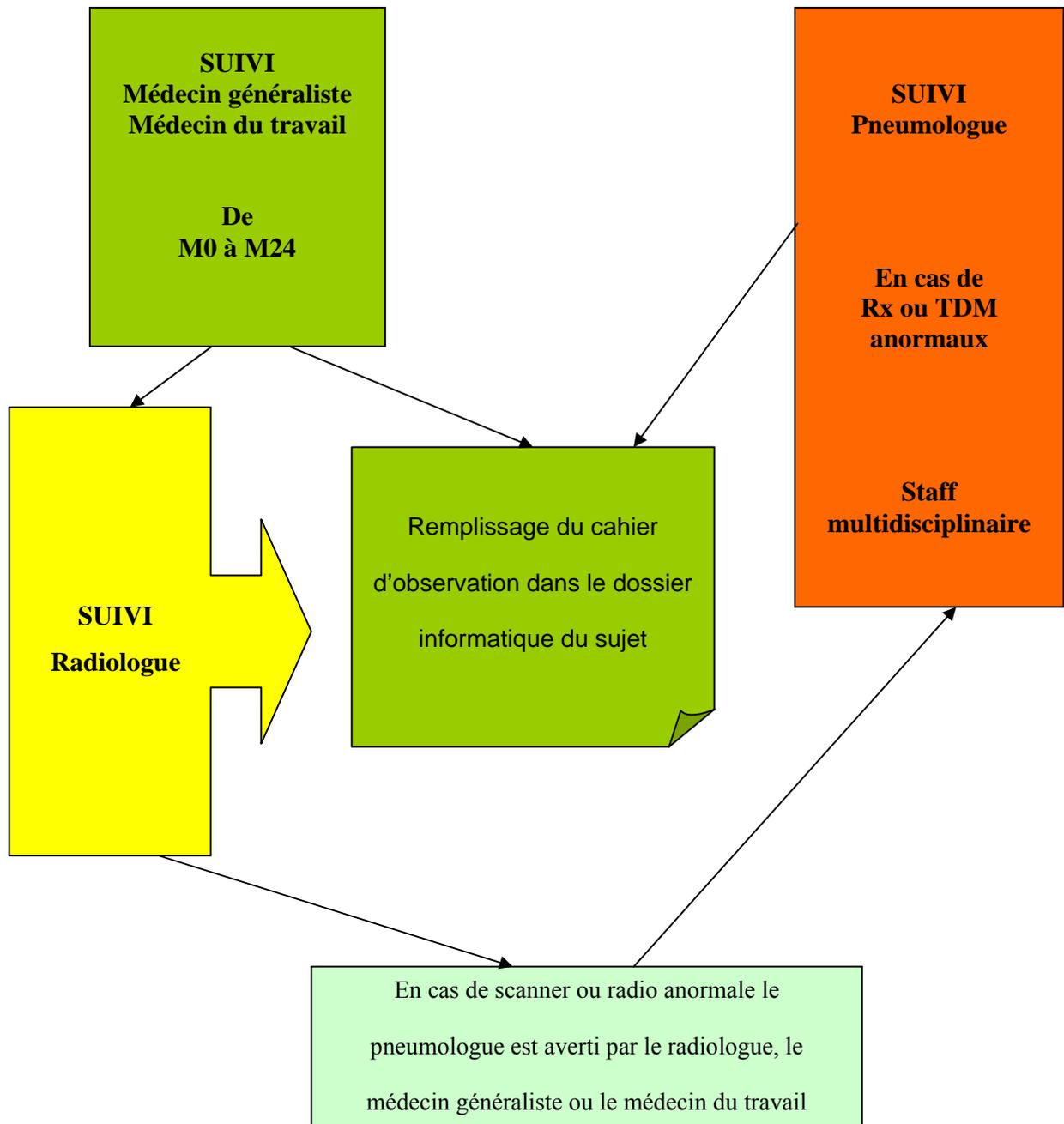
En raison des risques que pourraient représenter des explorations invasives auprès de personnes chez qui l'on détecterait des tumeurs qui finalement ne s'avèreraient pas être des cancers (= les faux positifs), il est très important de mener un essai comparant par tirage au sort le scanner versus la classique radiographie pulmonaire. Seul un tel essai permettra en effet de vérifier si le rapport bénéfices sur risques est favorable au dépistage précoce. Au cours de cet essai, il sera aussi possible d'étudier la propension des sujets à s'arrêter de fumer. Les premiers résultats publiés dans le monde semblent indiquer que le seul fait de pratiquer un dépistage du cancer du poumon conduit un nombre important de personnes à s'arrêter de fumer durablement.

Il sera étudié bien sûr aussi les aspects médico-économiques relatifs à la généralisation éventuelle de nos résultats à un dépistage de masse. Une étude pilote, appelée Depiscan, a débuté en octobre 2002 grâce au financement du PHRC 2001. Sous la promotion de l'Inserm, elle réunit des radiologues (Société Française de Radiologie), des pneumologues (Société de Pneumologie de Langue Française), des médecins libéraux (du réseau Sentinelles), des médecins du travail, des méthodologistes et des économistes de la santé. Elle s'appuie sur l'inclusion de 1000 sujets, selon le protocole prévu pour le vaste essai randomisé, mais sur une période initiale de deux ans de suivi, avec trois scanners hélicoïdaux à faible dose (T0, T1, T2 ans) pour les sujets du bras expérimental et trois radiographies pulmonaires pour les sujets du bras contrôle. Les sujets suivis en ville, sont pris en charge, dans les 14 centres hospitaliers participants (6 en Ile-de-France, 8 en Province).

Déroulement de l'étude



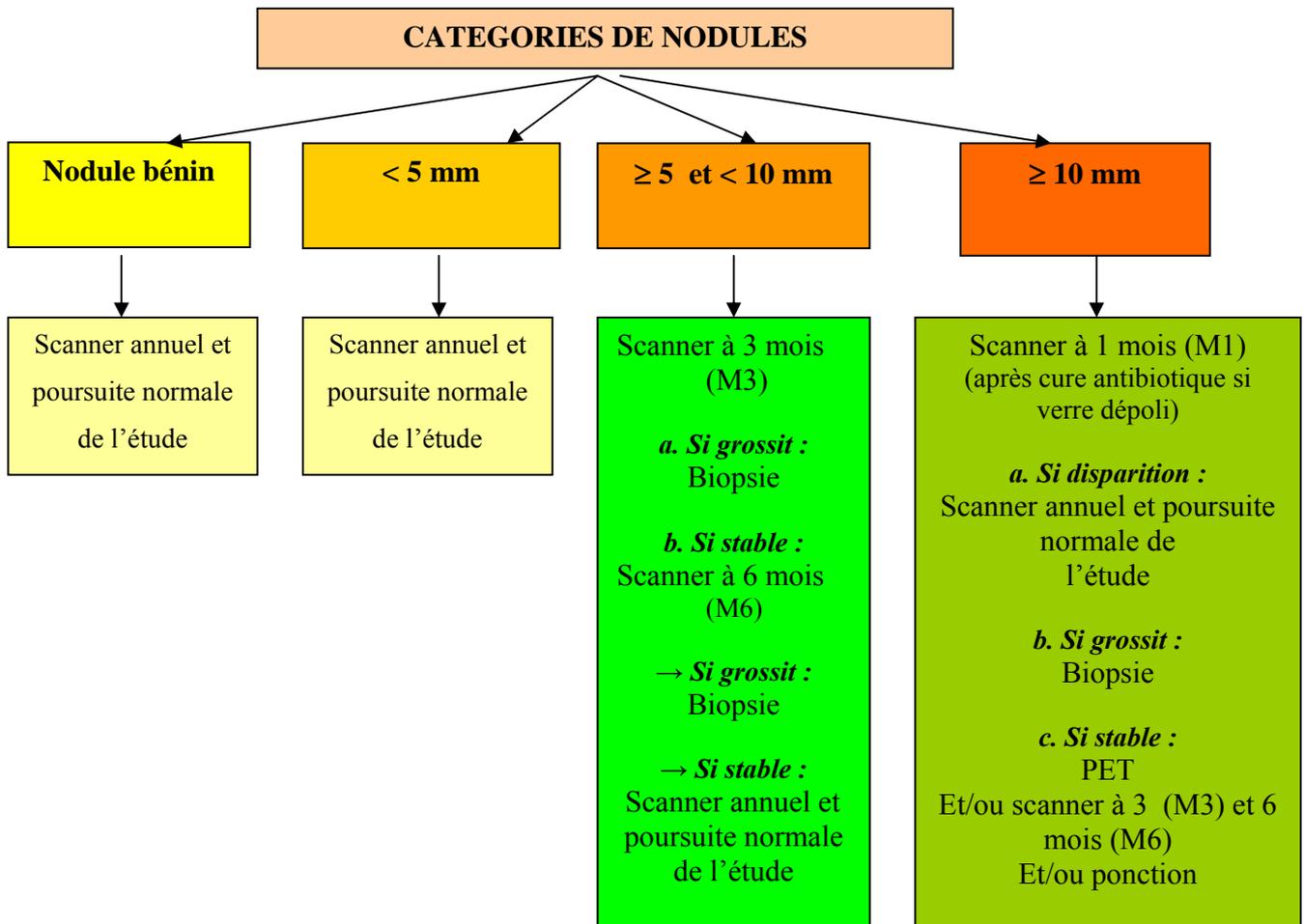
Circuits et transmissions des données



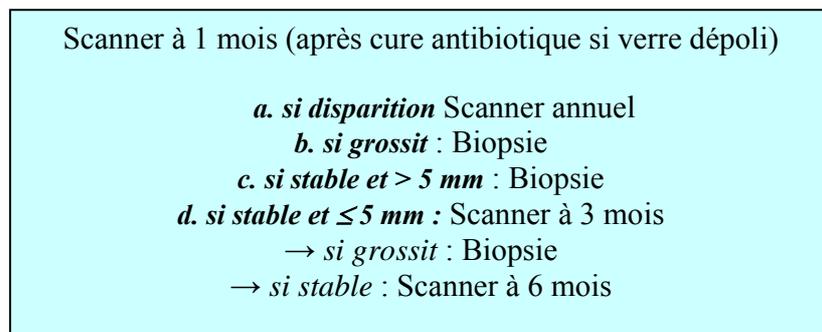
Chaque évaluation est faite par une équipe multidisciplinaire comprenant le médecin recruteur, un pneumologue, un radiologue et un chirurgien thoracique afin de définir la stratégie optimale pour déterminer la nature du nodule du sujet.

Prise en charge d'un nodule dépisté au scanner :

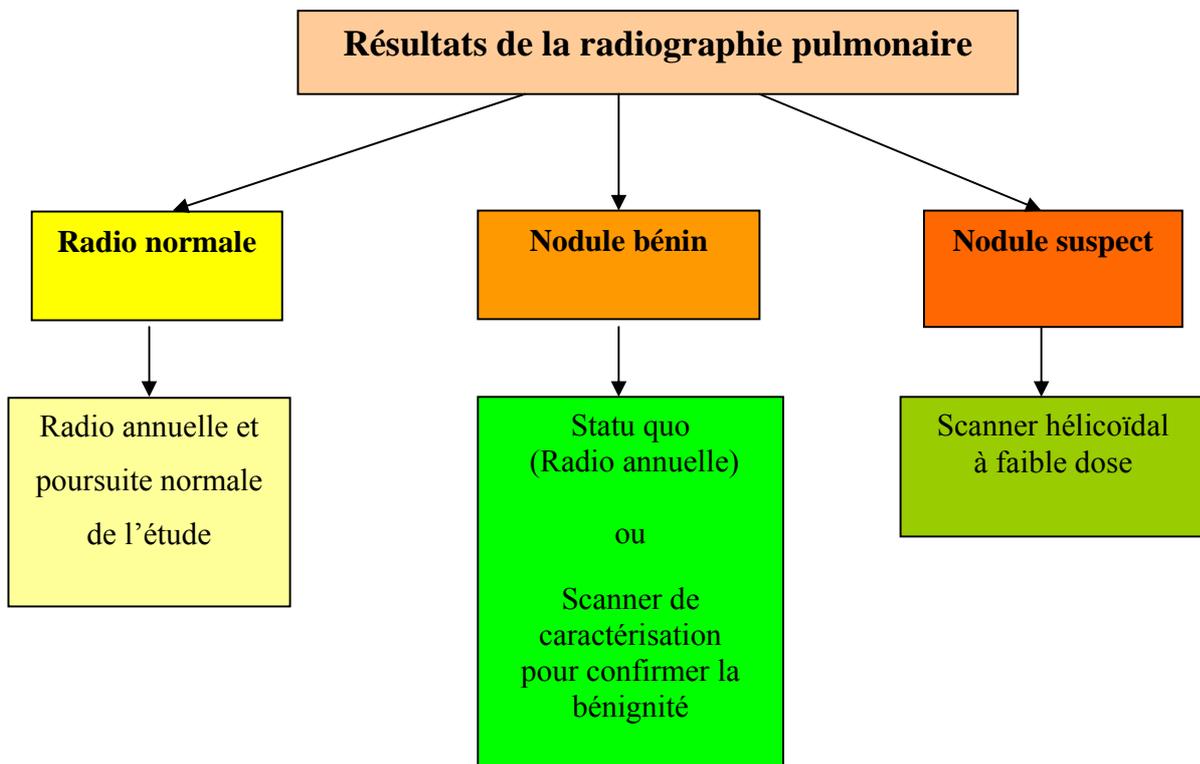
NODULES CONSTATES AU SCANNER INITIAL



NODULES CONSTATES AU SCANNER A M12 OU M24



Prise en charge en fonction du résultat de la radiographie pulmonaire



Présentation du projet

1. Justification et données de la littérature

1.1. Justification :

Le cancer broncho-pulmonaire est le cancer le plus meurtrier chez l'homme. Chez la femme, il est en augmentation constante. En France, 28 000 nouveaux cas sont recensés chaque année. Malgré les progrès thérapeutiques, 22 000 patients décèdent dans les mois ou années qui suivent le diagnostic. La survie à 5 ans des patients atteints de cancers bronchiques est de l'ordre de 12%. La fumée de tabac est à l'origine de ce cancer dans 90% des cas. Plusieurs autres carcinogènes, notamment l'amiante, sont associés au risque de cancer du poumon, mais dans une proportion moindre.

Le plus souvent, le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire est fait tardivement car les symptômes n'apparaissent souvent qu'à un stade déjà évolué. Or ce sont essentiellement les formes précoces (Stade Ia) qui sont curables avec un taux de guérison de l'ordre de 60 à 80% qui contraste avec les 12% énoncés plus haut. Faire le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire à un stade précoce est donc susceptible d'améliorer de façon très importante les possibilités de traitement et de guérison.

1.2. Données de la littérature :

Essais évaluant la radiographie thoracique et/ou la cytologie de l'expectoration

Dans les années 70, l'intérêt du dépistage du cancer de poumon avait été évalué par quatre études randomisées utilisant la radiographie pulmonaire et/ou la cytologie de l'expectoration. Il s'agissait de 3 études nord-américaines (*the Memorial Sloan-Kettering Lung Project, the Johns Hopkins Lung Project, the Mayo Lung Project*) et d'une étude tchécoslovaque (*the Czechoslovak Lung Study*). Deux d'entre elles, comparant radiographie et cytologie des expectorations à radiographie exclusive n'avaient montré aucune réduction de mortalité spécifiquement liée au cancer bronchique par l'adjonction de la cytologie des expectorations. Les deux autres comparaient radiographie à absence de radiographie : Ces études ont permis de montrer une augmentation de l'incidence des formes précoces des cancers résecables et une amélioration du taux de survie à cinq ans dans le groupe dépisté, mais n'ont pas mis en évidence de diminution notable de la mortalité spécifiquement liée au cancer bronchique du fait d'un excès de cancers bronchiques dans le groupe soumis au dépistage. L'absence de diminution significative de la mortalité spécifique par cancer du poumon avait conduit après d'importants débats - non encore résolus - à ne pas recommander le dépistage du cancer du poumon par radiographie thoracique et cytologie de l'expectoration.

Essais évaluant le scanner spiralé à faible dose (ou scanner hélicoïdal)

Parmi les nouvelles techniques de dépistage actuellement évaluées, le scanner spiralé à faible dose paraît particulièrement prometteur. Des études japonaises récentes [Mori 1997, Itoh 1998, Sone 1998] ont mis en évidence la faisabilité d'un dépistage par ce type de scanner. Ces études

ont également montré la grande sensibilité du scanner spiralé, capable de détecter des cancers à des stades précoces, dont le diamètre moyen est inférieur à 20 mm. Actuellement, deux études ouvertes non randomisées sont en cours aux Etats-Unis : l'*Early Lung Cancer Action Program* et le nouveau *Mayo lung project* financé par le NCI (National Cancer Institute).

Dans l'*Early Lung Cancer Action Program*, 1000 sujets volontaires, âgés d'au moins 60 ans, fumeurs ou anciens fumeurs d'au moins 10 paquets/année, ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire et d'un scanner faible dose. Les résultats du dépistage initial ont déjà été publiés [Henschke 1999]. 233 sujets avaient des nodules pulmonaires non calcifiés, visibles seulement pour 33 d'entre eux sur la radiographie thoracique. Un scanner conventionnel était réalisé en cas de positivité du scanner à faible dose et une surveillance ou une biopsie étaient proposées en fonction de la taille du nodule selon le même protocole que celui qui sera appliqué dans notre étude. Le diagnostic de cancer a finalement été retenu chez 27 sujets parmi lesquels 23 cancers de stade Ia et 26 cancers réséquables. La prévalence du cancer bronchique détecté par le scanner faible dose était de 2,7 %, versus 0,7 % par la radiographie conventionnelle. Il n'y a actuellement pas de recul concernant la survie des patients dépistés mais le nombre de stades précoces laisse préjuger d'un taux de survie élevé à 5 ans. Les résultats de la première année de suivi ont été rapportés à l'*American Thoracic Society* en mai 2000 : après un an de suivi, l'incidence des nodules était de 4% dont 1,1% de nodules malins (1% de cancers stade Ia, soit la plupart des nodules malins).

Le *New Mayo lung project* a été mis en place en janvier 1999 pour évaluer le dépistage par le scanner spiralé et la cytologie de l'expectoration. Un an après, un nodule était détecté chez 51% des 1520 personnes de plus de 50 ans (fumeurs actuels ou ex-fumeurs) enrôlées. Il s'agissait d'un cancer chez 1% de ces personnes.

Ces études n'étant pas comparatives (pas de groupe contrôle sans scanner), elles ne permettent pas de démontrer que le dépistage précoce par scanner thoracique est susceptible de diminuer la mortalité spécifiquement liée au cancer bronchique.

A l'heure actuelle, la pratique chez les fumeurs de plus de 50 ans du scanner thoracique tend à se généraliser – en l'absence d'évaluation scientifique - aux Etats-Unis et en Europe. Au Japon, il est devenu une pratique systématique. Or le scanner révèle des anomalies pulmonaires chez 25% à 50% des fumeurs, dont seulement 1 à 3% correspondant à des cancers. Ces anomalies engendrent des examens complémentaires spécialisés (TEP-FDG, endoscopie bronchique, ponction trans-thoracique, résection chirurgicale) pour aboutir à un diagnostic. Certains de ces examens ne sont pas sans risques, ils représentent un coût important surtout s'ils ne sont pas encadrés par un protocole strict et sont possiblement une source d'angoisse pour les sujets inclus. A l'inverse un scanner thoracique normal peut être faussement rassurant et on peut même imaginer qu'un scanner normal soit susceptible d'engager le sujet à continuer ou recommencer à fumer [Ostroff 2001, Cox 2003].

En novembre 2000, Patz et coll., dans un article publié dans le *New England Journal of Medicine*, soulignaient l'urgence que " des études bien conçues soient conduites à leur terme, analysées et validées avant qu'un programme de dépistage de masse ne soit mis en oeuvre. Tant que ces essais n'auront pas confirmé clairement une réduction de la mortalité du cancer de poumon, seules des études parfaitement monitorées devraient inclure des patients pour le dépistage du cancer de poumon ".

Depuis, de nombreux protocoles d'essais randomisés sont en préparation dans de nombreux pays européens et aux USA, où l'un d'entre eux a débuté, pour évaluer l'efficacité du dépistage du cancer du poumon par scanner hélicoïdal à faible dose.

En France, la phase de faisabilité Dépiscan a débuté en octobre 2002. Elle n'aura pas pour but de démontrer que le scanner est plus efficace que la radiographie à laquelle il est comparé, mais de démontrer la faisabilité d'une étude plus vaste et plus longue menée dans ce but. Cet essai a pour objectif d'apprécier les possibilités de recrutement de sujets fumeurs dans de tels essais randomisés, de comparer le taux de détection de cancer du poumon dans les deux bras, d'évaluer la prise en charge des anomalies détectées au scanner et à la radiologie et de déterminer le taux de participants du groupe radio ayant eu un scanner spiralé non justifié par la découverte d'une anomalie radiologique (taux de contamination).

2. Objectifs

Dépiscan est la phase pilote d'un essai randomisé qui évaluera l'intérêt en terme de morbi-mortalité du dépistage du cancer du poumon par le scanner hélicoïdal faible dose. Ce type d'essai nécessite un très grand nombre de sujets à inclure et suivis pendant de nombreuses années. Il est donc très probable qu'une coopération internationale soit nécessaire, permettant le regroupement de tous les essais nationaux en cours, pour répondre à la question principale concernant l'intérêt d'un tel dépistage chez le fumeur de plus de 50 ans. Avant de se lancer dans un essai très vaste et très coûteux, Dépiscan permettra d'évaluer les capacités de nos équipes et de tous les investigateurs à inclure 1000 sujets et à les suivre pendant deux ans en suivant les standards les plus élevés de recherche clinique, notamment ceux édictés dans le guide européen des bonnes pratiques cliniques. Nous présenterons ici les objectifs de la présente étude, mais aussi les objectifs plus globaux du programme reposant sur un vaste essai clinique très semblable à Dépiscan, mais se proposant d'inclure 40 000 sujets au total.

2.1. Objectifs de la phase pilote : Dépiscan (étude de faisabilité, objet de ce protocole)

- Observance des sujets et évaluation du risque de contamination du bras scanner thoracique hélicoïdal à faible dose multibarrettes par le bras radiographie thoracique
- Evaluation de l'acceptation de l'étude par les investigateurs
- Comparaison des cancers dépistés dans les deux bras (taux de détection et stades)
- Harmonisation de la prise en charge des anomalies détectées au scanner et à la radiographie standard.
- Etude de l'impact du programme sur la consommation de tabac des sujets inclus
- Evaluation de l'impact du programme de dépistage sur la qualité de vie et la perception du risque chez les sujets inclus.
- Evaluation médico-économique de ce programme de dépistage.
- Etude de la fiabilité des résultats de l'interprétation des scanners et des radiographies thoraciques.
- Validation des hypothèses posées pour le calcul du nombre de sujets nécessaires (observance des sujets inclus du protocole, « contamination » du bras contrôle par la réalisation de scanners, taux de détection de cancers).

2.2. Objectifs du vaste essai

Objectif principal :

Démontrer une diminution du taux de mortalité spécifique par cancer du poumon par un programme de dépistage annuel par scanner hélicoïdal sur cinq ans comparé par randomisation à la radiographie thoracique.

Objectifs secondaires :

- Mieux définir la prise en charge des anomalies dépistées par le scanner et la radiologie thoracique.
- Mesurer le Ratio coût-bénéfice d'un programme de dépistage systématique.
- Evaluer différentes stratégies de sevrage tabagique et l'impact sur celles-ci d'une politique de dépistage.
- Constituer une sérothèque permettant d'aboutir à une banque permettant de tester diverses techniques de dépistage basées sur la biologie moléculaire.

3. Risques et bénéfices = un ratio encore inconnu

Lorsqu'un nodule non calcifié sera retrouvé au scanner ou à la radiographie pulmonaire, le protocole ELCAP recommande d'autres examens complémentaires en fonction de la taille du nodule: scanner thoracique standard, bronchoscopie, biopsie transthoracique ou thoracoscopie vidéo-assistée.

La bronchoscopie présente un risque faible de complications. Dans une série de 4273 patients, 0,53% ont présenté une complication grave, dont un pneumothorax dans 0,16%, une hémorragie pulmonaire dans 0,12% et une défaillance respiratoire dans 0,2%. Aucun décès n'a été rapporté. Des complications modérées étaient également retrouvées : un laryngospasme dans 0,6%, des vomissements dans 0,1%, un bronchospasme dans 0,07%, un malaise vagal dans 0,04% et un épistaxis dans 0,02% [Pue, 1995].

La biopsie transthoracique à l'aiguille fine présente également un faible risque de complications. Dans une série de 2406 patients, 5,25% ont présenté une complication grave, dont un pneumothorax ayant nécessité un drainage dans 4,98%, une hémoptysie dans 0,2% et un hémothorax dans 0,1% [Giron, 1996].

Enfin la thoracoscopie vidéo-assistée est une procédure très contrôlée. Dans trois séries de 120, 242 et 388 patients, les taux de décès étaient respectivement de 0,08%, 0% et 0,56% [Gossot, 1997 ; Mack, 1993 ; Thorax group, 1996].

4. Impact psychologique du dépistage

Une étude prospective randomisée est le moyen le plus efficace pour évaluer les bénéfices et les risques d'un dépistage. Le dépistage du cancer du sein par mammographie chez la femme de plus de 50 ans a été à ce jour très documenté. Les risques potentiels mis en évidence comprennent l'inconfort physique, la morbidité, l'exposition aux radiations, les faux négatifs, les faux positifs,

le coût financier et l'anxiété [Rhoads, 2000]. Les mêmes risques doivent exister dans le dépistage du cancer du poumon par le scanner hélicoïdal à faible dose. [Lidbrink, 1996] rapporte les conséquences qu'entraîne un résultat faussement positif chez une femme lors du dépistage du cancer du sein par mammographie. Deux séries de dépistage ont été effectuées en Suède en 1983 et 1985. Lors de ces examens des résultats faussement positifs ont été retrouvés respectivement chez 350 et 150 femmes. Ces femmes ont eu à subir plusieurs examens complémentaires (visites médicales, biopsie à l'aiguille fine, mammographie, prise de sang, exérèse chirurgicale, radiographie pulmonaire et appels téléphoniques) avant de se voir confirmer la nature négative de leur examen initial. Mais les conséquences psychologiques de ces examens sont souvent insuffisamment prises en compte.

Ces examens de dépistage seront de plus répétés régulièrement. Le risque cumulé de faux négatif lors d'un suivi pendant 10 ans par mammographie et examen clinique a été déterminé dans un échantillon de 2400 femmes extraites d'une cohorte de 14382 femmes [Elmore, 1998]. En moyenne un examen de dépistage avait lieu tous les deux ans. Lors de la mammographie, un résultat faussement positif était retrouvé dans 6,5% des cas. 23,8% des femmes eurent au moins un examen faussement positif durant de la période de suivi. Le risque cumulé d'avoir eu au moins un examen faussement positif après dix mammographies était de 50%. Un résultat faussement positif entraînait une anxiété importante chez la patiente et induisait un coût de prise en charge important avec des risques de complications. Le ratio bénéfice-risque doit donc être discuté individuellement avec la patiente et le risque de faux positif doit lui être expliqué.

Une approche originale d'aide à la décision pour les femmes en âge de se faire dépister a été menée afin de connaître leur perception du risque de cancer du sein et de leur avis sur l'efficacité du dépistage [Black, 1995]. Le risque de développer un cancer du sein dans les dix années à venir était surestimé dix fois et la réduction du risque grâce au dépistage était surestimée 6 fois. Il serait intéressant de connaître ces chiffres dans une population de fumeurs au sujet du dépistage par le scanner hélicoïdal à faible dose.

5. Impact du dépistage sur la qualité de vie

La définition de la qualité de vie comprend plusieurs composants dont la santé physique, la santé mentale, le rôle et la fonction sociale et le sentiment général de bien-être.

Le formulaire SF-36 [Ware, 1992], utilisé initialement en médecine pour évaluer la qualité de vie due à la maladie, a été progressivement utilisé pour mesurer la qualité de façon plus globale. Il a été récemment comparé à six autres tests de mesure de qualité de vie et est apparu comme le meilleur d'entre eux [Coons 2000].

Une étude sur la qualité de vie a été menée lors d'une campagne de dépistage du cancer de la prostate [Naughton, 2001]. Ils choisirent le bien-être émotionnel pour représenter la composante « santé mentale » et le handicap physique pour représenter la composante « santé physique ». L'évolution de la qualité de vie due au dépistage était mesurée par le retentissement de la biopsie prostatique sur l'activité journalière, l'activité sociale et l'activité sexuelle. La majorité des hommes ne reportèrent pas de modification de leurs activités.

Un dépistage ne peut se concevoir que s'il ne retentit pas de façon trop importante sur la qualité de vie des sujets. Afin d'évaluer ce retentissement, un formulaire plus court, le SF-12, élaboré à partir du SF-36 [Ware, 1996], sera utilisé pendant l'essai Dépiscan.

6. Impact du dépistage sur la consommation tabagique

La perception du risque tabagique est quelque chose de souvent très difficile à percevoir pour les fumeurs ou ex-fumeurs [Weinstein 1999]. Il paraît donc tout à fait envisageable d'imaginer qu'un scanner thoracique normal puisse s'avérer faussement rassurant et puisse pousser les sujets à continuer ou à recommencer de fumer. Un tel dépistage irait alors à l'inverse de l'objectif recherché et deviendrait une sorte de « permis de fumer ».

Les deux études faites pour l'instant sur le sujet tendent heureusement à penser le contraire. La première faite par le groupe ELCAP sur 134 sujets inclus dans un programme de dépistage par scanner hélicoïdal faible dose montrait un arrêt et une diminution du tabagisme respectivement de 23% et 27%. Pour 87% des personnes concernées, cet arrêt ou cette diminution était lié fortement à leur participation à l'essai [Ostroff 2001].

La seconde faite par la Mayo Clinic portait sur 1450 sujets, 901(61%) fumeurs et 574 (39%) ex-fumeurs (= ayant arrêté depuis moins de 10 ans), inclus dans le protocole de la Mayo Clinic et ayant eu un scanner à T0 et un scanner à 1 an. Dans le groupe des 901 fumeurs à l'inclusion, 129 (14%) avaient arrêté de fumer à 1 an. Dans le groupe des ex-fumeurs à l'inclusion, 516 (90%) étaient toujours abstinents et 10% avaient repris leur tabagisme. Le seul facteur prédictif de la reprise du tabagisme qui ressortait en analyse multivariée était une plus courte durée d'arrêt du tabac lors de l'inclusion. Les résultats du dépistage n'influaient pas sur le comportement tabagique [Cox 2003].

Dans ces deux études, le taux de sevrage était plus élevé que le taux attendu de sevrage annuel de 5 à 7% dans la population générale [Hughes 1992, Fiore 2000].

Une autre étude est en cours aux Etats-Unis pour déterminer le type d'aide la plus efficace à apporter aux fumeurs inclus dans ces campagnes de dépistage [Clark 2004].

7. Evaluation médico-économique

La recherche sur le dépistage du cancer du poumon est un enjeu majeur de santé publique. Mais pour déterminer le meilleur outil de dépistage, il faut s'assurer que son efficacité a un coût acceptable pour la communauté. Cette question de coût-efficacité a été longuement débattue dans la littérature [Caro, 2000 ; Miettinen, 2000 ; Mahadevia, 2003] et est actuellement l'objet d'étude [Nakhosteen, 2000 ; Okamoto, 2000 ; Wisnivesky, 2003].

Le but de l'évaluation économique associée à Dépiscan est de déterminer les retentissements d'un programme de masse de dépistage du cancer du poumon chez les fumeurs de plus de 50 ans en France par le scanner hélicoïdal à faible dose. Cette évaluation économique consiste à mesurer, sur la même population, les coûts engendrés par deux méthodes de dépistage différentes. La mesure des coûts se fera de façon précise (temps de travail, matériel utilisé,...) et comparés dans les deux groupes de l'étude.

L'étude de faisabilité sera aussi l'occasion de préparer l'étude de coût-bénéfice qui sera réalisée lors de la vaste étude. Cette étude coût-bénéfice nécessitera une base de données beaucoup plus importante, mais permettra de répondre à la question des bénéfices potentiels engendrés par un tel dépistage.

8. Matériel et méthode

8.1. Investigateurs, Centres d'étude

- Médecins généralistes et Médecins du travail.
- Radiologues et pneumologues exerçant dans les 14 centres accrédités (voir liste des centres page 3).

8.2. Population / Maladie

- Hommes et femmes âgés de 50 à 75 ans consultant leur médecin généraliste, ou le médecin de leur entreprise.
- Grands fumeurs actuels ou anciens (Plus de 15 cigarettes/jour pendant plus de 20 ans). Si ex-fumeur, arrêt datant de moins de 15 ans.

8.3. Plan expérimental

- Essai randomisé contrôlé muticentrique en deux groupes parallèles :
- Groupe expérimental : scanner hélicoïdal multi-barettes à faible doses à M0, M12, M24
- Groupe contrôle : radiographie thoracique de face et de profil à M0, M12, M24
- Trois visites à M0, M12, M24 chez le médecin généraliste ou le médecin du travail pour interrogatoire et examen clinique dans les 2 groupes.

8.4. Randomisation

- Les sujets remplissant tous les critères d'inclusion et ayant signé le formulaire de consentement seront inclus dans l'un des deux groupes de l'essai selon une randomisation centralisée.

8.5. Critères de jugement et méthodes statistiques

- Evaluation de l'observance des sujets inclus au protocole au terme de l'essai (à M24)
- Evaluation de la prise en charge des anomalies détectées au scanner et à la radiographie standard, en terme d'observance, mais aussi de risques et de bénéfices.
- Comparaison des taux de cancers dépistés dans les deux bras à M0, M12, M24 par un test exact de Fisher
- Mesure du ratio coût-efficacité de ce programme de dépistage.
- Evaluation de la perception du risque de cancer du poumon et de l'efficacité du dépistage chez les sujets inclus.
- Evaluation de l'impact du programme de dépistage sur la qualité de vie. Mesures avant/après, mais aussi comparaisons entre les deux bras de l'essai.
- Mesure de la concordance inter et intra-radiologues dans l'interprétation des scanners.

Des tests statistiques usuels seront effectués. Pour comparer les variables qualitatives entre les deux bras de l'essai, le test exact de Fisher sera utilisé ; pour comparer des variables continues, le test de Wilcoxon. Les mesures de concordance seront évaluées par la statistique du Kappa de Cohen. L'ensemble des traitements statistiques seront effectués sur la bibliothèque statistique SAS, sous la responsabilité de l'unité 444 de l'Inserm.

9. Nombre de sujets nécessaires et résultats attendus

9.1. Nombre de sujets inclus

Randomisation de 1000 sujets : 500 dans le groupe expérimental et 500 dans le groupe contrôle.
Sélection de 130 médecins généralistes (principalement du réseau Sentinelles) et de médecins du travail pour recruter les sujets
Sélection de 14 centres de dépistage radiologique et de prise en charge pneumologique

9.2. Résultats attendus

Cette étude doit avant tout démontrer la faisabilité d'un vaste essai en Europe. Elle permettra aussi d'évaluer les risques les plus fréquents d'une stratégie de dépistage du cancer du poumon reposant sur une étroite collaboration entre la ville et l'hôpital. Elle permettra aussi une première évaluation médico-économique d'une éventuelle généralisation ultérieure d'un programme de dépistage reposant sur le scanner hélicoïdal. Deux ans après le démarrage de Dépiscan, ses premiers résultats pourront peser dans les discussions internationales, notamment américano-européennes, concernant l'élaboration d'un protocole multinational seul en mesure de répondre à la question centrale de l'efficacité du programme de dépistage sur la diminution de la mortalité. Les équipes et les investigateurs participants à Dépiscan auront acquis une expérience qui les placera en bonne position dans la compétitivité scientifique internationale concernant le domaine.

10. Sélection, inclusion et suivi des sujets

10.1. Critères d'inclusion:

- Homme ou femme âgés de 50 à 75 ans.
- Fumant plus de 15 cigarettes/jour en moyenne depuis au moins 20 ans **ou** ayant fumé plus de 15 cigarettes/jour en moyenne pendant au moins 20 ans et ayant arrêté depuis moins de 15 ans.
- Ne présentant aucun antécédent néoplasique connu ni aucun signe clinique évocateur d'une pathologie tumorale.
- Susceptible de pouvoir bénéficier d'un acte chirurgical (c'est-à-dire capable de monter 2 étages sans essoufflement).
- Ayant donné son consentement éclairé écrit.

10.2. Critères de non inclusion

- Antécédents de tumeur maligne (à l'exception du carcinome in situ du col de l'utérus et du carcinome baso-cellulaire de la peau)
- Signes cliniques évocateurs d'une pathologie tumorale évolutive
- Altération de l'état général, problèmes respiratoires ou cardio-vasculaires qui pourraient contre indiquer une chirurgie thoracique
- Insuffisance cardiaque grave ou infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois
- Pneumopathie en cours au moment de l'inclusion
- Démence ou altération des facultés intellectuelles rendant difficile l'interrogatoire
- Importante exposition à l'amiante (sujet de secteur I, II et III)
- Antécédent connu de maladie pulmonaire dont les images radiologiques peuvent évoquer un cancer (en cas d'hésitation, le généraliste pourra entrer en contact avec le radiologue ou le pneumologue référents)

10.3. Mode de recrutement des sujets par le médecin investigateur

- Tout sujet consultant un médecin généraliste ou un médecin du travail participant à l'étude et présentant les critères d'inclusion requis.
- Première consultation= *visite de sélection* :
 - ✓ Informer le sujet, de façon claire et précise sur l'essai, sur ses avantages et ses risques éventuels. Lui remettre **la lettre d'information** s'il est d'accord pour participer.
 - ✓ Remplir la fiche de sélection, soit directement sur Internet, soit sur papier avec saisie informatique dans un second temps par le médecin généraliste ou le médecin du travail (vérification que le sujet peut effectivement être inclus dans l'étude).
 - ✓ Remettre au sujet la feuille de consentement écrit.
 - ✓ Remettre au sujet les trois auto-questionnaires (questionnaires de bien-être général, de perception du risque et de consommation tabagique, voir en annexes).
 - ✓ Proposer un second rendez-vous pour lui laisser un délai de réflexion.
- Seconde consultation= *visite d'inclusion* :
 - ✓ Recueillir le consentement écrit du sujet, en lui faisant signer le **formulaire de consentement** en 2 exemplaires (remise d'un exemplaire au sujet et conservation de l'autre par le médecin généraliste ou le médecin du travail jusqu'à la fin de l'étude).
 - ✓ Randomisation du sujet dans l'étude par Internet. Un **numéro de sujet** sera alors communiqué au médecin généraliste ou au médecin du travail. Ce numéro est composé du n° du centre sur 2 chiffres, suivi du n° du médecin recruteur sur 3 chiffres, puis du n° de pré-inclusion sur 4 chiffres et du groupe attribué (C ou E). Un dossier informatique sera créé pour le sujet.
 - ✓ Remplir la fiche d'inclusion du dossier informatique du sujet, soit directement sur Internet, soit sur papier dans un premier temps avec saisie informatique ensuite par le médecin généraliste ou le médecin du travail.
 - ✓ Recueillir les trois auto-questionnaires remis à la première consultation et saisie par le médecin généraliste ou le médecin du travail.

- ✓ Remettre au sujet l'ordonnance type de scanner ou de radiographie thoracique selon le groupe attribué, ainsi que le document explicatif sur le scanner dans le groupe expérimental et les noms des hôpitaux où cet examen peut avoir lieu. Le compte rendu de l'examen radiologique sera saisi dans le dossier informatique du sujet par le radiologue et un exemplaire papier sera envoyé au médecin généraliste ou au médecin du travail
 - ✓ Remplir le calendrier individuel du sujet dans le dossier informatique en indiquant les prochaines dates de suivi et d'envoi des auto-questionnaires. Remettre un exemplaire de ce calendrier au sujet.
 - ✓ Lors de l'inclusion d'un sujet par un médecin du travail, son médecin traitant habituel sera systématiquement tenu informé de la participation de son patient dans l'étude et recevra chaque compte rendu d'examen pratiqué dans le cadre du protocole.
- Les médecins participant à l'étude auront accès en écriture aux dossiers informatiques de leurs sujet (une trace de toute modification de dossier restera cependant visible) et en lecture seule aux dossiers informatiques de l'ensemble des sujet inclus dans l'étude. L'accès aux dossiers sera protégé par un code personnalisé pour chaque médecin.
 - Nombre de sujets à inclure par médecin généraliste : 5 à 10.

10.4. Suivi des sujets

Groupe expérimental Scanner à 0, 12 et 24 mois	Groupe contrôle Radiographie à 0, 12 et 24 mois
1) Envoi au sujet à M10 par l'investigateur d'un courrier accompagné : <ul style="list-style-type: none"> - des trois auto-questionnaires - de l'ordonnance et de l'information pour le scanner à 12 mois. 	1) Envoi au sujet à M10 par l'investigateur d'un courrier accompagné : <ul style="list-style-type: none"> - des trois auto-questionnaires - de l'ordonnance pour la radiographie à 12 mois
2) Consultation à M12 avec le résultat de l'examen radiologique annuel	2) Consultation à M12 avec le résultat de l'examen radiologique annuel
3) Même procédure pour le scanner à 24 mois	3) Même procédure pour la visite à 24 mois
Remplissage du dossier informatique lors de ces visites.	Remplissage du dossier informatique lors de ces visites.

En cas de radiographie ou de scanner **anormal**, un compte-rendu de l'examen radiologique sera transmis au pneumologue référent par le radiologue. Le dossier du sujet sera discuté en réunion pluridisciplinaire.

11. Recueil des données

11.1. Système d'information intégré de l'essai

Le système d'information (<http://www.u444.jussieu.fr/depiscan>) a été développé en étroite collaboration avec l'université Cornell de New York (Pr T. Reeves et Pr Cl Henschke) pour permettre une saisie sécurisée de l'ensemble des données de l'essai, imagerie incluse, en accord avec la réglementation française, par les différents acteurs de l'essai (médecins généralistes, radiologues, éventuellement pneumologues, chirurgiens, anatomo-pathologistes). Ce système développé avec une équipe nord-américaine facilitera le regroupement ultérieur de données à partir des études différentes et permettra à terme leur méta-analyse.

Les investigateurs ont un accès direct au système via Internet grâce à un code sécurisé à partir de leur ordinateur personnel.

Le système permet la création d'un dossier informatique pour chaque sujet, la saisie des données et l'intégration des images radiologiques.

Un système de calendrier permet le suivi et le rappel des sujets inclus. Des développements informatiques sont en cours de réalisation à l'unité 444 de l'Inserm intégrant des outils de gestion des images enregistrées (par exemple, la reconstruction tridimensionnelle des nodules pour aider leur suivi dans le temps), ainsi que des outils statistiques et mathématiques permettant des analyses automatisées visant à aider le monitoring de l'essai.

11.2. Données recueillies (toutes visibles sur le site Internet, sans restriction d'accès)

- Cahiers d'observation électroniques remplis dans le dossier informatique du sujet par les médecins généralistes ou les médecins du travail pour chaque sujet inclus.
- Formulaire de radiologie (formulaire de scanner ou de radiographie pulmonaire) rempli dans le dossier informatique du sujet par les radiologues pour chaque scanner ou radiographie pulmonaire réalisés.
- En cas d'anomalies au scanner ou à la radiographie pulmonaire, formulaire spécifique rempli par le spécialiste concerné en fonction des examens réalisés.
- Auto-questionnaires sur la consommation tabagique remplis par les sujets participants à l'essai.
- Auto-questionnaires sur la perception du risque de cancer du poumon remplis par les sujets participants à l'essai.
- Auto-questionnaires sur le bien-être général remplis par les sujets participants à l'essai.

11.3. Avis favorable de la CNIL

L'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé, ainsi que l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés **ont été obtenus respectivement le 30 avril et le 19 septembre 2002.**

Justification de l'application de la loi Huriet dans l'étude

L'étude s'inscrit dans le champ d'application des articles L.209-1 et suivants du Code de la Santé Publique de la Loi dite " loi Huriet " du fait, qu'il y a atteinte de l'intégrité physique et/ou psychique du sujet (dans la mesure où un scanner peut-être proposé au sujet et que les conséquences de cet examen peuvent être la découverte d'un éventuel cancer à un stade précoce), que l'essai est organisé (il prévoit trois visites supplémentaires, exigées par le protocole par rapport à la pratique médicale habituelle), qu'il y a modification de la prise en charge médicale habituelle du sujet (puisque le scanner proposé au sujet bien qu'en service dans les hôpitaux où l'essai se déroulera, n'est pas actuellement un examen de dépistage du cancer du poumon validé par les instances d'évaluation scientifique).

Cette étude a un bénéfice individuel pour le sujet qui est double :

- D'une part, il existe un bénéfice d'ordre diagnostique ; l'évaluation du scanner hélicoïdal pour le dépistage du cancer du poumon ayant pour objectif de dépister une lésion pouvant passer inaperçue lors d'un simple examen clinique, constitue une aide à la prise en charge.
- D'autre part, il existe un bénéfice individuel direct lié à la surveillance médicale étroite du protocole : pour tous les sujets (qui sont à haut risque de polypathologies liées à la consommation importante de tabac dans leur passé), il est prévu une surveillance médicale spécifique et prolongée. Tous les sujets inclus dans l'étude devront être revus en consultation par le médecin investigateur. Celui-ci devra s'enquérir lors des différentes échéances, de l'évolution de l'état du sujet. Ces consultations obligatoires dans le protocole de l'étude sont des occasions supplémentaires d'améliorer la prise en charge du sujet.

Événements indésirables

Le présent protocole n'a pas d'influence sur la prescription médicale. Dans ces conditions, la déclaration des effets indésirables est soumise aux termes du Décret n° 95-278 du 13 Mars 1995, et plus particulièrement à l'article R.5144-19 qui fait obligation de signalement à l'AFSSAPS à tout médecin ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un dispositif médical.

Les événements indésirables doivent en outre être **considérés comme graves, au moins sur le critère « médicalement important »**

Une fiche de notification est fournie à l'investigateur.

Compte tenu que cette étude entre dans le champ d'application de la loi du 20 décembre 1988, modifiée, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales les mesures nécessaires seront mises en oeuvre pour que les dispositions de l'article L. 209-12 6^{ème} alinéa du Code de la santé Publique soient respectées, notamment que soient déclarés tous les événements indésirables graves susceptibles d'être liés à la recherche.

La responsabilité d'informer le promoteur de tout événement indésirable grave incombe à l'investigateur. La responsabilité de déclaration de tels événements aux autorités de tutelle incombe au promoteur.

1. Définitions

Événements indésirables graves

Un **événement indésirable grave** est un événement indésirable qui :

- a entraîné le décès
- a mis en jeu le pronostic vital¹
- a imposé ou prolongé l'hospitalisation
- a entraîné une invalidité ou une incapacité permanente ou significative²
- est une anomalie congénitale de naissance
- est médicalement important³

¹ Ce terme signifie que le sujet était en danger immédiat de mort lors de la survenue de l'événement indésirable grave. Il ne caractérise pas un événement grave qui aurait pu hypothétiquement entraîner la mort s'il avait été plus sévère

² Ce terme signifie qu'il y a une perturbation substantielle de l'aptitude à mener une vie normale.

³ Le jugement médical et scientifique sera appliqué pour décider de la gravité des événements indésirables car ils menacent le sujet, ou ils ont pu nécessiter une intervention pour prévenir une des évolutions citées ci-dessus. Par exemple un soin intensif en salle d'urgence ou au domicile pour un bronchospasme allergique, une atteinte hématologique ou une crise convulsive n'entraînant pas une hospitalisation ou encore une dépendance ou un abus médicamenteux. La Liste des Termes Critiques (1998 adaptation de " WHO Adverse Reaction Terminology Critical Terms List) devrait être utilisée comme guide pour les événements indésirables pouvant être considérés graves car ils sont médicalement importants.

2. Période d'observation

Pour les besoins de l'étude, la période d'observation débute dès le recueil du consentement éclairé et va jusqu'à 6 mois après le dernier scanner s'il est normal, un an si une anomalie est détectée

Si l'investigateur découvre un événement indésirable grave survenant après la période d'observation chez un sujet, et qu'il ou elle considère que l'événement est susceptible d'être lié à la recherche, il ou elle doit contacter le promoteur afin de déterminer comment cet événement indésirable doit être documenté et rapporté.

3. Notification immédiate de l'investigateur au promoteur

Les événements indésirables graves doivent être documentés sur les formulaires "Événement indésirable grave au cours de l'étude Dépiscan" adaptés au protocole, qui l'adressera en copie au promoteur pour déclaration aux autorités de santé **dans les 24 heures ou au plus tard le jour ouvrable suivant.**

Dans tous les cas, l'investigateur doit également avertir le moniteur de l'étude clinique. Le promoteur s'assurera que toutes les exigences légales de déclaration sont respectées.

La notification initiale doit être aussi complète que possible, comprenant les détails de la maladie en cours et de l'événement indésirable (grave) ainsi que l'évaluation de la relation causale entre l'étude et l'événement.

Toute information non disponible lors de la notification initiale (ex : date de fin de l'événement indésirable, ou données de laboratoire reçues après le rapport) devra être rapportée sur un deuxième formulaire d'événement indésirable grave.

Sorties d'étude

Les sujets pourront sortir de l'étude pour les motifs suivants :

- à leur propre demande ou à la demande de leur représentant légal autorisé
- si, selon l'investigateur, la poursuite de l'étude est préjudiciable à leur bien être
- à la demande du promoteur

Dans tous les cas, le motif de sortie de l'étude doit être indiqué dans le cahier d'observation.

Les sujets sortis d'étude ne seront pas remplacés.

Considérations éthiques et légales

1. Cadre réglementaire de l'étude

Les procédures décrites dans ce protocole, concernant la conduite, l'évaluation et la documentation de l'étude sont conçues pour assurer que le promoteur et l'investigateur respectent les Bonnes Pratiques Cliniques de l'Union Européenne et les principes éthiques définis dans la Déclaration d'Helsinki. L'étude sera conduite également en conformité avec les articles L.209-1 et suivants du Code de la Santé Publique (CSP).

De plus,

L'étude sera conduite conformément à la Loi informatique et libertés du 6 Janvier 1978 modifiée par la loi du 1er Juillet 1994 et complétée par un décret d'application le 9 Mai 1995.

L'étude sera conduite conformément à l'article L.365-1 du Code de la Santé Publique.

2. Responsabilité et assurance du promoteur

Conformément à l'article L.1121-7 du Code de la Santé Publique, le promoteur a souscrit une police d'assurance couvrant, dans ses termes et provisions, la responsabilité civile légale de l'investigateur et des membres de son équipe pour les préjudices affectant les personnes se prêtant à la recherche dans le cadre de cette présente étude menée conformément au protocole ainsi qu'aux lois et usages professionnels en vigueur.

3. Soumission du protocole et du contrat d'étude

Avant le début de l'étude, le protocole, le formulaire d'information et de consentement éclairé et le cahier d'observation seront soumis pour avis au CCPPRB, avec un courrier d'accompagnement ou un formulaire listant les documents soumis, leur date de finalisation, et le(s) centre(s) concerné(s).

Avant la mise en œuvre de l'étude, le promoteur aura transmis une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche à la **Direction Générale de la Santé** accompagnée de l'avis du **CCPPRB** consulté et aura reçu un numéro d'enregistrement avant la mise en place de l'étude.

La documentation doit comporter la liste des membres du CCPPRB qui ont siégé le jour où l'avis a été rendu, ainsi que leur fonction et qualification. L'avis rendu devrait mentionner le titre de l'étude, le code de l'étude, le numéro de l'amendement le cas échéant, le ou les centres pour lesquels cette opinion est rendue. Ce document devra également mentionner la date à laquelle la décision aura été prise et devra être signé par un membre habilité du comité.

Avant l'inclusion du premier sujet dans l'étude, toutes les obligations éthiques et réglementaires doivent être respectées.

L'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé, ainsi que l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés devront **avoir été obtenus avant l'initiation de l'étude**.

L'investigateur doit conserver une trace de toutes les communications avec les autorités.

4. Amendement(s) au protocole et approbation de(des) l'amendement(s)

Ni l'investigateur ni le promoteur ne modifiera ce protocole d'étude sans obtenir l'accord écrit de l'autre partie. Après le début de l'étude, les amendements ne doivent être faits que dans des cas exceptionnels. Les modifications deviennent alors partie intégrante du protocole de l'étude.

Tout amendement ultérieur au protocole sera soumis pour avis au CCPPRB, et les autorités de tutelle le cas échéant, conformément à la loi française. L'investigateur devra garder une copie de tout courrier échangé entre le CCPPRB et l'investigateur coordonnateur. Ceci s'applique aussi pour tout courrier entre l'investigateur (ou l'investigateur coordonnateur) et les autorités de tutelle.

5. Information des sujets et consentement éclairé

Avant son entrée dans l'étude, le sujet devra avoir consenti à y participer après avoir été informé, sous forme compréhensible par lui, de la nature, de l'objectif et des conséquences possibles de l'étude.

Un document de consentement éclairé, incluant à la fois l'information sur l'étude et le formulaire de consentement, fourni en annexe sera remis au sujet. Ce document contiendra tous les éléments requis par la loi française et les directives du promoteur. Ce document a été rédigé de manière à être compris par le sujet et il devra préciser qui a informé le sujet. Conformément à la loi française, la personne informant le sujet devra être un médecin.

Après avoir pris connaissance du document de consentement éclairé, le sujet devra donner son consentement par écrit. L'accord du sujet sera confirmé par l'apposition de la date et de sa signature sur le formulaire de consentement, par lui-même ou par son représentant légalement autorisé*; le formulaire sera également personnellement daté et signé par le médecin ayant mené l'entretien d'information.

Si le sujet ou son représentant légalement autorisé* ne peut pas lire, une explication orale du formulaire de consentement et de la notice d'information devra être donnée au sujet, en présence d'un témoin indépendant. Le consentement sera confirmé par oral par le sujet, et par l'apposition de la date et de sa signature par le sujet, ou par la date et la signature du représentant légalement autorisé*. Le témoin et le médecin ayant mené l'entretien d'information devront également signer et dater personnellement le formulaire de consentement.

Un exemplaire du formulaire de consentement signé sera remis au sujet ou à son représentant légalement autorisé*, l'original du formulaire signé sera conservé par l'investigateur. Conformément aux recommandations françaises, un exemplaire sera conservé par le promoteur dans une enveloppe scellée qui aura été cachetée, identifiée et signée sur le site par l'investigateur. Cette enveloppe ne pourra être ouverte que par l'investigateur ou à la demande des autorités compétentes.

*"représentant légalement autorisé" signifie toute personne ou toute organisation, disposant d'un pouvoir juridique ou pouvant légalement consentir à la participation d'un sujet à une recherche, en son nom.

6. Protection des données personnelles

Les données nominatives des sujets seront recueillies en accord avec la Loi Informatique et Libertés du 6 Janvier 1978 modifiée par la Loi du 1^{er} Juillet 1994 et complétée par un décret d'application le 9 Mai 1995.

Avant son entrée dans l'étude, le sujet devra avoir été informé, sous forme compréhensible par lui, de la nature, de l'objectif et de son droit d'accès et de rectifications des données le concernant dans le fichier par l'intermédiaire du médecin investigateur qui l'a inclus dans l'étude.

Le nom des sujets ne sera pas transmis au promoteur. Seuls le numéro et/ ou les initiales du sujet apparaîtront dans le cahier d'observation. Si le nom du sujet figure sur un autre document, il devra être caché avant qu'une copie de ce document soit fournie au promoteur. Les sujets seront informés que des représentants du promoteur ou des autorités de tutelle, le cas échéant, peuvent être amenés à examiner leurs dossiers médicaux, pour vérifier les informations recueillies ; ils seront également informés que toutes les informations auxquelles ces personnes ont accès seront alors traitées dans le respect de la confidentialité et du secret professionnel.

L'investigateur tiendra une liste des codes d'identification des sujets, afin de permettre le cas échéant l'identification des dossiers.

Aucune donnée nominative, directement ou indirectement nominative, ne sera transmise en externe. Seules des données anonymes et résumées seront communiquées dans le cadre de l'analyse statistique.

7. Délégation des tâches par l'investigateur

L'investigateur doit s'assurer que toutes les personnes collaborant à l'étude disposent de toutes les informations nécessaires concernant le protocole, les amendements éventuels, ainsi que leurs tâches et fonctions dans le cadre de l'étude.

L'investigateur doit tenir à jour une liste de toutes les personnes qualifiées auxquelles il a délégué des tâches significatives dans la conduite de l'étude.

8. Archivage

Suivant le délai légal prévu par la loi, le promoteur représenté par le coordonnateur de l'étude, conservera toute la documentation liée à l'étude pendant au moins 15 ans.

L'investigateur devra attendre l'accord écrit du promoteur avant de détruire des documents.

Ces documents seront conservés par l'investigateur pendant la durée de l'étude. Au terme de l'étude, l'ensemble des documents (y compris les résultats d'imagerie) seront centralisés dans les archives de l'Inserm, sous la responsabilité du coordonnateur de l'étude. L'investigateur pourra garder copie de ces documents.

9. Arrêt prématuré de l'étude

Le promoteur ou l'investigateur pourra interrompre l'étude à tout moment. Cette interruption devra avoir lieu si possible après concertation mutuelle.

Les autorités compétentes le cas échéant doivent également être informées.

Si l'étude était prématurément interrompue, tout le matériel ayant trait à l'étude (cahiers d'observation remplis, partiellement remplis ou vierges) devrait être retourné au promoteur, comme si l'étude avait été menée à terme.

Le CCPPRB en sera informé.

Monitoring et contrôle des données sources

Le monitoring de l'étude sera confié par le promoteur à l'attaché de recherche clinique (ARC) sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur de l'étude, lui-même inscrit sur le profil d'une unité Inserm.

Des procédures précises de monitoring et d'audit élaborées avec le promoteur seront suivies.

Le moniteur fera des visites sur les sites de tous les investigateurs afin de vérifier les cahiers d'observation électroniques et les documents sources par accès direct au dossier du sujet.

Les Autorités réglementaires, et/ou les représentants du Département "Animation et partenariat scientifique" de l'Inserm pourront également demander l'accès direct aux documents source, aux cahiers d'observation et à la documentation de l'étude lors d'une inspection ou d'un audit de site.

L'investigateur doit garantir la possibilité d'un accès direct à ces documents et offrir sa coopération lors de toutes ces activités.

Documentation et utilisation des résultats de l'étude

1. Documentation des résultats de l'étude

Toutes les données recueillies dans le cadre du protocole devront être transcrites dans le dossier informatique, via Internet, par l'investigateur ou un représentant désigné. Les modalités de remplissage et de corrections du dossier informatique seront expliquées à l'investigateur. Si l'investigateur délègue à certaines personnes le soin de transcrire des données dans le dossier informatique, il devra fournir au promoteur la liste des personnes autorisées avec leurs noms, fonctions, signatures et paraphes.

L'investigateur ou le représentant désigné devra remplir le dossier informatique le plus tôt possible après le recueil de l'information, de préférence le jour même de la visite pour un examen clinique ou une autre procédure de l'étude. Toutes les données en suspens devront être transcrites immédiatement après la visite finale. Il faudra fournir une explication pour toutes les données manquantes.

2. Utilisation des résultats de l'étude

Toutes les informations relatives au fonctionnement du promoteur, ou les données scientifiques fournies par le promoteur et non encore publiées, sont confidentielles et demeurent la seule propriété du promoteur. L'investigateur s'engage à n'utiliser ces informations que pour la conduite de l'étude et pour aucun autre motif sauf accord préalable écrit du promoteur.

Les dossiers informatiques remplis dans le cadre de l'étude sont la propriété à part entière du promoteur.

En signant le protocole, l'investigateur accepte que les résultats de l'étude soient utilisés à des fins de publication et information des professionnels médicaux et scientifiques. Si nécessaire, les nom, adresse, qualifications et rôle dans l'étude de l'investigateur seront notifiés aux autorités.

Le promoteur rédigera un rapport final de l'étude.

Les résultats de l'étude promue par l'Inserm, d'un commun accord entre les investigateurs représentés par l'investigateur coordonnateur et le comité directeur de l'étude, après accord du promoteur, pourront faire l'objet de publications dans un journal scientifique et/ou de présentations lors de réunions scientifiques. Avant de soumettre les résultats de l'étude pour publication ou présentation, l'investigateur accordera au comité directeur un délai de 30 jours pour relecture du projet de publication et commentaires. Pour toute publication rédigée par le comité directeur, le comité se réserve le droit de sélectionner les investigateurs qui seront désignés comme co-auteurs et en tant que tels reliront le document. Le comité directeur accordera un délai de 30 jours aux investigateurs sélectionnés pour la relecture du document avant publication.

Durée de l'étude et calendrier

Le recrutement des sujets devrait débuter en septembre 2002 et se terminer en décembre 2004. La durée prévue de suivi de chaque sujet est de deux ans. L'étude devrait donc se terminer en décembre 2006.

Engagements du promoteur et de l'investigateur principal

Engagement du promoteur

Le protocole a été revu et approuvé par le comité de lecture approprié du promoteur. L'information contenue est conforme aux principes moraux, éthiques et scientifiques définis dans la déclaration d'Helsinki, et dans les lois et réglementations françaises.

L'investigateur sera informé de toutes les données nouvelles ou significatives, de tout élément nouveau concernant l'étude.

Coordonnateur du projet

Date: _____ Signature : _____

Nom (en lettres capitales) : _____

Promoteur : Inserm

Date : _____ Signature : _____

Nom (en lettres capitales) : _____

Accord d'engagement de l'investigateur

Je, soussigné(e) :

Adresse :

déclare avoir lu le protocole de la recherche biomédicale référencée sous le n° RBM 01-43

« Dépiscan : Evaluation de l'impact d'une stratégie de dépistage du cancer du poumon par le scanner hélicoïdal à faible dose, sur la qualité de vie des patients et sur les coûts. Etude de faisabilité préalable à un essai de vaste ampleur »

et m'engage, en ma qualité d'investigateur

- **Article 1** : à mener la recherche conformément à la version définitive du protocole ayant reçu l'avis favorable du CCPPRB en date du 4 juin 2002,
- **Article 2** : à mener la recherche conformément aux lois et règlements en vigueur en France, et aux bonnes pratiques (notamment Bonnes Pratiques Cliniques¹ et recommandations de Déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie²),
- **Article 3** : à mettre à la disposition du promoteur (ou de son représentant), éventuellement à l'occasion d'une visite sur site, l'ensemble des éléments nécessaires à la vérification des articles 1 et 2.

Fait leà.....

En deux exemplaires originaux

Nom et signature de l'investigateur

1 Bonnes pratiques cliniques pour les essais de médicaments dans la communauté européenne, 1996. Guideline for good clinical practice, ICH Topic E6

2 Recommandations de « déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie » (Revue d'Epidémiologie et de santé publique – Vol. 47 – supplément 1 – Avril 1999 – Edition Masson) et sur le site www.adelf.org: rubrique « recommandations »

Un exemplaire est conservé par l'investigateur, l'autre est envoyé au promoteur

Références

- Benhamou S, Benhamou E, Tirmarche M, Flamant R. Lung cancer and use of cigarettes: a French case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74:1169-1175.
- Berlin N, Buncher C, Fontana R, Frost J, Melamed M. The National Cancer Institute cooperative early lung cancer detection programme. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130:545-549.
- Black WC, Nease RF, Tosteson ANA. Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 720-31.
- Blot W, Harrington PD, Toledo A, Hoover M, Heath C, Fraumeni J. Lung cancer after employment in shipyards during world war II. *N Engl J Med* 1978; 299:620-624.
- Boucot K, Weiss W. Is curable lung cancer detected by semiannual screening. *JAMA* 1973; 224:1361-1365.
- Brett G. Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *BMJ* 1969; 4:260-262.
- Brett G. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23:414-420.
- Caro JJ, Klittich WS, Strauss G. Could chest X-ray screening for lung cancer be cost-effective? *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2502-5.
- Clark MM, Cox LS, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, Vickers K, Hurt RD, Swensen SJ. Effectiveness of smoking cessation self-help materials in a lung cancer screening population. *Lung Cancer*. 2004 Apr;44(1):13-21.
- Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 2000;17(1):13-35.
- Cox LS, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, Swensen SJ, Hurt RD. Change in smoking status after spiral chest computed tomography scan screening. *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11):2495-501.
- Eddy D. finding cancer in asymptomatic people. Estimating the benefits, costs and risks. *Cancer* 1983; 51:2440-2445.
- Eddy d. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989; 111:232-237.
- Edelman D. Does asbestosis increase the risk of lung cancer? *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62:345-349.
- Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure: asbestosis is not necessary. *Am J Ind Med* 1996; 30:398-406.
- Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338: 1089-96.
- Finkelstein M. radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 1997; 32:341-348.
- Fiore M, Bailey W, Cohen S, et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, public health Service, 2000.
- Fleehinger B, Kimmel M, Melamed M. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. *Chest* 1992; 101:1013-1018.
- Fleehinger B, Kimmel M, Polyak T, Melamed M. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer* 1993; 72:1573-1580.
- Fleehinger B, Melamed M, Zaman M, Heelan R, Perchick W, Martini M. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering Study. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130:555-560.
- Fontana R, Sanderson D, Taylor W, Woolner L, Miller W, Muhm J, Uhlenhopp M. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic Study. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130:561-565.
- Fontana R, Sanderson D, Woolner L, Miller W, Bernatz P, Payne S, Taylor W. The Mayo Lung Project for early detection and localization of bronchogenic carcinoma: a status report. *Chest* 1975; 67:511-522.
- Fontana R, Sanderson D, Woolner L, Taylor W, Miller W, Muhm J, Bernatz P, Payne W, Pairelero P, Bergstralh E. Screening for lung cancer. Critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67:1155-1164.
- Frost J, Ball W, Levin M, Tockman M, Baker R, Carter D, Eggleston J, Erozan Y, Gupta P, Khouri N, Marsh B, Stikik F. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the John Hopkins study. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130:549-554.

- Giron J, Fajadet P, Senac JP, Durand G, Benezet O, Didier A. Ponctions thoraciques percutanées à visée diagnostique. *Rev Mal Resp* 1996; 13: 583-590.
- Gossot D, de Kerviler E, Paladines G, Fria J, Celerier M. Thoracoscopic approach in pulmonary nodules: a prospective evaluation of a series of 120 patients. *Rev Mal Resp* 1997; 14: 287-293.
- Henschke C, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK, Smith JP. Early lung cancer action project : overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
- Hughes J, Weill H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: results of a prospective mortality study. *Brit J Ind Med* 1991; 48:229-233.
- Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, Valliere WA, Cruser K, Pepper S, Shea P, Solomon LJ, Flynn BS. Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychol.* 1992;11(5):331-4.
- Huhti E, Saloheimo M, Sutinen S. The value of the roentgenologic screening in lung cancer. *Am Rev Resp Dis* 1983; 128:395-398.
- Itoh S, Ikeda M, Isomura T, Endo T, Yamakawa K, Itoh K, Naganawa S, Maruyama K, Ishigaki T. Screening helical CT for mass screening of lung cancer: application of low-dose and single-hold scanning. *Radiat Med* 1998; 16:75-83.
- Kubik A, Parkin D, Khlát M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomised controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45:26-33.
- Kubik A, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomised prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57:2427-2437.
- Lidbrink E, Elfving J, Frisell J, Jonsson E. Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening: analysis of false positive cases from the Stockholm trial. *Br Med J* 1996; 312: 273-6.
- Lilienfeld A, Archet P, Burnett C, Chamberlain E. An evaluation of radiologic and cytologic screening for the detection of lung cancer: a cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration. *Cancer Res* 1966; 26:2083-2121.
- McFarlane M, Feinstein A, Wells C. Clinical features of lung cancers discovered as a postmortem "surprise". *Chest* 1986; 90:520-523.
- Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *AnnThorac Surg* 1993; 56: 825-830.
- Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, Eng J, Goodman SN, Powe NR. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *Jama* 2003;289(3):313-22.
- Martischinig K, Newell D, Barnsley W, Cowan W, Feinmann E, Oliver E. Unsuspected exposure to asbestos and bronchogenic carcinoma. *BMJ* 1977; 1:746-749.
- Melamed M, Flehinger B, Miller D, Osborne R, Zaman M, Mc Ginnis C, Martini N. Preliminary report of the lung cancer detection programme in New York. *Cancer* 1977; 39:369-382.
- Melamed M, Flehinger B, Zaman M, Heelan R, Perchick W, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the memorial Sloan-Kettering in New York. *Chest* 1984; 86:44-53.
- Miettinen OS. Screening for lung cancer: can it be cost-effective? *Cmaj* 2000;162(10):1431-6.
- Miller A. Cancer Screening. In: De Vita V HS, Rosenberg S, ed. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1993; 564-573.
- Milleron B, Mangiapan G, Terrioux P, Rosencher L, Guigay J, Mayaud C. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Thorax* 1997; 52:398.
- Milleron B, Terrioux P, Blanchon F, Akoun G. Les aspects cliniques et évolutifs des cancers dépistés par examen radiologique systématique. *Poumon et Coeur* 1980; 36:3-6.
- Milleron B, Terrioux P, Blanchon F, Carette MF, Akoun G. Le pronostic à long terme des cancers bronchiques opérés en fonction de leur mode de dépistage. *Rev Fr Mal Resp* 1981; 9:497.
- Mori K, Tominaga K, Hirose t, Sasagawa M, Yokoyama K, Moriyama N. Utility of low-dose helical CT as a second step after plain chest radiography for mass screening for lung cancer. *J Thorac Imaging* 1997; 12:173-180.
- Mountain C. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111:1710-1717.

- Nakhosteen JA. Cost-effectiveness of a proposed feasibility study on the detection of early lung carcinoma in Germany. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2494-6.
- Naruke T, Kuruoishi T, Suzuki T, Ikeda S. Comparative study of survival of screen-detected compared with symptom-detected lung cancer cases. *Semin Surg Oncol* 1993; 9:80-84.
- Nash F, Morgan J, Tomkins J. South London Lung Cancer Study. *BMJ* 1968; 2:715-721.
- Naughton CK, Miller DC, Yan Y. Impact of transrectal ultrasound guided prostate biopsy on quality of life: a prospective randomized trial comparing 6 versus 12 cores. *J Urol* 2001;165(1):100-3.
- Okamoto N. Cost-effectiveness of lung cancer screening in Japan. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2489-93.
- Ostroff JS, Buckshee N, Mancuso CA, Yankelevitz DF, Henschke CI. Smoking cessation following CT screening for early detection of lung cancer. *Prev Med*. 2001 Dec;33(6):613-21.
- Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1627-33.
- Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a University Hospital. *Chest* 1995; 107: 430-432.
- Reich J. lung cancer screening does not favourably affect outcome. *chest* 1998; 113:557.
- Rhoads CS, Elmore JG. Benefits and risks of screening mammography. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 54-58.
- Saccomano G, Saunders R, Ellis H. Concentration of carcinoma or atypical cells in sputum. *Acta Cytol* 1963; 7:305-310.
- Satoh H, Ishikawa H, Yamashita Y, Naito T, Takahashi H, Kamma H, Saito Y, Ohtsuka M, Hasegawa S. Outcome of patients with lung cancer detected by mass screening versus presentation with symptoms. *Anticancer Res* 1997; 17:2293-2296.
- Selikoff I, Bader R, Bader M, Churg J, Hammond E. Asbestosis and neoplasia. *Am J Med* 1967; 42:487-496.
- Shimizu N, Ando A, Teramoto S, Moritani Y, Nishii K. Outcome of patients with lung cancer detected via mass screening as compared to those presenting with symptoms. *J Surg Oncol* 1992; 50:7-11.
- Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Kuroishi T, Ikeda S, T N. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. *Cancer* 1992; 69:685-692.
- Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maryyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Kubo K, Hanamura K, Asakura K. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351:1242-1245.
- Strauss G, Gleason R, Sugarbaker D. Screening for lung cancer; a different view. *Chest* 1997; 111:754-768.
- Strauss G, Sugarbaker D. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. *Chest* 1995; 107:270S-279S.
- Strauss G. Measuring effectiveness of lung cancer screening. from consensus to controversy and back. *Chest* 1997; 112:216S-228S.
- Talcott J, Thurber W, Kantor A, Gaensler E, Danahy J, Antman K, Li F. Asbestos-associated diseases in a cohort of cigarette-filter workers. *N Engl J Med* 1989; 321:1220-1223.
- The Thorax Group and Bernard A. Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 202-205.
- Tockman M, Gupta P, Myers J, Frost J, Baylin S, Gold E, Chase A, Wilkinson P, Mulshine J. Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 1988; 6:1685-1693.
- Tockman M, Mulshine J, Piantadosi S, Erosan Y, Gupta P, Ruckdeschel J, Taylor P, Zhukov T, Zhou W, Qiao Y, Yao S. Prospective detection of preclinical lung cancer: results from two studies of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 overexpression. *Clin Cancer Res* 1997; 3:2237-2246.
- Tockman M. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins study. *Chest* 1986; 89 (suppl):325S-326S.
- Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
- Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34(3):220-33.
- Weinstein ND. What does it mean to understand a risk? Evaluating risk comprehension. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1999;(25):15-20.

- Weiss W, Seidman H, Boucot K. The Philadelphia pulmonary neoplasm research project. *Am Rev Resp Dis* 1975; 111:289-297.
- Whitehead J. *The design and analysis of sequential clinical trials*. Revised second edition. Wiley & Sons: 1997, Chichester.
- Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt Contry, GDR. *Eur Respir J* 1989; 2:656-662.
- Wilkinson P, Hansell D, Janssens J, Rubens M, Rudd R, Taylor A, Mc Donald C. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph? *Lancet* 1995; 345:1074-1078.
- Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer: preliminary results of baseline screening. *Chest* 2003;124(2):614-21.

LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Chez la femme, il est en augmentation constante. La fumée de tabac est à son origine dans la plupart des cas.

Le diagnostic de cancer du poumon est fait tardivement car les symptômes n'apparaissent souvent qu'à un stade déjà évolué. De ce fait le traitement est souvent limité et la mortalité est élevée. Aboutir au diagnostic de cancer du poumon à un stade précoce est susceptible d'améliorer les possibilités de traitement et de guérison.

I- OBJECTIF DE L'ESSAI

Le but de l'étude à laquelle nous vous proposons de participer est de savoir s'il y a un *bénéfice* à effectuer des scanners pour le dépistage du cancer du poumon ou au contraire si les *inconvénients* sont supérieurs au bénéfice.

II- DESCRIPTION DE L'ESSAI

Cet essai mené dans quatorze centres en France, concernera 1000 sujets fumeurs et anciens fumeurs, femmes et hommes de plus de cinquante ans.

Après tirage au sort, les volontaires entrant dans l'étude seront répartis en deux groupes, l'un bénéficiant d'un scanner thoracique annuel, l'autre d'une radiographie thoracique annuelle. Dans les deux cas, ils seront revus de façon systématique par leur médecin une fois par an pour un interrogatoire et un examen clinique approfondi. Cette étude est actuellement financée par le Ministère de la Santé pour une période de deux ans. La poursuite de cette étude sur trois années supplémentaires dépendra de son financement ultérieur.

III- LE SCANNER THORACIQUE HELICOÏDAL

Le scanner thoracique proposé dans cette étude est un scanner hélicoïdal, utilisant de faibles doses de rayons X (dix fois moins importantes qu'un scanner habituel) et qui ne comporte pas d'injection de produits iodés. Il ne comporte aucun risque d'allergie et ne nécessite l'arrêt d'aucun médicament habituel. La durée de l'examen ne dépasse pas quinze minutes. Il est totalement indolore.

IV- BENEFICES ATTENDUS ET INCONVENIENTS POSSIBLES

Le *bénéfice* théorique du scanner est évident : il permet de détecter de très petits cancers, c'est-à-dire de diagnostiquer des cancers du poumon à un stade précoce, ce qui est susceptible d'améliorer les possibilités de traitement et de guérison.

Néanmoins, cet examen comporte aussi des *inconvenients*. Il est susceptible de déceler des *anomalies non cancéreuses* et, de ce fait, peut conduire à la réalisation d'autres examens plus compliqués pour déterminer la nature de ces anomalies. Il peut s'agir :

- D'un scanner thoracique avec injection intra-veineuse de produit de contraste à base d'iode comportant très peu de risques. Les réactions allergiques aux produits iodés sont exceptionnelles et peuvent être prévenues par une prémédication.
- D'une fibroscopie bronchique qui consiste en l'exploration des bronches par un tube souple introduit par le nez ou la bouche, le plus souvent sous anesthésie locale.
- D'une ponction-biopsie trans-thoracique sous scanner réalisée sous anesthésie locale. Elle consiste à faire une piqûre entre les côtes pour réaliser un ou plusieurs prélèvements.
- Enfin, en cas de forte présomption de cancer, il pourra vous être proposé après ces examens une intervention chirurgicale consistant à retirer la zone malade sous anesthésie générale. Il existe plusieurs types d'intervention. La décision d'intervention et le type d'intervention seront discutés par un chirurgien thoracique, un pneumologue, un radiologue et le médecin traitant.

Des études antérieures ont montré que des anomalies étaient découvertes au scanner chez un quart des fumeurs. Dans 99% des cas, les explorations précédemment décrites ont permis d'affirmer qu'il s'agissait de lésions bénignes et de fait, ont été inutiles : elles n'auraient pas été pratiquées si un scanner n'avait pas été réalisé. Dans 1% des cas ces explorations ont montré qu'il s'agissait d'un cancer et ont permis de réaliser un traitement approprié.

V- CONDITIONS DE SECURITE

Votre participation à cet essai est volontaire. Votre refus d'y participer ou un désistement de votre part en cours d'essai n'aurait aucune conséquence sur votre prise en charge.

Ce projet a reçu un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de l'hôpital Saint-Antoine le 4 juin 2002. Cette démarche a pour but de s'assurer qu'aucun tort ne vous sera porté en participant à cet essai. Si vous souhaitez une information complémentaire à propos de cet essai ou de vos droits, avant de faire

connaître votre décision ou en cours de participation, vous pouvez interroger le responsable scientifique du centre où seront réalisés les examens radiologiques ainsi que l'investigateur coordonnateur de l'étude. Ceux-ci vous transmettront toute information nouvelle en cours d'étude susceptible d'influer sur votre volonté de participation. Si vous le souhaitez, vous pourrez également obtenir des informations sur les résultats de l'étude.

VI- FRAIS MEDICAUX

Cet essai n'entraînera pas de participation financière de votre part pour les examens de dépistage.

VII- CONFIDENTIALITE

Toute information recueillie pendant cet essai restera confidentielle : seuls votre médecin traitant, les médecins du centre d'investigation et l'équipe de recherche y auront accès.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé. En accord avec la loi « Informatique et Liberté » (Article 40), vous pourrez à tout moment exercer votre droit d'accès et de rectification des données enregistrées.

VIII- ASSURANCE

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, en tant que promoteur de cet essai a souscrit une assurance spécifique pour ce projet.

CONSENTEMENT

Je soussigné(e)(nom et prénom du sujet),
par la présente, accepte de participer à l'étude Dépiscan.

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par le Dr.....(nom et prénom du médecin),

J'ai lu et compris la fiche d'information qui m'a été remise.

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire et que je peux à tout moment retirer mon consentement, quelles que soient mes raisons, sans engager ma responsabilité et sans que cela influence la qualité des soins, ni l'attention de mon médecin.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude et aux Autorités de Tutelle. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès et de rectification prévu par la loi "informatique et liberté", s'exerce à tout moment auprès du Dr Antoine Flahault.

Cette étude a reçu le 4 juin 2002 un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de l'hôpital Saint-Antoine.

Date :
Nom et Signature du médecin

Date :
Signature du sujet

Je peux demander toute information complémentaire au Dr(tel :.....)

Promoteur : Inserm

Investigateur coordonnateur : Pr Antoine Flahault, Inserm unité 444, Paris, France

Vous allez avoir un scanner thoracique utilisant de faibles doses de rayons X

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous a proposé de participer à une étude sur l'intérêt du scanner comme moyen de dépistage précoce du cancer broncho-pulmonaire. Vous allez bénéficier d'un scanner utilisant de faibles doses de rayons X et qui ne comporte pas d'injection de produits iodés.

De quoi s'agit-il ?

Le scanner utilise des rayons X. Il permet de faire des images en coupe du corps humain. En matière d'irradiation des patients, rien n'a pu être démontré dans ce domaine compte tenu des faibles doses utilisées et des précautions prises pour limiter au strict minimum la zone examinée. Toutefois, des précautions concernant les femmes enceintes doivent être prises systématiquement. C'est pourquoi il est important de signaler si vous pouvez être dans ce cas.

Le déroulement de l'examen

Vous serez allongé sur un lit qui se déplace dans un large anneau, le plus souvent sur le dos et seul dans la salle d'examen ; nous pourrons communiquer avec vous grâce à un micro. L'équipe se trouve tout près de vous, derrière une vitre. Elle vous voit et vous entend, pendant tout l'examen. Si cela était nécessaire, elle peut intervenir à tout instant.

Selon la zone étudiée, vos bras seront le long du corps ou derrière la tête. L'examen est généralement rapide. Votre coopération est importante : vous devez essayer de rester immobile ; dans certains cas, nous vous dirons, à l'aide du micro, quand arrêter de respirer pour quelques secondes.

Vous resterez en moyenne 15 minutes dans la salle du scanner.

Ce que vous devez faire

Apportez le jour de l'examen :

1. la demande de votre médecin (ordonnance, lettre, ...)
2. la liste écrite des médicaments que vous prenez,
3. le dossier radiologique en votre possession (radiographies, échographies, scanners et IRM),
4. tous vos résultats d'analyses de sang.

Pendant l'examen

Suivez attentivement les indications qui vous seront données ; votre coopération est essentielle pour que les images ne soient pas floues,

Sigle de l'établissement

Adresse et téléphone de l'établissement

© Ces fiches sont la propriété de la SFR (Société Française de Radiologie). Tout droit de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays (Code de la propriété intellectuelle). Aucune diffusion par sponsoring n'est permise sans l'autorisation expresse de la Société Française de Radiologie.

EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) GRAVE(S) AU COURS DE L'ETUDE DEPISCAN A compléter et à transmettre dans les 24 heures au Promoteur (Inserm - DAPS/pôle recherche biomédicale – 101 rue Tolbiac 75013 Paris – Fax : 01 44 23 67 10)				
Date du rapport (JJ/MM/AA) __ _ __ _ __ _		Type de rapport <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Suivi n° __ _		
Protocole GrandDépiscan : Evaluation d'une stratégie de dépistage du cancer du poumon par le scanner hélicoïdal à faible dose, sur la mortalité spécifique par cancer du poumon				Centre Nom : _____ N° : __ _
N° de randomisation __ _ __ _ __ _ __ _ __ _	Initiale sujet __ _ __ _	Sexe __	Date de naissance __ _ __ _ __ _	Date d'inclusion __ _ __ _ __ _
I. Informations sur l'événement (effet indésirable ou inattendu ou intercurrent)				
Événement Décrire l'événement (préciser les manifestations ou symptômes, diagnostic, évolution, inclure les résultats de laboratoire).			Cocher toutes les cases appropriées <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité sévère ou permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Aucune de ces situations	
Date de début __ _ __ _ __ _	Date de fin __ _ __ _ __ _	Événement non résolu <input type="checkbox"/>		
Intensité <input type="checkbox"/> Légère : pas de perturbation de la vie normale <input type="checkbox"/> Modéré : perturbation des activités quotidiennes <input type="checkbox"/> Sévère : empêche les activités quotidiennes				
Mesures prises avec l'étude <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Arrêt momentané <input type="checkbox"/> Arrêt définitif <input type="checkbox"/> Traitement correcteur		Evolution <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Pas de changement <input type="checkbox"/> Séquelles		
II. Informations sur les antécédents et médicament(s) associé(s)				
Antécédents pertinents _____				
Pathologie(s) associée(s) _____				
Médicament(s) associé(s) et date(s) d'administration (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'événement) _____				
Investigateur : Nom et adresse _____		Date et signature _____		Relation de l'événement avec l'étude <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Non évaluable