

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS VI)
FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

ANNEE 2004

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES EN SANTE PUBLIQUE

Par

Monsieur **Thierry Blanchon**

Né le 09 mai 1974 à Paris 17^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juillet 2004

**Faisabilité d'un essai d'évaluation d'une stratégie
de dépistage du cancer bronchique par le scanner hélicoïdal à faible dose.
Premiers résultats de l'essai Dépiscan**

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Philippe Grenier

Président

Monsieur le Professeur Bernard Asselain

Assesseur

Madame le Docteur Jeanne-Marie Bréchet

Assesseur

Monsieur le Professeur François Bricaire

Assesseur

Monsieur le Professeur Antoine Flahault

Directeur de thèse

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe Grenier

Nos remerciements pour l'honneur que vous nous faites d'avoir bien voulu présider cette thèse

A nos membres du jury,

Madame le Docteur Jeanne-Marie Bréchet

Monsieur le Professeur Bernard Asselain

Monsieur le Professeur François Bricaire

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Antoine Flahault

Pour la chance qu'il nous a donnée d'être associé pleinement à un projet de recherche de l'ampleur de l'essai Dépiscan, pour l'aide qu'il nous a apportée tout au long de cette thèse et pour le soutien et la confiance dont il nous fait preuve depuis deux ans.

A ma femme,

Pour le soutien et l'amour qu'elle a toujours su m'apporter et sans lequel je ne saurais avancer

A mes parents,

Pour tout ce qu'ils ont fait pour moi depuis tant d'années

A mes frère et sœurs

A mes grands-parents

A ma marraine, mes filleuls et ma famille

A mon parrain, qui est sûrement pour beaucoup dans ma vocation médicale et que je remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury

A mes beaux-parents, belles-sœurs et beaux-frères

A Paul, Laurence, Myriam et Eric

Au Collectif

A Alexia et Delphine de l'équipe Dépiscan

A l'unité INSERM U444 qui m'a soutenu dans ce travail et en particulier à l'équipe du réseau Sentinelles

A l'ensemble des membres de l'essai Dépiscan pour leur accueil et leur confiance depuis deux ans

Table des matières

1	Introduction	6
2	Le cancer bronchique.....	7
2.1	<i>Les types histologiques.....</i>	7
2.2	<i>La classification TNM.....</i>	8
2.3	<i>Les facteurs de risque.....</i>	9
3	Le dépistage du cancer bronchique	11
3.1	<i>Généralités concernant l'évaluation d'un test de dépistage.....</i>	11
3.2	<i>Le dépistage du cancer bronchique</i>	15
3.2.1	Dépistage par la radiographie thoracique ou la cytologie de l'expectoration .	15
3.2.2	Le scanner hélicoïdal à faible dose	16
3.2.2.1	Les études non randomisées.....	16
3.2.2.2	La nécessité d'études randomisées.....	18
3.2.2.3	Les études randomisées.....	22
4	Objectifs de la thèse.....	25
5	Matériel et méthodes.....	26
5.1	<i>Plan général de l'essai.....</i>	26
5.1.1	Plan de l'essai.....	26
5.1.2	Population de l'essai.....	26
	Critères d'inclusion	26
	Critères de non inclusion.....	27
5.1.3	Déroulement de l'essai	27
5.1.4	Le système informatique	29
5.1.5	Données recueillies dans le dossier informatique	30
5.1.6	Le monitoring de l'essai	31
5.1.7	Analyse des données	31

6	Premiers résultats de l'essai Dépiscan.....	32
6.1	<i>Analyse des formulaires saisis dans la base de données</i>	32
6.1.1	Données générales.....	32
6.1.2	Analyse des formulaires d'inclusion	34
6.1.3	Analyse des premiers formulaires de radiologie	38
6.2	<i>Analyse du parcours des sujets inclus.....</i>	39
6.2.1	Délais entre la sélection, l'inclusion et le premier examen radiologique.....	39
6.2.2	Contamination du bras scanner par le bras contrôle lors de l'examen initial ..	41
6.2.3	Respect du second examen radiologique	41
6.3	<i>Diagnostic de cancer bronchique</i>	43
6.4	<i>Evénements indésirables graves.....</i>	44
6.5	<i>Evaluation médico-économique</i>	45
7	Discussion.....	60
8	Conclusion.....	64
9	Bibliographie.....	66
10	Annexes	72
10.1	<i>Annexe 1 : Classification UICC 1997 du cancer bronchique (13).....</i>	72
10.2	<i>Annexe 2 : Centres hospitaliers participant à l'étude.....</i>	74
10.3	<i>Annexe 3 : Déroulement de l'étude</i>	75
10.4	<i>Annexe 4 : Prise en charge d'un nodule dépisté au scanner</i>	76
10.5	<i>Annexe 5 : Prise en charge en fonction du résultat de la radiographie thoracique</i>	77

1 Introduction

Le cancer reste, en France, la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième cause chez la femme (respectivement 32% et 23% des décès en 1999) (1), mais les taux de mortalité par cancer standardisés sur l'âge tendent à diminuer, toutes localisations confondues depuis le milieu des années 80 pour l'homme et depuis 1950 pour la femme (2-4). Il a été bien établi que l'augmentation du nombre de décès par cancer constatée entre 1980 et 2000 de 125 000 à 150 000 (+20%), était entièrement due au vieillissement de la population avec une décroissance du taux de décès standardisé sur l'âge de 9% pendant cette même période (5).

Le cancer bronchique ne suit pas cette tendance générale. Avec 27 743 nouveaux cas estimés en 2000, dont 83% chez l'homme, il se situe au 4^{ème} rang des cancers diagnostiqués chaque année en France et est le plus meurtrier avec 27 164 décès déclarés en 2000, représentant 18,1% des décès par cancer (6). Le taux d'incidence du cancer bronchique ainsi que son taux de mortalité standardisés sur l'âge ont respectivement augmenté de 4,36% et 2,86%/an ces dernières années chez la femme. Ces taux ont également augmenté, mais de façon beaucoup plus faible, chez l'homme, 0,58% et 0,67%/an (5).

L'une des explications de cette forte mortalité est le fait du diagnostic souvent très tardif suite à l'apparition des symptômes à un stade déjà évolué (7). Ainsi, depuis 20 ans, la survie à 5 ans est restée faible de l'ordre de 10 à 15% toutes formes et stades confondus (8, 9) avec une forte hétérogénéité. Par exemple, les taux de survie à 5 ans sont pour les stades précoces beaucoup plus importants de l'ordre de 60% à 80 % pour les stades IA et 38% à 60% pour les stades IB (10-14).

Le dépistage de ces stades précoces est tout l'enjeu de ces dernières années. Dans le domaine du cancer bronchique, la radiographie thoracique n'a pas démontré pour l'instant son

intérêt en terme de diminution de mortalité spécifique (15-29). Un essai de grande envergure est toutefois encore en cours aux Etats-Unis (30).

Les recherches s'orientent actuellement vers de nouvelles technologies en particulier d'imagerie à très faible dose de rayonnement avec le scanner hélicoïdal multibarette. L'essai Dépiscan, débuté en France en octobre 2002, réalisé par l'Inserm en association avec la Société Française de Radiologie (SFR) et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), s'inscrit dans ce cadre. Cet essai national multicentrique est la phase de faisabilité d'une vaste étude, appelée GrandDépiscan, qui évaluera l'intérêt du dépistage du cancer bronchique par le scanner hélicoïdal à faible dose en terme de morbi-mortalité(31).

Cette thèse aura pour but d'apporter les premiers éléments de réponse quant à la faisabilité ou non du futur essai.

2 Le cancer bronchique

2.1 Les types histologiques

Les cancers du poumons ont été classés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en quatre types histologiques principaux : les carcinomes à petites cellules, les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (32).

- En 2000, les carcinomes à petites cellules représentaient, en France, 17% des cas sans différence significative entre les deux sexes (33, 34). Ils se localisent près des voies aériennes proximales et se présentent le plus souvent sous la forme d'une tumeur mal limitée avec une extension au niveau de la sous-muqueuse et des tissus de connexion. L'extension endobronchique est beaucoup plus rare.

- Les carcinomes épidermoïdes, deux fois plus fréquents chez les hommes que chez les femmes, représentaient 40% des cas (33, 34). Ils se localisent préférentiellement dans une bronche lobaire ou segmentaire et se présentent le plus souvent sous la forme d'une tumeur végétante obstruant plus ou moins la lumière bronchique avec un envahissement progressif de la sous-muqueuse et du tissu péri-bronchique.
- L'adénocarcinome bronchique, divisé en quatre sous-types (acinaire, papillaire, bronchiolo-alvéolaire et carcinome solide avec formation de mucus) et deux fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, représentait 31% des cas (33, 34). A l'inverse des deux premiers, sa localisation préférentielle est périphérique dans les régions sous-pleurales et est habituellement bien limitée. L'adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire, 1% des cas de cancer bronchique (33, 34), en est une sous classe histologique particulière qui ne détruit pas les alvéoles, mais les recouvre littéralement. Il se présente comme une pneumonie à la radiographie thoracique.
- Enfin les carcinomes indifférenciés à grandes cellules représentaient 12% des cas sans différence significative entre les deux sexes (33, 34). Ce diagnostic d'exclusion s'applique aux tumeurs qui ne présentent ni différenciation épidermoïde ni différenciation glandulaire.

L'évolution de ces 20 dernières années montre une diminution de la proportion des carcinomes épidermoïdes, une augmentation des adénocarcinomes et des carcinomes indifférenciés et une stabilité des carcinomes à petites cellules (35, 36).

2.2 La classification TNM

La classification TNM (pour primary Tumor, Nodal involvement et distant Metastasis en anglais), toujours très utilisée aujourd'hui, a été adoptée en 1966 par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), puis modifiée en 1986 et 1997. A partir de cette classification, une stratification pour les cancers du poumon a été adoptée par l'American Joint Committee on

Cancer (AJCC) (13) (annexe 1). Elle permet de répartir les malades au sein de groupes relativement homogènes en terme de pronostic. Cette classification est systématiquement établie avant l'exercice chirurgicale (cTNM ou clinical TNM), et peut être revue après (pTNM ou pathological TNM).

2.3 Les facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de cancer bronchique ont été récemment résumés et sont l'exposition au tabac, les expositions professionnelles à des cancérigènes tels que l'amiante, les hydrocarbures polycycliques aromatiques ou le chrome, les antécédents de cancers chirurgicaux ORL ou bronchique non à petites cellules et les antécédents lointains de traitement de cancer à petites cellules (37).

Avec un risque relatif élevé, variable en fonction du statut tabagique, ainsi que de la quantité et de la durée du tabagisme, et un risque attribuable en population générale estimé entre 85% et 90% dans la plupart des études (38-40), l'exposition au tabac apparaît comme le principal facteur de risque. Cet excès de cancers bronchiques, lié au tabagisme, est observé pour les principaux types histologiques (épidermoïde, adénocarcinome, cancer à petites cellules), même si la relation paraît moins forte avec les adénocarcinomes (41). Bien qu'il existe une relation dose-effet entre la quantité de cigarettes quotidiennes fumées et le risque de cancer bronchique (42), c'est surtout la durée plus que la quantité qui constitue un facteur de risque majeur. Le risque a été évalué à peu près proportionnel à la dose multipliée par la durée à la puissance 4 ou 5, ce qui signifie que doubler la dose double le risque, alors que doubler la durée multiplie le risque par 20 environ (43).

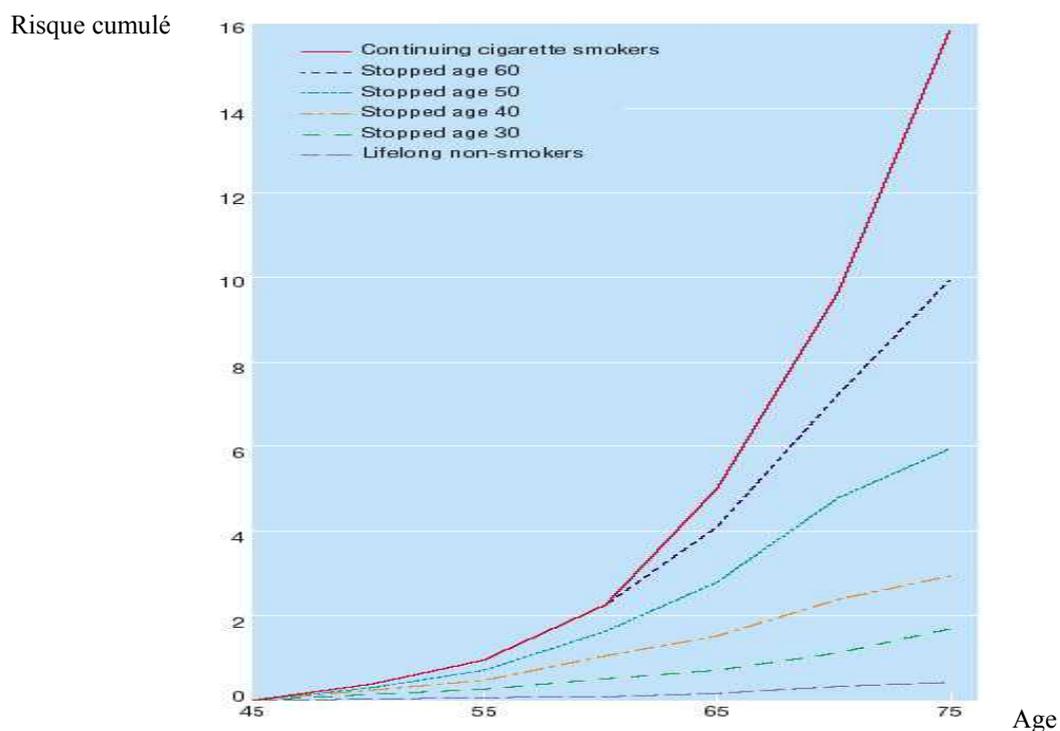
Aujourd'hui un peu moins du tiers des français de 15 à 75 ans sont fumeurs (30%). La prévalence de fumeurs dans cette population a diminué chez les hommes et chez les femmes entre 1995 et 2004 respectivement de 42% à 35,5% et de 31% à 25% (44). Cette tendance se

retrouve aussi bien chez les jeunes (15-25 ans) de 54% à 36,5%, que chez les adultes (26-75 ans) de 32,5% à 29%.

Un bénéfice en terme de réduction du risque de cancer est retrouvé quel que soit l'âge de l'arrêt du tabagisme (45), avec une amélioration de la fonction respiratoire et une réduction des risques de cancer bronchique (46). Le risque de développer un cancer bronchique pour les hommes avant 75 ans a été évalué respectivement à 10%, 6%, 3% et 2% chez les anciens fumeurs ayant arrêté à 60, 50, 40 et 30 ans et à 16% chez ceux qui n'ont pas arrêté (47) (figure 1).

Il a maintenant été bien démontré que le tabagisme passif constituait également un facteur de risque. Il touche tous ceux qui vivent dans des locaux clos enfumés, que ce soit au domicile ou au travail et que l'on soit non-fumeur ou fumeur. Il est associé à un risque relatif de cancer bronchique estimé entre 1,2 et 1,5 selon les méta-analyses réalisées (48-52).

Figure 1 : Risque cumulé de développer un cancer bronchique chez les hommes en fonction de l'âge d'arrêt du tabagisme (47)



Les expositions professionnelles à des cancérigènes bronchiques représentent la seconde étiologie de cancer bronchique. Doll a estimé en 1981 (53) que le facteur professionnel représentait approximativement 15% des étiologies du cancer bronchique chez l'homme. Depuis, plusieurs travaux ont estimé que le risque attribuable en population générale, toutes expositions professionnelles confondues, se situait à 9,2 % aux Etats-Unis (54) et entre 9,9 % et 25% en Europe (55, 56). L'exposition à l'amiante représente le principal facteur des expositions professionnelles avec un risque attribuable en population générale estimé entre 10 et 20 % en Europe (57, 58).

3 Le dépistage du cancer bronchique

3.1 Généralités concernant l'évaluation d'un test de dépistage

Pour qu'un test de dépistage soit jugé pertinent, il doit remplir certaines conditions évoquées dans la littérature (59, 60). Il doit premièrement déceler une phase précoce de la maladie, pour laquelle existe un traitement efficace, avec suffisamment de sensibilité et de spécificité. Ses risques doivent être limités voire inexistantes, les tests les mieux acceptés étant ceux qui se fondent sur un procédé peu invasif. Il doit présenter un rapport coût-efficacité acceptable pour la communauté. Enfin, s'il est retenu, il doit être accessible à la population visée et le système de soins doit être en mesure de les analyser et d'effectuer les évaluations diagnostiques et les traitements nécessaires.

Avant qu'un test de dépistage ne soit mis en place à grande échelle, des données probantes doivent prouver qu'il pourra atteindre ces objectifs. Plusieurs moyens d'évaluation existent, mais ne présentent pas tous le même niveau de preuve. Ce sont soit des études indirectes (« étude de tendance », qui évalue la simultanéité de la mise en place du dépistage avec une réduction du taux de mortalité du cancer dépisté, ou « étude ici/ailleurs », qui compare la mortalité par cancer dans des régions où le dépistage est proposé et dans des

régions témoins sans dépistage), soit des études directes (« étude cas-témoin » avec la comparaison des antécédents de dépistage chez les cas (décédés du cancer étudié) et chez les témoins ou « étude de cohorte » réalisée de façon prospective, voire dans sa forme la plus évoluée l'« essai randomisé »). L'essai randomisé est celui qui présente le niveau de preuve le plus élevé (61).

La mortalité spécifique est aujourd'hui reconnue comme le critère de jugement le plus approprié pour l'évaluation d'une stratégie de dépistage en cancérologie (61-64), car elle n'est pas influencée par les trois biais principaux que sont le « biais d'anticipation », le « biais de durée » et le « biais de sur-diagnostic » que l'on peut rencontrer dans un tel essai (65-71). Pour des raisons de faisabilité, un bon critère de jugement, que serait la mortalité globale, ne peut pas être retenu (72, 73), car il nécessiterait l'inclusion d'un nombre beaucoup trop important de sujets.

L'intervalle de temps séparant le diagnostic d'un cancer par dépistage du diagnostic porté sur les signes cliniques est appelé le « lead-time ». Même si un dépistage précoce n'engendrait aucun bénéfice, c'est-à-dire que la date de décès restait inchangée chez un patient qu'il y ait ou non dépistage, la période de survie à partir du diagnostic serait apparemment allongée. Cet apparent allongement de la survie s'appelle le « biais d'anticipation » ou « lead-time bias ». Ce biais explique que la survie des patients mesurée à partir de la date de diagnostic de cancer ne soit pas considérée comme un critère de jugement valide dans un essai de dépistage (figure 2). D'autre part, le dépistage permet de détecter plus fréquemment des cancers indolents, c'est à dire ayant une période pré-symptomatique plus longue que des cancers plus agressifs. Le « biais de durée » ou « length-time bias » est ainsi responsable de l'excès apparent du nombre de cancers détectés à un stade précoce dans le groupe dépisté (figure 3). Le « biais de sur-diagnostic » ou « overdiagnosis » correspond à la forme extrême du « biais de durée », c'est-à-dire lorsque les formes indolentes dépistées ne conduisent pas à des formes symptomatiques

durant la vie du sujet. Ce biais entraîne un diagnostic par excès des lésions qui n'auraient jamais été diagnostiquées dans la vie du sujet en l'absence de dépistage (figure 4). La détection de ces tumeurs très indolentes chez les sujets dépistés engendre une augmentation apparente du nombre de cas de cancers et de la survie dans ce groupe. Il n'y a aucun bénéfice pour le sujet à détecter de telles lésions. Au contraire, leur exploration par des examens invasifs, leur prise en charge thérapeutique et l'anxiété qui les accompagnent peuvent avoir des conséquences négatives pour le sujet. L'impact du sur-diagnostic semble faible dans le cas du cancer bronchique, qui présente un caractère généralement très agressif. La proportion de cancers du poumon découverts fortuitement lors d'autopsies est faible (0,8%) (74) et la survie à cinq ans des patients ayant un cancer de stade précoce la non traités -du fait du refus du patient ou de la présence d'une contre-indication- est très inférieure à celle de patients du même stade ayant bénéficié d'une résection chirurgicale (respectivement 10% et 70%) (66, 75).

Le choix de la mortalité spécifique comme critère de jugement impose de déterminer avec précision les causes de décès pour éviter les biais de classement différentiel. A cette fin, il est nécessaire de créer un comité des décès, aveugle du bras de randomisation, chargé de l'évaluation de la cause de chacun des décès et du classement en cause certaine, probable, possible, douteuse et exclue à l'aide d'une méthodologie détaillée. Au terme de l'essai, une procédure de recherche de tous les décès doit être mise en œuvre.

Figure 2: Biais d'anticipation (Schémas réalisés par Bernard Milleron, d'après Patz EF (76))

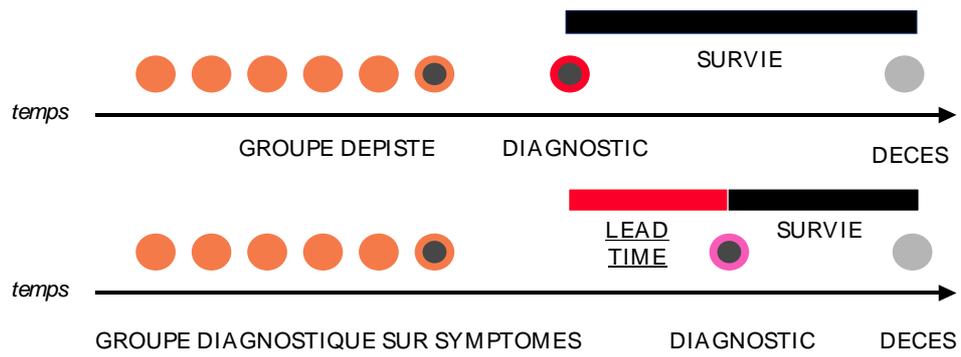


Figure 3: Biais de durée

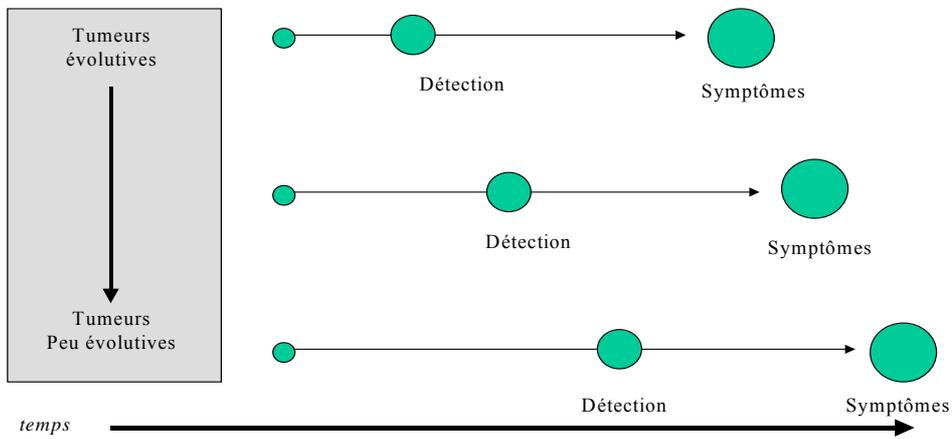
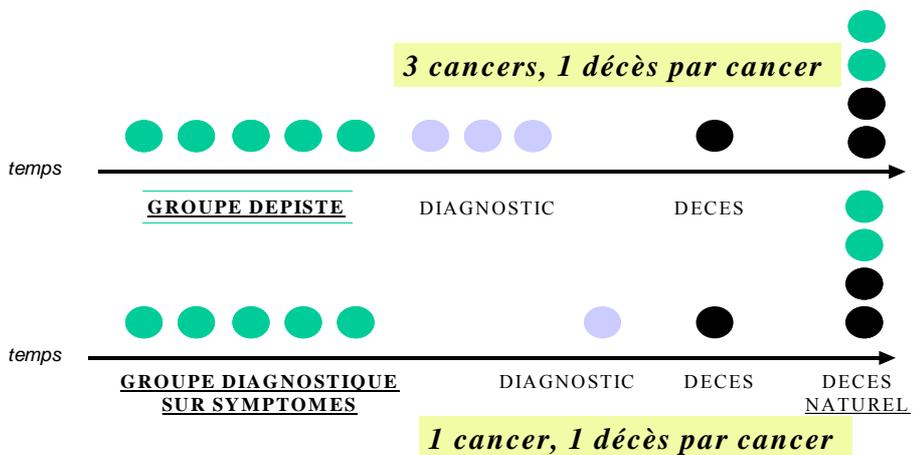


Figure 4 : Biais de sur-diagnostic



3.2 Le dépistage du cancer bronchique

3.2.1 Dépistage par la radiographie thoracique ou la cytologie de l'expectoration

De nombreux travaux ont été effectués sur l'évaluation du dépistage du cancer bronchique par la radiographie thoracique ou la cytologie de l'expectoration. Parmi ceux-ci, 4 essais randomisés ont été réalisés, 2 essais nord-américains, *the Memorial Sloan-Kettering Lung Project* et *the Johns Hopkins Lung Project* (15-19), qui évaluaient l'impact du dépistage par la cytologie de l'expectoration associée à la radio thoracique et 2 essais, l'un nord-américain, *the Mayo Lung Project* (20-26), l'autre tchécoslovaque, *the Czechoslovak Lung Study* (27-29), qui comparaient différents rythmes de dépistage par la radio thoracique et la cytologie de l'expectoration. Les bras de randomisation, ainsi que la durée du dépistage de ces essais sont détaillés dans le tableau 1. Les deux premiers essais n'ont pas montré d'impact de la cytologie de l'expectoration en accompagnement de la radio thoracique dans le dépistage du cancer bronchique. Les deux autres essais avaient par contre mis en évidence un diagnostic des cancers à un stade plus précoce, une augmentation de la résecabilité et une amélioration du taux de survie à cinq ans dans le groupe expérimental. Mais l'absence de diminution significative de la mortalité spécifiquement liée au cancer bronchique avait conduit à ne pas recommander le dépistage par radiographie thoracique ou cytologie de l'expectoration, sans pouvoir totalement écarter une certaine efficacité de ces techniques (66-68, 76-80). Un essai randomisé (radio thoracique annuelle pendant 3 ans vs. examen clinique annuel) comprenant 148 000 sujets, le *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO), est toutefois toujours en cours aux Etats-Unis (30). Aucun résultat sur le dépistage du cancer bronchique n'a pour l'instant été publié.

Tableau 1 : Protocole des essais d'évaluation du dépistage du cancer bronchique par la radiographie thoracique ou la cytologie de l'expectoration

	Memorial Sloan-Kettering Lung Project	Johns Hopkins Lung Project	Mayo Lung Project	Czechoslovak Lung Study
Groupe expérimental	Cytologie de l'expectoration tous les 4 mois + Radio thoracique annuelle	Cytologie de l'expectoration tous les 4 mois + Radio thoracique annuelle	Cytologie de l'expectoration + Radio thoracique tous les 4 mois	Cytologie de l'expectoration + Radio thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans Puis Radio thoracique annuelle pendant 3 ans
Groupe contrôle	Radio thoracique annuelle	Radio thoracique annuelle	Cytologie de l'expectoration + Radio thoracique annuelles	Radio thoracique initiale Puis Cytologie de l'expectoration + Radio thoracique à 3 ans Puis Radio thoracique annuelle pendant 3 ans
Durée du dépistage	De 5 à 8 ans	8 ans	6 ans	6 ans

3.2.2 *Le scanner hélicoïdal à faible dose*

3.2.2.1 *Les études non randomisées*

Parmi les nouvelles techniques de dépistage actuellement évaluées (81, 82), le scanner hélicoïdal à faible dose, beaucoup plus sensible que la radio thoracique (83-85), permet une très bonne caractérisation des nodules pulmonaires grâce à l'échantillonnage de l'ensemble du volume pulmonaire avec un découpage très fin au cours d'une simple inspiration profonde (86). De plus l'irradiation est considérablement réduite à des valeurs de l'ordre d'1, 2 ou 3 années d'irradiation naturelle, à peu près équivalent à celle d'une radiographie de thorax de face, sans que cela n'affecte la sensibilité de détection (87-89).

Des études ouvertes récentes ont évalué les possibilités de dépistage du cancer bronchique par ce scanner chez les grands fumeurs et ont montré sa capacité à détecter des cancers à des stades précoces, dont le diamètre moyen est inférieur à 20 mm (tableau 2). La disparité du taux de nodules non calcifiés prévalents retrouvés dans ces études (compris entre 5 et 51%) s'explique par les différences des populations auxquelles elles se sont adressées. Deux des trois études japonaises n'avaient pas de critère d'inclusion concernant l'histoire tabagique et s'adressaient aux fumeurs, ex-fumeurs ou personnes n'ayant jamais fumé (taux de nodules dépistés de 5,1 et 11,6%) (90-93). La troisième s'adressait aux fumeurs ou ex-fumeurs sans précision sur la consommation tabagique (taux de nodules dépistés de 26,3%) (94). Les autres études italienne, allemande ou américaines s'adressaient aux grands fumeurs avec une consommation tabagique comprise entre 10 et 20 Paquets-Année (taux de nodules dépistés de 19 à 51%) (95-101). La seconde explication tient dans les caractéristiques d'acquisition des images au scanner. Les études japonaises et italienne, ainsi que l'une des études américaine, *l'Early Lung Cancer Action Program* (ELCAP), utilisaient une collimation, c'est-à-dire une épaisseur de coupe, de 10 mm (taux de nodules dépistés de 5,1 à 26,3%) (90-97). Les deux autres utilisaient une collimation plus fine de 5 mm (taux de nodules dépistés de 51 et 46,3%) (98-101).

Tableau 2 : Dépistage du cancer bronchique par le scanner hélicoïdal, études ouvertes

	Université de Shinshu (Japon) (90, 91)	ALCA (Japon) (92, 93)	Centre de Santé Hitachi (Japon) (94)	Institut des cancers (Italie) (95)	ELCAP (USA) (96, 97)	Mayo Clinic (USA) (98, 99)	Université de Münster (Allemagne) (100, 101)
Dépistage scanner							
Collimation	10 mm	10 mm	10 mm	10 mm	10 mm	5 mm	5 mm
Fréquence	annuelle	biannuelle	annuelle	annuelle	annuelle	annuelle	annuelle
Critères d'inclusion							
Age	40-75	40-79	50-70	> 50	≥ 60	≥ 50	≥ 40
Histoire tabagique	Aucune restriction	Plutôt fumeur, mais sans restriction	Fumeur actuel et ancien sans précision	≥ 20 PA	≥ 10 PA	≥ 20 PA	≥ 20 PA
Résultats au scanner initial							
Nombre de sujets	5483	1611	7956	1035	1000	1520	817
Nodules NC*	279 (5,1%)	186 (11,6%)	2099 (26,3%)	199 (19%)	233 (23%)	782 (51%)	378 (46,3%)
Cancers	23 (0,48%)	14 (0,9%)	36 (0,44%)	11 (1,1%)	27 (2,7%)	27 (1,8%)	12 (1,5%)
NPC**	23	14	36	11	27	25	12
Stade IA	21	10	28	6	22	17	6
Stade IB	2	1	3	0	1	2	1
Stade II	0	0	4	1	1	4	2
Autre	0	3	1	4	3	2	3
PC***	0	0	0	0	0	2	0
Résultats au scanner annuel							
Nombre de sujets	4425	1180	5568	996	841	1464	668
Nodules incidents	173 (3,9%)	(9,2%)	148 (2,7%)	99 (10%)	30 (3,5%)	207 (14%)	89 (13,3%)
Cancers	27 (0,6%)	22 (1,9%)	4 (0,1%)	11 (1,1%)	7 (0,8%)	11 (0,8%)	10 (1,5%)
NPC	25	21	4	11	6	10	10
Stade IA	22	17	3	10	5	5	6
Stade IB	0	0	1	1	0	1	1
Stade II	1	1	0	0	0	1	0
Autre	2	3	0	0	1	3	3
PC	2	1	0	0	1	1	0

*NC = non calcifié

** NPC = Non à petite cellule

*** PC = à petite cellule

3.2.2.2 La nécessité d'études randomisées

Ces études n'étant pas comparatives ni randomisées (pas de groupe contrôle sans scanner), elles ne permettront pas de démontrer que le dépistage précoce par scanner thoracique est susceptible de diminuer la mortalité spécifiquement liée au cancer bronchique. Cependant, en l'absence de ce niveau de preuve indispensable et réclamé dans la littérature (76, 79, 80, 102), sa pratique chez les fumeurs de plus de 50 ans tend à se généraliser en Asie,

aux Etats-Unis et en Europe. Au Japon, il est même devenu une pratique systématique. Or le scanner révèle des anomalies dans 5,1% à 51% des cas, dont seulement 1,7% (23 cancers sur 279 nodules dans l'étude du centre de santé Hitachi) à 11,6 % (27 cancers sur 233 nodules dans l'étude ELCAP) correspondent à des cancers (tableau 2). Ces anomalies sont une source d'angoisse pour les sujets inclus et engendrent des examens spécialisés coûteux et probablement dangereux pour aboutir au diagnostic.

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 la diminution de la qualité de vie (103). L'évaluation des risques associés au dépistage du cancer bronchique par le scanner hélicoïdal à faible dose reste à conduire.

Lidbrink rapporte les conséquences qu'entraîne un résultat faussement positif chez une femme lors du dépistage du cancer du sein par mammographie (104). Deux séries de dépistage ont été effectuées en Suède en 1983 et 1985 auprès de 32 451 et 30 906 sujets. Lors de ces examens, des résultats faussement positifs ont été retrouvés respectivement chez 352 (1,1%) et 150 femmes (0,5%). Ces femmes ont eu à subir plusieurs examens complémentaires (visites médicales, biopsie à l'aiguille fine, mammographie, prise de sang, exérèse chirurgicale, radiographie thoracique et appels téléphoniques) avant de se voir confirmer la nature négative de leur examen initial. Mais les conséquences psychologiques de ces examens étaient souvent insuffisamment prises en compte. Ces examens de dépistage étaient de plus répétés régulièrement. Le risque cumulé de faux négatifs lors d'un suivi pendant 10 ans par mammographie et examen clinique a été déterminé auprès d'un échantillon de 2 400 femmes extraites d'une cohorte de 14 382 femmes (105). En moyenne un examen de dépistage avait

lieu tous les deux ans. Lors de la mammographie, un résultat faussement positif était retrouvé chez 6,5% des cas. 23,8% des femmes eurent au moins un examen faussement positif durant 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. Il était conclu de ces travaux que le ratio bénéfice-risque devait donc être discuté individuellement avec la patiente et le risque de faux positif devait 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 (106). 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 éléments dans une population de fumeurs vis-à-vis du dépistage par le scanner hélicoïdal à faible dose.

A l'inverse un scanner thoracique normal peut être faussement rassurant et on peut imaginer que la perception du risque tabagique étant souvent très difficile à percevoir pour les fumeurs ou ex-fumeurs (107), il puisse inciter le sujet 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 étaient liés fortement à leur participation à l'essai (108). La seconde portait sur 1 450 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 signalée par le sujet lors de l'inclusion. Les résultats du dépistage n'avaient pas eu d'influence sur le comportement tabagique (109). 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 (110, 111). 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 (112).

Les anomalies détectées au scanner engendrent également des examens complémentaires invasifs (endoscopie bronchique, ponction trans-thoracique, résection chirurgicale vidéo-assistée ou non des nodules) pour préciser le diagnostic. Ils ne sont ni sans risque ni sans coût. Dans une série de 4 273 patients ayant eu une bronchoscopie, 0,53% avaient 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'avait 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 % (113). La biopsie transthoracique à l'aiguille fine présente également un risque de complications. Dans une série de 2 406 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 % (114). Enfin pour la thoracoscopie vidéo-assistée, dans trois séries de 120, 242 et 388 patients, les taux de décès étaient respectivement de 0,08%, 0% et 0,56% (115-117). Ces examens devront donc être encadrés par un protocole précis et évalués dans le cadre d'un essai randomisé en terme de bénéfice-risque.

Enfin, un tel essai s'assurera, pour déterminer le meilleur outil de dépistage, que son efficacité a un coût acceptable pour la communauté. Cette question de coût-efficacité a été

longuement débattue dans la littérature (118-120) et est actuellement l'objet d'études (121-123). Le but de l'évaluation économique est de déterminer les retentissements d'un programme de dépistage de masse du cancer bronchique 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 devra se faire de façon précise (temps de travail, matériel utilisé,...), comparée dans les deux groupes de l'essai et rapportée au nombre de vie épargnée.

3.2.2.3 Les études randomisées

Des protocoles d'essais randomisés sont en préparation dans plusieurs pays européens et aux Etats-Unis, pour évaluer l'efficacité du dépistage du cancer bronchique par scanner hélicoïdal faible dose (tableau 3). Aux Etats-Unis, le *National Lung Screening Trial* (NLST) a déjà inclus 50 000 sujets depuis 2003, fumeurs ou ex-fumeurs, randomisés en deux groupes, l'un bénéficiant d'un scanner hélicoïdal et l'autre bénéficiant d'une radiographie thoracique. Cet essai est promu conjointement par le National Cancer Institute (NCI) et l'American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) (124). Les Pays-Bas et le Danemark devraient démarrer en 2004 un essai (scanner vs. Absence de dépistage) portant sur quelques milliers de sujets.

En France, l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), en association avec 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, a débuté un essai de faisabilité appelé Dépiscan le 16 octobre 2002 dans lequel 1 000 sujets, fumeurs ou ex-fumeurs, sont randomisés en deux groupes, l'un bénéficiant d'un scanner spiralé et l'autre bénéficiant d'une radiographie thoracique (31). Cet essai d'une durée de

deux ans est construit sur un modèle similaire à celui du NLST et précède une étude qui inclura 40 000 sujets avec un dépistage annuel pendant 5 ans et un suivi de 10 ans, visant à évaluer l'efficacité, les risques et les coûts induits par le dépistage du cancer bronchique par le scanner hélicoïdal à faible dose (essai GrandDépiscan). Ce programme est réalisé en collaboration étroite entre les Européens et les Américains, afin d'homogénéiser les données et permettre une étude internationale ultérieure.

Tableau 3 : Protocole des essais randomisés en cours ou en préparation

	Dépiscan	GrandDépiscan	NLST
Plan de l'essai			
Nombre de sujets	1 000	40 000	50 000
Date des inclusions	Octobre 2002 - début 2005	Non débuté	Septembre 2002 -février 2004
Inclusion des sujets par	<ul style="list-style-type: none"> • MG libéraux 	<ul style="list-style-type: none"> • MG libéraux • Médecins du travail • Tabacologues 	<ul style="list-style-type: none"> • Mailing • Annonces régionales (radio, journal) • Communication auprès des personnels de santé • Base de données d'autres essais
Scanner vs radio thoracique	Oui	Oui	Oui
Fréquence du dépistage	Annuelle	Annuelle	Annuelle
Nombre d'années de dépistage	2	5	3
Nombre d'années de suivi	2	10	5 à 7 ans
Critère de jugement	Etude de faisabilité avant le vaste essai	Mortalité spécifique	Mortalité spécifique
Critère d'inclusion			
Age	50-75	≤ 70	55-74
Histoire tabagique	15 cg/ jour pdt 20 ans Arrêt ≤ 15ans	15 cg/ jour pdt 30 ans Arrêt ≤ 5 ans	≥ 30 PA Arrêt ≤ 15 ans
Critère d'exclusion			
ATCD néoplasiques	Tous sauf - Carcinome in situ du col de l'utérus - Carcinome baso-cellulaire de la peau	Antécédents de cancer du sein, de mélanome, de cancer du rein, d'hémopathie maligne. Autre cancer sauf - Carcinome in situ du col utérin Carcinome baso-cellulaire de la peau guéris - Autre cancer ≥ 5 ans et considéré comme guéri	Antécédents de cancer bronchique Autre cancer sauf - Cancer de la peau, hors mélanome, et cancer in situ, hors vessie, guéris - Autre cancer ≥ 5 ans et considéré comme guéri

	Dépiscan	GrandDépiscan	NLST
Amiante	Exposition importante	Exposition reconnue, indemnisée	Pas de critère d'exclusion
ATCD radiologique	Pas de critère d'exclusion	Pas de critère d'exclusion	Scanner ou radio thoracique ≤ 18 mois
Formulaires			
Formulaire d'inclusion	Données générales + Histoire tabagique + Perception du risque + Qualité de vie (SF-12)	Données générales + Histoire tabagique + Perception du risque + Qualité de vie (SF-12)	Données générales + Histoire tabagique + Qualité de vie (SF-36 et EuroQuol EQ-5D)
Formulaire de suivi médical	Annuel	Annuel	Tous les 6 mois
Questionnaire de qualité de vie	Annuel	Annuel	Annuel
Questionnaire tabac	Annuel	Annuel	Non précisé
Questionnaire perception du risque	Annuel	Annuel	Non
Prélèvements biologiques			
Sang	Non	Annuel	Annuel
Autre prélèvement	Non	Non	Urine et Crachat Annuellement
Autre examen			
Spirométrie initiale	Non	Non précisé pour le moment	A confirmer
Données radiologiques (bras scanner)			<i>Selon le protocole ACRIN 2002</i>
Collimation	1 à 1,5 mm	Non précisé pour le moment	0,5 à 1,25 mm
Double lecture	Oui	Oui	Non
Critère de taille du nodule	Grand axe	Non précisé pour le moment	Non précisé
Description des nodules	Tous (bénins et suspects)	Non précisé pour le moment	Tous (Bénins et suspects)
Prise en charge particulière si	≥ 5mm	≥ 5mm	≥ 4mm

Objectifs de la thèse

Apporter les premiers éléments de réponse quant à la faisabilité ou non du vaste essai GrandDépiscan grâce à l'analyse des premiers résultats de la phase pilote Dépiscan.

- Analyse descriptive des premiers résultats de l'essai Dépiscan
- Description des cancers dépistés dans les deux bras (taux de détection et stades)
- Evaluation de l'acceptation de l'essai par les investigateurs
 - Taux de participation
 - Respect du protocole
 - Respect des arbres de décision en cas d'anomalie dépistée
- Observance des sujets et évaluation du risque de contamination du bras scanner thoracique hélicoïdal à faible dose multibarrettes par le bras radiographie thoracique.
- 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 (en lien avec Anne-Gaëlle Le Corroller de l'unité INSERM U379)

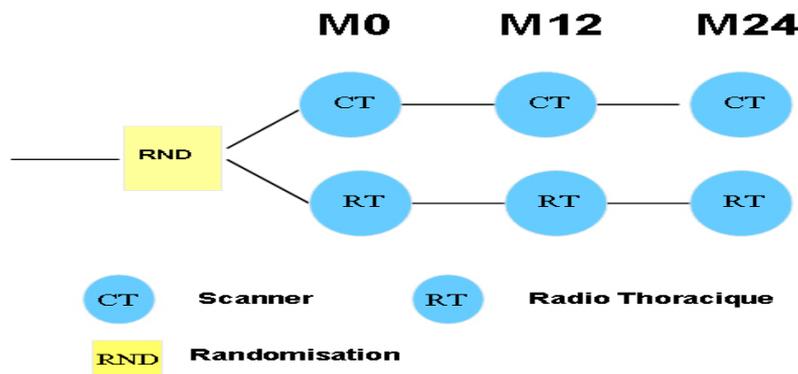
Matériel et méthodes

5.1 Plan général de l'essai

5.1.1 Plan de l'essai

Dépiscan est un essai randomisé contrôlé multicentrique en deux groupes parallèles. 1000 sujets seront inclus dans l'essai, 500 dans le groupe expérimental comprenant un scanner hélicoïdal multi-barettes à faible dose réalisé à l'inclusion (M0), à un an (M12) et à deux ans (M24), et 500 dans le groupe contrôle comprenant une radiographie thoracique à ces mêmes dates (figure 5).

Figure 5 : Plan de l'essai



5.1.2 Population de l'essai

Les sujets inclus dans l'essai Dépiscan doivent remplir les critères d'inclusion et d'exclusion suivants:

Critères d'inclusion

- Homme ou femme âgé(e) 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.

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.
- Antécédent connu de maladie pulmonaire dont les images radiologiques peuvent évoquer un cancer (en cas d'hésitation, le tabacologue ou le médecin du travail pourra entrer en contact avec le radiologue ou le pneumologue référent).

5.1.3 Déroulement de l'essai

Les sujets sont sélectionnés, randomisés et suivis, en l'absence d'anomalies nécessitant des explorations spécialisées, par l'un des 180 médecins généralistes libéraux participants se trouvant à proximité de l'un des 14 centres hospitaliers participants (figure 6).

Figure 6 : Liste des centres hospitaliers participants

- Avignon (Clinique Ste Catherine et CHG)
- Belfort (CHG)
- Bobigny (Avicenne, CHU)
- Bordeaux (Hôpital Haut Lévêque, CHU)
- Créteil (CHIC)
- Grenoble (Hôpital de la Tronche, CHU)
- Lille (Hôpital Calmette, CHU)
- Meaux (CHG)
- Nancy (Hôpital de Brabois, CHU)
- Paris (HEGP, Tenon, Pitié-Salpêtrière, CHU)
- Suresnes (Hôpital Foch)
- Tours (Hôpital Bretonneau, CHU)



Pour les sujets inclus dans l'étude, trois visites sont prévues chez le médecin généraliste à M0, M12 et M24. Lors de la première visite, les sujets remplissant tous les critères d'inclusion et ayant signé le formulaire de consentement sont inclus dans l'un des deux groupes de l'essai selon une randomisation centralisée accessible sur Internet avec l'ensemble du dossier électronique du sujet. Le médecin généraliste remplit avec le patient le formulaire électronique d'inclusion et lui remet des autoquestionnaires sur la consommation tabagique, la perception du risque et le bien-être général, ainsi que l'ordonnance de radiologie (Annexe 3).

L'examen de radiologie (scanner ou radiographie thoracique) est effectué dans l'un des 14 centres hospitaliers participant à l'essai. Le compte-rendu de l'examen scannographique ou radiographique est saisi par le radiologue dans le dossier électronique anonyme partagé avec les autres investigateurs, dont le médecin traitant du patient.

En cas de nodules non calcifiés d'une taille supérieure ou égale à 10 mm, ou de tout nodule non-calcifié augmentant de taille et considéré comme hautement suspect, ou de toute autre anomalie détectée nécessitant des explorations spécialisées, le suivi est confié aux médecins pneumologues référents des centres de l'essai. Les pneumologues référents organisent les réunions multidisciplinaires (avec les radiologues, les chirurgiens, et les anatomopathologistes) pour proposer aux patients les explorations et les attitudes

thérapeutiques appropriées (Annexes 2 et 3). Cette prise en charge suit un protocole pré-établi validé par le comité de pilotage de l'étude (Annexes 4 et 5) suivant les recommandations internationales (89, 125).

Le médecin généraliste revoit le patient annuellement pendant deux ans pour remplir avec lui sur Internet le questionnaire de suivi, lui remettre les autoquestionnaires et l'ordonnance d'examen annuel (scanner ou radiographie thoracique).

5.1.4 Le système informatique

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, 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 différentes études et permettra leur méta-analyse à terme.

Les investigateurs ont un accès direct au système via Internet (sur le protocole sécurisé https) grâce à un code confidentiel à partir de leur ordinateur personnel. Le système permet la création d'un dossier informatique pour chaque patient et la saisie des données. Un système de calendrier devrait permettre à terme le suivi et le rappel des sujets inclus. Enfin des développements informatiques sont attendus tels que l'enregistrement des images radiologiques et l'intégration d'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.

L'avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), ainsi que celui de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ont été obtenus respectivement le 30 avril et le 19 septembre 2002.

5.1.5 *Données recueillies dans le dossier informatique*

Pour chaque sujet de l'essai, les documents remplis dans le dossier informatique sont :

- Le cahier d'observation rempli par le médecin généraliste (formulaires de sélection, d'inclusion et de suivi).
- Les formulaires de radiologie (formulaire de scanner ou de radiographie thoracique) remplis par les radiologues pour chaque nouveau scanner ou radiographie thoracique réalisé.
- Les formulaires spécifiques, remplis par le spécialiste concerné en fonction des examens réalisés en cas d'anomalies dépistées au scanner ou à la radiographie thoracique.
- Les autoquestionnaires sur la consommation tabagique, la perception du risque de cancer bronchique et le bien-être général remplis sur papier par les sujets, puis saisis par le médecin généraliste.

Des formes vierges de ces documents sont consultables sur le site Internet de l'essai, sans restriction d'accès.

Un dépistage ne peut se concevoir que s'il ne retentit pas de façon trop négative sur la qualité de vie des sujets, qui comprend plusieurs composantes dont la santé physique, la santé mentale, le rôle et la fonction sociale et le sentiment général de bien-être. Le formulaire SF-36, 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 (126, 127). Il a été

récemment comparé à six autres tests de mesure de qualité de vie et est apparu comme le meilleur d'entre-eux (128). Afin d'évaluer ce retentissement, un formulaire plus court, le SF-12, élaboré à partir du SF-36 (129), est utilisé lors de l'essai comme autoquestionnaire de bien-être général.

5.1.6 Le monitoring de l'essai

Deux Attachés de Recherche Clinique (ARC) sont chargés du monitoring de l'essai sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur de l'étude. Des procédures précises de monitoring et d'audit, élaborées avec le promoteur, sont suivies lors des visites de mise en place, de suivi et de clôture, qui ont lieu sur les sites de tous les investigateurs. Ces visites permettent de former les nouveaux médecins participants à l'essai et de vérifier les cahiers d'observation électroniques et les documents sources par accès direct au dossier du sujet. L'investigateur doit garantir la possibilité d'un accès direct à ces documents.

5.1.7 Analyse des données

Cinq fichiers Excel ont été extraits à partir des dossiers informatiques saisis dans le système d'information dédié à l'essai. Ces fichiers correspondaient à l'ensemble des formulaires de sélection, d'inclusion, de scanner, de radio et de suivi saisis au moment de l'extraction.

Un programme a été élaboré sous la bibliothèque statistique SAS pour permettre un nettoyage initial de ces fichiers Excel et un traitement descriptif des données. Ce programme, réutilisable, permettra une analyse plus rapide des résultats définitifs.

Le respect des arbres de décision a été évalué grâce aux fichiers Excel de suivi mis à jour régulièrement par les attachés de recherche clinique de l'essai à l'aide de la bibliothèque statistique SAS.

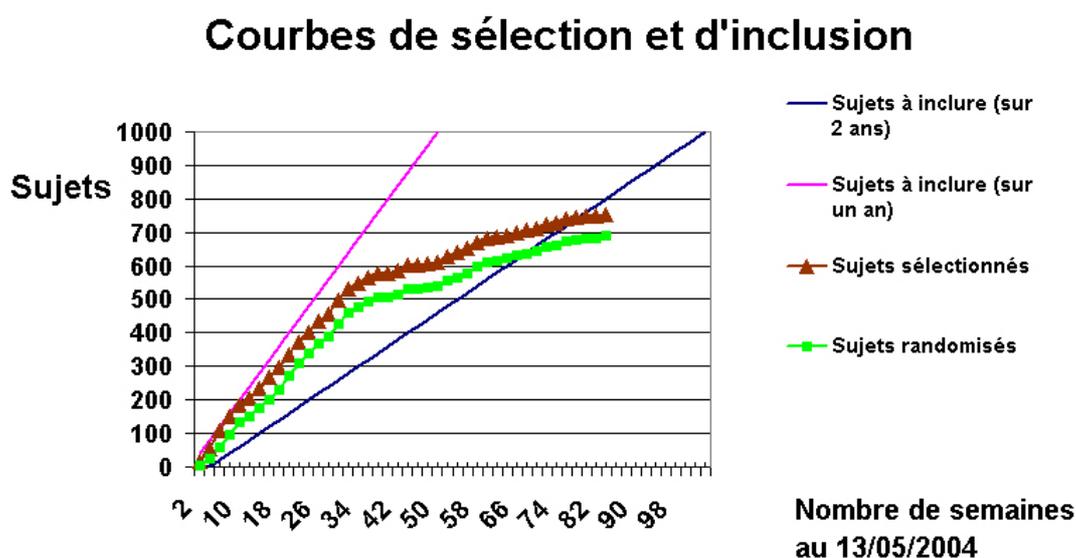
6 Premiers résultats de l'essai Dépiscan

6.1 Analyse des formulaires saisis dans la base de données

6.1.1 Données générales

Au 13 mai 2004, un peu plus de 18 mois après le début de l'essai Dépiscan, une analyse intermédiaire préliminaire a été réalisée conformément aux exigences du protocole. A ce stade de l'essai, 753 sujets avaient été sélectionnés par 81 des 174 médecins généralistes investigateurs. Soit une participation de 46,5 % des médecins généralistes. Une courbe (figure 7), remplie chaque semaine et mise en ligne sur le site Internet de l'étude (www.u444.jussieu.fr/Depiscan), permet le suivi régulier des sélections et des inclusions.

Figure 7 :



Sur les 753 sujets sélectionnés, 689 (91,5%) avaient été randomisés, soit véritablement inclus dans l'essai, 24 (3,2%) avaient finalement refusé de participer, dont 5 randomisés avant leur refus, et 5 (0,7%) avaient été sélectionnés à tort (3 étaient trop jeunes et 2 avaient des antécédents néoplasiques). 2 de ces 5 derniers sujets avaient tout de même été randomisés avant leur sortie d'étude. Enfin 35 sujets (4,6%) avaient accepté l'idée de participer à l'essai

auprès de leur médecin, mais n’avaient pas, au 13 mai 2004, signé leur consentement écrit. Le taux de participation des médecins, ainsi que les sélections et inclusions par centre sont détaillés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Répartition de la participation, des sélections et des inclusions par centre

Centre	Taux de participation des MG*	Nombre sujets sélectionnés	Nombre de sujets randomisés
Avignon	04/17 (24 %)	22	22
Belfort	11/15 (73 %)	132	124
Bordeaux	05/17 (29 %)	24	21
Grenoble	09/19 (47 %)	99	90
Lille	09/18 (50 %)	48	42
Meaux	08/13 (62 %)	56	45
Nancy	04/12 (33 %)	52	51
Paris, Foch, Créteil	19/46 (41 %)	179	159
Tours	12/17 (65 %)	141	135
Total	81/174 (46,5 %)	753	689

* MG = médecin généraliste

Les 81 médecins généralistes participants avaient en moyenne chacun respectivement sélectionné et randomisé 9,3 (1-36) et 8,5 (0-53) sujets. Le descriptif par centre est donné dans le tableau 5.

Tableau 5 : Nombre de sélections et d'inclusions en moyenne par médecin par centre

Centre	Nombre de médecins participants	Nombre moyen de sujets sélectionnés par médecin (min-max)	Nombre moyen de sujets randomisés par médecin (min-max)
Avignon	04	5,5 (1-16)	5,5 (1-16)
Belfort	11	12 (2-56)	11,3 (0-53)
Bordeaux	05	4,8 (2-8)	4,2 (2-7)
Grenoble	09	11 (2-23)	10 (1-22)
Lille	09	5,3 (1-10)	4,6 (0-10)
Meaux	08	7 (1-17)	5,6 (0-13)
Nancy	04	13 (6-22)	12,7 (6-22)
Paris, Foch, Créteil	19	9,4 (3-44)	8,4 (1-39)
Tours	12	11,7 (3-43)	11,2 (3-43)
Total	81	9,3 (1-36)	8,5 (0-53)

Sur les 689 sujets randomisés, 344 avaient été tirés dans le bras contrôle, dont 210 pour lesquels le formulaire d'examen radiologique initial était déjà saisi sur la base, et 345 avaient été tirés dans le bras expérimental, dont 232 pour lesquels le formulaire d'examen radiologique initial était déjà saisi.

6.1.2 Analyse des formulaires d'inclusion

Sur les 689 sujets randomisés, 530 (77%) avaient, au moment de l'analyse, un formulaire d'inclusion rempli dans la base de données. L'analyse de ces formulaires montrait un sex-ratio (H/F) de 2,4 (70,5 % d'hommes) et un âge médian de 57 ans à l'inclusion (47-77 ans).

Les deux bras de l'essai (radio thoracique et scanner) présentaient un profil très proche ce qui confirmait le bon déroulement de la randomisation (tableau 6).

Tableau 6 : Sexe, âge et statut tabagique en fonction du bras de randomisation

	Bras radio (n=259)	Bras scanner (n=268)
Sexe masculin	69,4% (n=179)	71,3% (n=191)
Age médian	57 (50-75)	57 (47-77)
Anciens fumeurs	33,6% (n=87)	31,0% (n=83)
Nb médian de paquets par jour	1 (0,5-2,5)	1.5 (0,5-3)
Nb médian d'années	30 (10-57)	30 (15-50)
Fumeurs Actuels	66,4% (n=172)	69,0% (n=185)
Nb médian de paquets par jour	1 (0,3-30)	1 (0,1-3)
Nb médian d'années	30 (1-59)	30 (1-57)

Les 530 formulaires d'inclusion ont ensuite été analysés de façon globale sans tenir compte du bras de randomisation. Les données concernant les diplômes des sujets inclus et leurs antécédents médicaux sont présentées respectivement dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7 : Diplôme des sujets inclus

Diplôme	% sur 530 (effectif)
Sans aucun diplôme	9,2 % (n=49)
Ecole primaire, certificat d'étude	17,5 % (n=93)
CAP*	20,6 % (n=109)
Niveau troisième	18,3 % (n=97)
Baccalauréat	12,1 % (n=64)
Etudes supérieures	22,3 % (n=118)

* CAP = Certificat d'aptitude professionnelle

Tableau 8 : Antécédents médicaux des sujets inclus

Antécédents médicaux	% sur 530 (effectif)
Asthme	5,7 % (n=30)
BPCO*	18,5 % (n=98)
Attaque cérébrale	2,6 % (n=14)
Angor ou troubles cardiaques	10 % (n=53)
Diabète	7,2 % (n=38)

* BPCO = Broncho-pneumopathie chronique obstructive

14,7 % des sujets (n=78) déclaraient une toux importante ou une perte de poids durant l'année écoulée. 9,4 % (n=50) présentaient des antécédents familiaux de cancer bronchique. Et 7,2 % (n=38) déclaraient avoir été exposés à l'amiante durant leur vie avec des durées d'exposition très variables, allant de quelques heures à plus de 30 ans, mais sans idée précise sur l'importance de cette exposition.

Enfin les personnes incluses dans l'étude avaient déjà eu un scanner thoracique et une radiographie thoracique respectivement dans 8,9 % et 91,7 % des cas (Tableau 9).

Tableau 9 : Antécédents radiologiques chez les sujets inclus

	Date du dernier scanner thoracique	Date de la dernière radiographie thoracique
Moins de 6 mois	1,3 % (n=7)	7,4 % (n=39)
Entre 6 et 18 mois	2,1 % (n=11)	22,8 % (n=121)
Entre 18 mois et 5 ans	3,6 % (n=19)	27,9 % (n=148)
Plus de 5 ans	1,9 % (n=10)	33,6 % (n=178)
Jamais	91,1 % (n=483)	8,3 % (n=44)
Total	100% (n=530)	100% (n=530)

Les trois autoquestionnaires remplis entre les deux visites initiales par les sujets puis saisis par les médecins généralistes dans les formulaires d'inclusion ont également été analysés.

Les sujets inclus rapportaient un début du tabagisme entre 6 et 50 ans (médiane 18 ans). 54,9 % (n=291) avaient un de leurs parents fumeurs, 29,4 % (n=156) avaient un conjoint fumeur et 67,4% (n=357) étaient toujours fumeurs au moment de l'inclusion. Les durées médianes d'exposition au tabac et les quantités moyennes fumées sont détaillées dans le tableau 10. 79,5 % (n=420) pensaient que l'arrêt du tabac réduirait, même modérément, leur risque de développer un cancer bronchique. Parmi les fumeurs, 63,3% (n=225) pensaient arrêter dans les 6 prochains mois et 78% (n=270) avaient déjà fait au moins une tentative d'arrêt.

Tableau 10 : Caractéristiques tabagiques des sujets

Caractéristiques tabagiques	% sur 530 (effectif)
Anciens Fumeurs	32,6 % (n=173)
Nb médian de paquets par jour	1 (0,5-3)
Nb médian d'années	30 (10-57)
Fumeurs Actuels	67,4 % (n=357)
Nb médian de paquets par jour	1 (0,05 – 3)
Nb médian d'années	30 (1 – 59)

En ce qui concerne l'autoquestionnaire de perception du risque, les sujets pensaient le plus souvent « avoir un risque égal voire inférieur de développer un cancer bronchique par rapport aux fumeurs de leur âge et de leur sexe ». Ils pensaient en revanche « avoir un risque supérieur par rapport à l'ensemble des gens du même âge et du même sexe » (tableau 11). Durant le mois écoulé, 23,7 % (n=106) ne s'étaient jamais inquiétés ou rarement de développer un cancer bronchique.

Tableau 11 : Evaluation par les sujets eux-mêmes de leur risque de développer un cancer bronchique

<u>Par rapport aux gens du même âge et du même sexe</u>	
	% sur 530 (effectif)
- Plus faible	7,2 % (n=38)
- Equivalent	30,2 % (n=160)
- Plus important	62,6 % (n=332)
<u>Par rapport aux fumeurs de même âge et de même sexe</u>	
	% sur 530 (effectif)
- Plus faible	20,4 % (n=108)
- Equivalent	67,4 % (n=357)
- Plus important	12,2 % (n=65)

Enfin pour l'autoquestionnaire de bien-être général (questionnaire SF-12), les sujets estimaient être en bonne ou excellente santé dans 76,8 % des cas (n=407). Mais les réponses à une autre question montraient que 24,7 % (n=131) se sentaient très limités au cours d'un effort physique modéré. Enfin ils regrettaient d'avoir dû faire moins de choses qu'ils l'auraient souhaité ces quatre dernières semaines suite à leur état physique ou émotionnel, respectivement dans 26,4 % (n=140) et 37,9 % (n=201).

6.1.3 Analyse des premiers formulaires de radiologie

Au 13 mai 2004, sur les 210 premiers formulaires de radiographies thoraciques initiales et les 232 scanners initiaux saisis dans la base de données, respectivement 55,2 % (n=116) et 2,6 % (n=6) ne présentaient aucune anomalie. Le détail des nodules dépistés est donné dans le tableau 12.

Tableau 12 : Nodules dépistés à l'examen radiologique initial

	Radio initiale n=210	Scanner initial n=232
Au moins 1 nodule non calcifié (NC) :	7,1% (n=15)	49,1% (n=114)
Plus gros nodule NC <5 mm :	1,9% (n=4)	21,1% (n=49)
Plus gros nodule NC entre 5-10 mm :	2,9% (n=6)	17,2% (n=40)
Au moins 1 nodule NC ≥10 mm :	2,4% (n=5)	10,8% (n=25)

Les autres anomalies thoraciques dépistées lors de cet examen radiologique initial sont détaillées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Anomalies thoraciques dépistées à l'examen radiologique initial

Anomalies thoraciques	Radio initiale n=210	Scanner initial n=232
Emphysème	16,7 % (n=34)	53,3 % (n=121)
Emphysème sévère	1,9 % (n=4)	5,6 % (n=13)
Dilatation des bronches	0,9 % (n=2)	20,7 % (n=48)
Ganglions non calcifiés	1,9 % (n=4)	31,5 % (n=73)
Anomalie médiastinale	3,3 % (n=7)	4,3 % (n=10)
Anomalie endobronchique	0 %	3,5 % (n=8)

6.2 Analyse du parcours des sujets inclus

Cette analyse a été faite à partir du fichier Excel rempli régulièrement par les attachés de recherche clinique de l'essai concernant le suivi des sujets. Ce fichier est complété à l'aide de différentes sources d'information : les formulaires enregistrés ou mis en attente dans la base de données et les données récupérées lors d'échange avec les investigateurs ou lors des visites de monitoring.

6.2.1 Délais entre la sélection, l'inclusion et le premier examen radiologique

Pour les sujets ayant eu une visite de sélection et une visite d'inclusion (n=549), le délai médian entre ces deux visites était de 0,2 mois (0-13,6). Les délais médians entre la sélection ou l'inclusion et le premier examen radiologique (n=492 et 433 sujets) étaient respectivement de 1,1 mois (0-14,6) et 0,7 mois (0-14). Dans les différents centres, ces médianes variaient de 0,1 à 0,7 mois pour la durée entre la visite de sélection et la visite d'inclusion et respectivement de 0,5 à 1,8 mois et de 0,3 à 1,4 mois pour les durées entre les visites de sélection et d'inclusion et le premier examen radiologique.

Ces durées sont détaillées par bras de randomisation dans le tableau 14. Il n'a pas été tenu compte des sujets pour lesquels les dates des visites (inclusion, premier examen radiologique) n'étaient pas renseignées.

Tableau 14 : Délais médians entre les visites de sélection, d'inclusion et le premier examen radiologique en fonction du bras de randomisation

Délai entre	Sélection et inclusion (mois)	Sélection et premier examen radiologique (mois)	Inclusion et premier examen radiologique (mois)
Bras radio	0,2 (0-13,6) (n=267)	1 (0-14,6) (n=236)	0,5 (0-14,1) (n=207)
Bras scanner (n=328)	0,2 (0-12) (n=278)	1,2 (0-13,1) (n=256)	0,8 (0-10,1) (n=226)
Total	0,2 (0-13,6) (n=545)*	1,1 (0-14,6) (n=492)	0,7 (0-14) (n=433)

* 4 sujets avaient eu en plus de ces 545 sujets un formulaire d'inclusion rempli alors qu'ils n'avaient pas encore été randomisés.

Plus des trois quarts des sujets (78,5%) avaient eu leur visite d'inclusion dans le mois qui avait suivi la visite de sélection. Enfin 45,5% et 64,7% avaient eu leur examen radiologique initial dans le mois qui avait suivi respectivement la visite de sélection et la visite d'inclusion (tableau 15).

Tableau 15 : Délais entre sélection, inclusion et premier examen radiologique

Délai entre	Sélection et inclusion (mois)	Sélection et premier examen radiologique (mois)	Inclusion et premier examen radiologique (mois)
De 0 à 1 mois	78,5% (n=431)	45,5% (n=224)	64,7% (n=280)
De 1 à 3 mois	13,3% (n=73)	37,6% (n=185)	25,9% (n=112)
De 3 à 6 mois	5,6% (n=31)	11,8% (n=58)	6,5% (n=28)
De 6 à 12 mois	2,2% (n=12)	4,3% (n=21)	2,5% (n=11)
Plus de 1 an	0,4% (n=2)	0,8% (n=4)	0,4% (n=2)
Total	100% (n=549)	100% (n=492)	100% (n=433)

6.2.2 Contamination du bras scanner par le bras contrôle lors de l'examen initial

Au 13 mai 2004, 6 sujets du bras radio thoracique sur 234 avaient eu un scanner en premier examen de dépistage soit un taux de contamination de 2,6%. Ce chiffre est inférieur au taux de contamination initialement envisagé pour le grand essai (20% sur 5 ans), mais il est difficile de savoir s'il restera constant dans le temps ou non au cours de l'essai.

6.2.3 Respect du second examen radiologique

Le respect du second examen radiologique a également été analysé. Sa date théorique a été calculée pour chaque sujet à partir de la date et du résultat de l'examen initial en fonction des arbres de décision précisés dans le protocole de l'essai (annexes 4 et 5). Ce second examen a été considéré avec une « observance stricte » si le sujet avait eu le bon examen radiologique (radio thoracique ou scanner) dans un intervalle de +/- 1 mois par rapport à sa date théorique.

L'analyse a porté sur les 154 et 139 sujets des bras scanner et radio qui avaient eu ou qui aurait dû avoir ce second examen radiologique au 13 mai 2004. Respectivement pour 55,2% (n=85) et 72,7% (n=101) de ces sujets, une « observance stricte » avait été respectée. L'« observance acceptable », définie comme +/-3 mois par rapport à la date théorique, était respectivement de 74% (n=111) et 81,3% (n=113), soit 76,5% pour l'ensemble des deux bras de randomisation, proche de l'observance de 80% souhaité lors du vaste essai. Les résultats sont détaillés dans les tableaux 16 et 17 par bras de randomisation.

Tableau 16 : Respect du type et du délai du second examen radiologique de contrôle ou de suivi, bras scanner.

Examen de suivi	Résultat du scanner initial				Total
	Absence de nodule	Nodule < 5 mm	Nodule entre 5 et 10 mm	Nodule \geq 10 mm	
Observance stricte	69,2% (n=45)	55,6% (n=15)	42,5% (n=17)	36,3% (n=8)	55,2% (n=85)
Fait entre 1 et 3 mois après	12,3% (n=8)	11,1% (n=3)	27,5% (n=11)	27,3% (n=6)	18,2% (n=28)
Fait plus de 3 mois après	0% (n=0)	0% (n=0)	17,5% (n=7)	9,1% (n=2)	5,8% (n=9)
Fait entre 1 et 3 mois avant	0% (n=0)	0% (n=0)	2,5% (n=1)	0% (n=0)	0,6% (n=1)
Fait plus de 3 mois avant	7,7% (n=5)	14,8% (n=4)	0% (n=0)	0% (n=0)	5,9% (n=9)
Non fait, entre 1 et 3 mois de retard	7,7% (n=5)	14,8% (n=4)	5% (n=2)	4,6% (n=1)	7,8% (n=12)
Non fait, plus de 3 mois de retard	3,1% (n=2)	3,7% (n=1)	5% (n=2)	22,7% (n=5)	6,5% (n=10)
Total	100% (n=65)	100% (n=27)	100% (n=40)	100% (n=22)	100% (n=154)

Tableau 17 : Respect du type et du délai second examen radiologique de contrôle ou de suivi, bras radio.

Examen de suivi	Résultat de la radio initiale				Total
	Absence de nodule	Nodule < 5 mm	Nodule entre 5 et 10 mm	Nodule ≥ 10 mm	
Observance stricte	72,7% (n=88)	71,4% (n=5)	50% (n=2)	85,7% (n=6)	72,7% (n=101)
Fait entre 1 et 3 mois après	8,3% (n=10)	% (n=0)	50% (n=2)	0% (n=0)	8,6% (n=12)
Fait plus de 3 mois après	1,6% (n=2)	0% (n=0)	% (n=0)	14,3% (n=1)	2,2% (n=3)
Fait plus de 3 mois avant	1,6% (n=2)	0% (n=0)	% (n=0)	0% (n=0)	1,4% (n=2)
Non fait, entre 1 et 3 mois de retard	4,3% (n=5)	0% (n=0)	% (n=0)	0% (n=0)	3,6% (n=5)
Non fait, plus de 3 mois de retard	3,3% (n=4)	28,6% (n=2)	% (n=0)	0% (n=0)	4,3% (n=6)
Contamination	8,2% (n=10)	0% (n=0)	% (n=0)	0% (n=0)	7,2% (n=10)
Total	100% (n=121)	100% (n=7)	100% (n=4)	100% (n=7)	100% (n=139)

6.3 Diagnostic de cancer bronchique

Au 13 mai 2004, 11 cancers bronchiques avaient été diagnostiqués chez les sujets inclus dans l'essai. 7 l'avaient été dans le bras scanner, dont 1 avant le premier examen radiologique et 4 dans le bras radio, dont 3 avant le premier examen radiologique. L'histologie, la classification TNM et le stade sont détaillés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Cancers bronchiques diagnostiqués dans l'essai (en date du 13 mai 2004)

Dépistage par Radio	Dépistage par Scanner
Diagnostiqué entre l'inclusion et le premier examen radiologique	Diagnostiqué entre l'inclusion et le premier examen radiologique
<ul style="list-style-type: none"> - 1 Carcinome épidermoïde T2N2M1 stade IV - 1 Carcinome épidermoïde - 1 Adénocarcinome pT3pN2M1 stade IV 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 Non précisé pour le moment
Diagnostiqué après le premier examen radiologique	Diagnostiqué après le premier examen radiologique
<ul style="list-style-type: none"> - 1 Adénocarcinome T2N0M0 stade Ib 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 Carcinome épidermoïde T0N0M0 stade Ia - 2 Adénocarcinomes T2N0M0 stade Ib - 1 Adénocarcinome pT2pN2 stade IIIa - 1 Adénocarcinome T4N0M0 stade IIIb - 1 Carcinome à grandes cellules T2N1M1 stade IV

6.4 Événements indésirables graves

Au 13 mai 2004, 15 événements indésirables graves avaient été déclarés au promoteur et l'un d'entre eux avait été reconnu imputable à l'essai par le Comité d'experts du pôle Recherche BioMédicale (CRBM) de l'INSERM. Il avait été déclaré à l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire pour les Produits de Santé (AFSSaPS) le 24 octobre 2003, sans demande de modification du protocole. Il s'agissait d'un homme de 72 ans inclus le 3 juillet 2003 dans le bras témoin "radiographie thoracique standard" (sujet HIL MAU, 060180042C) et dont le traitement anticoagulant par anti-vitamine K avait été arrêté par le médecin investigateur, avec un relais par héparine de bas poids moléculaire, pour permettre la réalisation d'une fibroscopie après découverte d'un nodule hautement suspect de malignité. Le 14 septembre 2003, le sujet avait eu un accident vasculaire cérébral avec de très importantes séquelles (notification du 15 septembre 2003 par l'investigateur au promoteur) conduisant récemment au décès. L'AFSSaPS n'a pas donné suite à cette notification à ce jour.

6.5 Evaluation médico-économique

Une première évaluation médico-économique de l'essai Depiscan a été réalisée le 19 mai 2004 en collaboration avec l'unité INSERM U379 de Marseille en vue de la préparation du vaste essai GrandDépiscan. Ce travail, remis au Président du Conseil Scientifique et au Médecin Conseil National de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) le 25 mai dernier, est présenté ci-dessous.

7 Discussion

Bien qu'il soit nécessaire d'attendre la fin de l'étude avant de tirer des conclusions définitives sur la phase de faisabilité, les résultats préliminaires présentés dans notre travail permettent de répondre aux principales interrogations préalables au démarrage du vaste essai GrandDépiscan.

Ils ont premièrement permis de démontrer l'implication forte des médecins généralistes (MG), qui avec un taux de participation de 46,5% (81/174 MG inscrits), et 8,5 sujets inclus en moyenne par MG, ont pu assurer près de 70% du recrutement en 18 mois (753 sujets sélectionnés et 689 inclus sur les 1 000 attendus). Ces résultats sont comparables, voire supérieurs, à ceux retrouvés dans la littérature (130-132). Près de 30% du recrutement restait toutefois encore à effectuer, ce qui suggère qu'un réseau de MG pourrait être insuffisant pour le recrutement de l'intégralité des 40 000 sujets nécessaires pour GrandDépiscan. Plusieurs pistes pourraient être explorées. Des médecins d'autres spécialités médicales, comme les médecins du travail, les tabacologues ou encore les pneumologues pourraient participer aux inclusions en complément des médecins généralistes. Ils pourraient soit inclure et suivre intégralement des sujets, soit proposer de les référer vers des médecins généralistes participants. Afin de valider un de ces nouveaux modes de recrutement possibles, la fin des inclusions de l'essai Dépiscan se fera d'ailleurs avec l'aide de médecins du travail (amendement au CCPPRB du 04 mai 2004). Il sera également utile de bien connaître le profil des médecins « recruteurs » les plus actifs lors de cette phase pilote, afin de les sélectionner en priorité pour la réalisation du vaste essai. Un travail sur ce thème est actuellement effectué par le Dr Patricia Lefébure, médecin généraliste investigateur dans l'essai Dépiscan. Les études faites jusque-là ont montré que les facteurs les plus souvent associés à un recrutement important étaient la présence au cabinet du médecin d'une infirmière (133, 134), le fait pour le

médecin d'exercer en zone rurale (135), l'appartenance à un groupe de recherche ou à une association de médecins (131) et enfin la visite sur place d'un membre de l'équipe de coordination durant l'essai (130). Afin de répondre à ce dernier point et d'être plus proche des investigateurs, il a été ainsi décidé par le comité Directeur de l'essai, que le monitoring de GrandDépiscan serait basé sur une organisation régionale. La formation initiale des médecins investigateurs, qui ne seront pas tous habitués à la recherche clinique, sera également un point primordial. Elle devra être organisée, autour de chaque centre hospitalier, avec une première réunion d'information pour l'ensemble des investigateurs (libéraux et hospitaliers), suivie d'une visite de mise en place individuelle.

Les radiologues, avec 576 formulaires d'examens radiologiques remplis dans la base de données au 13 mai 2004 (442 à M0, 50 entre M0 et M1 et 84 à M1) ont également démontré toute leur implication dans l'essai. Des circuits particuliers d'examen ont été mis en place dans les différents centres pour que les sujets inclus puissent avoir leurs radios ou leurs scanners dans les meilleurs délais (0,5 et 0,8 mois en moyenne entre l'inclusion et le premier examen radiologique respectivement pour les bras radio et scanner) et peu de « contaminations » du bras scanner par le bras radio ont été constatées (n=6, soit 2,5% des sujets du bras radio lors de l'examen initial et n=10 (7,2%) lors du deuxième examen). Toutefois vu le nombre d'examens radiologiques qui seront effectués lors de GrandDépiscan (40 000 à M0, dont 20 000 scanners), le taux important de scanners présentant au moins un nodule non calcifié (49,1% dans l'essai Dépiscan) générant des examens de contrôle ou de suivi et le temps nécessaire pour la lecture d'un scanner, une nouvelle organisation devra être mise en place pour le vaste essai, afin d'éviter l'engorgement des services de radiologie des hôpitaux participants. Une solution avec un dépistage mobile grâce à des camions équipés de scanners hélicoïdaux multi-barrettes ou de radio-thoraciques est ainsi proposée. Les images radiologiques numérisées seraient envoyées par ADSL à une société chargée, grâce à une

équipe de radiologues engagés spécifiquement pour cette tâche, de la double lecture et de l'envoi des comptes-rendus au médecin investigateur dans un délai prédéfini. Une troisième lecture sera réalisée en cas de désaccord par l'un des radiologues référents de l'essai.

L'utilisation d'un cahier d'observation électronique (eCRF) n'a pas présenté de difficulté majeure pour les utilisateurs. Ce cahier, mis en place grâce à la collaboration avec l'université Cornell de New York, permet, pour chaque nouveau sujet inclus, la création d'un dossier directement en ligne, la randomisation et le remplissage des différents formulaires. Ce type de cahier d'observation, de plus en plus utilisé en recherche clinique (136-139), présenterait aussi de nombreux avantages dans le vaste essai. Il permettrait d'une part une réduction importante des coûts, une amélioration de la vitesse des inclusions et une plus grande facilité des échanges entre investigateurs, promoteur, attachés de recherche cliniques et centre de coordination de l'essai (140). Il assurerait d'autre part une meilleure qualité des données transmises par les investigateurs grâce à des fichiers d'aide intégrés et interrogeables directement lors du remplissage, une vérification instantanée et un refus par le logiciel des données aberrantes. Les problèmes de conservation des données seraient diminués voire éliminés pour l'investigateur (141, 142). Enfin un eCRF permettrait un meilleur suivi par les ARC avec une gestion moins lourde et plus efficace de l'essai (143). Toutefois certaines améliorations de ce logiciel seront nécessaires pour GrandDépiscan et une étude est actuellement en cours pour recenser les problèmes rencontrés et les souhaits des utilisateurs.

Les aspects médico-économiques relatifs à la faisabilité d'un tel essai sont particulièrement importants à analyser dans le cadre d'un éventuel dépistage de masse ultérieur. Or un certain nombre d'arguments économiques plaident en faveur de la mise en place de l'essai GrandDépiscan. S'il est impossible de dire avec précision à l'heure actuelle le nombre d'examen radiologiques « sauvages » à visée de dépistage réalisés en France chez les grands fumeurs, actuels ou anciens, on constate que l'information médicale véhiculée par les

médias est de plus en plus importante, et pourrait créer une demande de dépistage par scanner, alors même qu'aucun examen de dépistage du cancer bronchique n'est encore validé. Cette pratique, devenue courante au Japon, apparaît de plus en plus en Europe, où l'on constate par exemple pour l'une des plus grandes cliniques privées espagnoles, à Pampelune, une proposition de dépistage du cancer bronchique par scanner et biologie moléculaire pour 1 040 euros (<http://www.unav.es/un/clinica/html/lineas/lin4.html>). Dans ce contexte, la mise en place d'un essai randomisé est le seul moyen de connaître avec un haut niveau de preuve les retombées médico-économiques de ce type de dépistage. La première évaluation, faite à partir des données de l'essai Dépiscan et présentée dans ce travail, permet d'avoir une estimation des coûts qui pourraient être engendrés. Le système de soins pourrait avoir des surcoûts de plus de 12 000 € par cancer supplémentaire dépisté par scanner hélicoïdal par rapport à la radio thoracique. Et un programme de dépistage tel que celui proposé dans GrandDépiscan aurait des surcoûts pour l'assurance maladie de l'ordre de 6 millions d'euros la première année et de 3,3 millions d'euros les années suivantes. Ces chiffres sont à comparer aux 2,5 millions de fumeurs de 50 à 75 ans (144, 145), auxquels il faudrait ajouter les ex-fumeurs, qui pourraient avoir recours à un dépistage « sauvage » par scanner si cette pratique se généralisait et dont le coût unitaire pour l'assurance maladie serait de 145,72 euros. Ces premiers résultats sont toutefois à prendre avec réserve et présentent certaines limites. Premièrement les données utilisées pour cette analyse sont encore partielles et ont dû être complétées par des données issues de la littérature (96, 97) afin d'estimer de façon plus précise le nombre d'exams faits, notamment après la première année de suivi. Ce type de campagne de dépistage s'étalant sur plusieurs années demande un recul plus important que celui que l'on peut avoir à l'heure actuelle. Ce modèle demande également à être affiné en tenant compte des coûts engendrés par le traitement des cancers dépistés. Il apparaît

cependant hautement probable que les surcoûts générés par l'essai GranDépiscan seront très inférieurs à ceux induits par les pratiques de dépistage « sauvages ».

8 Conclusion

Nous pensons que les premiers résultats de la phase de faisabilité Dépiscan permettent d'envisager la réalisation de l'essai GranDépiscan, essai d'évaluation de l'impact d'une stratégie de dépistage du cancer bronchique par le scanner hélicoïdal à faible dose. En effet, cette première phase d'étude a permis de valider à la fois l'organisation prévue fondée sur une relation forte ville-hôpital, permettant le recrutement de la grande majorité des sujets de l'essai en moins de deux ans, le suivi correct du protocole et des arbres diagnostiques proposés en début d'essai et garantissant la sécurité des sujets inclus. Dépiscan a également permis de discerner certaines difficultés à corriger avant le démarrage du vaste essai qui prévoit d'inclure 40 000 sujets en deux ans et de les suivre pendant 10 ans.

En ce qui concerne l'organisation de cette phase de faisabilité, l'inclusion, la randomisation et le suivi des sujets étaient confiés aux médecins généralistes libéraux avec une prise en charge hospitalière en cas de détection de nodule pulmonaire non calcifié supérieur à 10 mm ou augmentant de taille. Bien qu'ils aient démontré toute leur implication dans le projet, le rythme des inclusions est apparu comme un facteur limitant du système et démontre la nécessité de ne pas laisser aux médecins généralistes seuls l'ensemble de cette charge ou alors de prévoir de l'ordre de 30% d'investigateurs supplémentaires. Afin de nous permettre de valider une nouvelle orientation à la suite de nos recommandations, des médecins du travail volontaires assureront également le recrutement et le suivi des sujets durant les six derniers mois d'inclusion dans l'essai Dépiscan.

Cette première étude Dépiscan a également permis de constater une bonne observance, l'acceptation du programme par les sujets inclus et les investigateurs et un faible taux de « contamination » du bras scanner par le bras radio. La validation du protocole apportée par ces résultats reste toutefois à finaliser avec une analyse plus complète du suivi à un et à deux ans.

Enfin, cette phase valide et affine les arbres de prise en charge des anomalies détectées lors du premier examen de dépistage (M0). Elle révèle le taux très élevé de nodules détectés au scanner (près de la moitié des sujets inclus lors du scanner initial), très supérieurs aux taux trouvés dans les études japonaises, italienne ou ELCAP, mais voisine de celui retrouvé dans le New Mayo Lung Project et dans l'étude allemande. Le nombre très important de faux positifs imposera d'une part un monitoring très serré de l'essai pour éviter des recours intempestifs à des explorations invasives risquées et coûteuses, et d'autre part la mise en place d'équipes de radiologie entièrement dédiées à l'essai, mobiles et travaillant en temps réel en concertation avec les centres hospitaliers référents et les médecins investigateurs.

Au total, face à une pathologie très fréquente en France de pronostic très lourd peu modifié par l'avènement de nouveaux traitements, il semble qu'une évaluation rigoureuse dans le cadre d'un essai randomisé à grande échelle soit réalisable en France. Un tel essai impliquera les secteurs publics et privés de la médecine, les milieux académiques de la recherche et de la santé publique et l'ensemble des sociétés savantes concernées. Une compétition scientifique très vive, sur ce thème, existe dans le monde puisque les Etats-Unis ont déjà inclus 50 000 sujets depuis 2003 et que les Pays-Bas et le Danemark vont démarrer en 2004 un projet de faisabilité. La phase de faisabilité se termine en France et ouvre la voie à une expérimentation de grande envergure.

9 Bibliographie

1. Abenhaim L. Rapport de la Commission d'orientation sur le cancer. In: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/brp/notices/034000017.shtml>; 2003.
2. Hill C, Benhamou E, Doyon F, Flamant R. Evolutin de la mortalité par cancer en France entre 1950 et 1985. In: INSERM LE, editor.; 1989.
3. Revzani A, Mollie A, Doyon F, Sancho-Garnier H. Atlas de la mortalité en France période 1986-1993. In: INSERM LE, editor.; 1997.
4. Le cancer en France: Incidence et mortalité. Situation en 1995. Evolution entre 1975 et 1995. In: Française LD, editor.: Le ministère de l'Emploi et de la Solidarité avec la collaboration des registres français des cancers.; 1998.
5. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
6. Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. In: Institut de Veille Sanitaire; 2003.
7. Milleron B, Mangiapan G, Terrioux PH, Rosencher L, Guigay J, Mayaud C. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Thorax* 1997;52(4):398.
8. Parkin D, Pisani P. Screening for Lung Cancer. In: Millrer A, editor. *Advances in cancer screening*; Kluwer academic publishers; 1996.
9. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, Gatta G, Hakulinen A, Micheli M, et al. Survival of cancer Patients in Europe: the EURO CARE-2 Study. In: Publication IS, editor.; 1999.
10. Patz EF, Jr., Rossi S, Harpole DH, Jr., Herndon JE, Goodman PC. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Chest* 2000;117(6):1568-71.
11. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H, Nakayama H. Implications of staging in lung cancer. *Chest* 1997;112(4 Suppl):242S-248S.
12. Lopez-Encuentra A, Duque-Medina JL, Rami-Porta R, de la Camara AG, Ferrando P. Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic stage I non-small cell lung cancer? A multicenter study of 1,020 patients. *Chest* 2002;121(5):1515-20.
13. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111(6):1710-7.
14. Chinaud A, Slota L, Souques M, Asselain B, Blanchon B, Dubois G, et al. Survie à 5 ans des cancers incidents en Ile-de-France. Cohorte 1994-1999. In: PETRI, editor.
15. Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). Early lung cancer detection: Introduction. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(4):545-9.
16. Melamed M, Flehinger B, Miller D, Osborne R, Zaman M, McGinnis C, et al. Preliminary report of the lung cancer detection program in New York. *Cancer* 1977;39(2):369-82.
17. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86(1):44-53.
18. Tockman MS, Gupta PK, Myers JD, Frost JK, Baylin SB, Gold EB, et al. 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(11):1685-93.
19. Frost JK, Ball WC, Jr., Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(4):549-54.
20. Eddy DM. Finding cancer in asymptomatic people. Estimating the benefits, costs and risks. *Cancer* 1983;51(12 Suppl):2440-5.
21. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(4):555-60.

22. Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening. *Chest* 1992;101(4):1013-8.
23. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer* 1993;72(5):1573-80.
24. Fontana t, Sanderson DR, Woolner LB, Miller WE, Bernatz PE, Payne WS, et al. The Mayo Lung Project for early detection and localization of bronchogenic carcinoma: a status report. *Chest* 1975;67(5):511-22.
25. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(4):561-5.
26. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, et al. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991;67(4 Suppl):1155-64.
27. Kubik A, Polak J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986;57(12):2427-37.
28. Kubik A, Parkin DM, 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 randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990;45(1):26-33.
29. Eddy DM. Screening for lung cancer. *Ann Intern Med* 1989;111(3):232-7.
30. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000;21(6 Suppl):273S-309S.
31. Blanchon T, Lukasiewicz-Hajage E, Lemarie E, Milleron B, Brechot JM, Flahault A. Dépiscan, un projet pilote pour évaluer le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par le scanner hélicoïdal à faible dose. *Rev Mal Respir* 2002;19(6):701-5.
32. Kreyberg L, Liebow A, Uehlinger E. Types histologiques des tumeurs du poumon. In: Santé OMDI, editor.; 1981.
33. Blanchon B, Berkou N, Charvier M, Dupont-Zacot E, Parmentier M. Prise en charge des cancers bronchiques en Iles-de-France. *Rev Mal Respir* 2000;17:839-846.
34. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Benichou-Flurin M, et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. *Rev Mal Respir* 2002;19(6):727-34.
35. Jeanfaivre T, Vielle B, Troussier J, Monéger P, Thuilier R, Thomas B, et al. Evolution des caractéristiques démographiques et histologiques des cancers bronchiques. 1er congrès pneumologique de langue française 1996.
36. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997;26(1):14-23.
37. Battey JF, Brown PH, Gritz ER, Hong WK, Johnson BE, Karp DD, et al. Primary and Secondary Prevention of Lung Cancer: an International Association for the Study of Lung Cancer workshop. *Lung Cancer* 1995;12(1-2):91-103.
38. Matos E, Vilensky M, Boffetta P, Kogevinas M. Lung cancer and smoking: a case-control study in Buenos Aires, Argentina. *Lung Cancer* 1998;21(3):155-63.
39. Siemiatycki J, Krewski D, Franco E, Kaiserman M. Associations between cigarette smoking and each of 21 types of cancer: a multi-site case-control study. *Int J Epidemiol* 1995;24(3):504-14.
40. Bovenzi M, Stanta G, Antiga G, Peruzzo P, Cavallieri F. Occupational exposure and lung cancer risk in a coastal area of northeastern Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65(1):35-41.
41. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91(6):876-87.
42. 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(6):1169-75.
43. Hill C. Pour en finir avec les paquets-années comme expression de la consommation tabagique. *Rev Mal Respir* 1992;9(6):573-4.
44. Enquête sur la prévalence du tabagisme en décembre 2003. In: INPES, editor.; 2004.
45. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(6):457-64.

46. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Bmj* 1994;309(6959):901-11.
47. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Bmj* 2000;321(7257):323-9.
48. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Bmj* 1997;315(7114):980-8.
49. National Cancer Institute. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: the report of the California Environmental Protection Agency. In: Bethesda MUSDoHaHS, National institutes of Health, National cancer Institute, NIH Pub. N°. 99- 4645, editor.; 1999.
50. U.S. Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. In: 3605 NPN-, editor.; 1993 Monograph 4.
51. Dockery DW, Trichopoulos D. Risk of lung cancer from environmental exposures to tobacco smoke. *Cancer Causes Control* 1997;8(3):333-45.
52. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;27(1):3-18.
53. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66(6):1191-308.
54. Morabia A, Markowitz S, Garibaldi K, Wynder EL. Lung cancer and occupation: results of a multicentre case-control study. *Br J Ind Med* 1992;49(10):721-7.
55. Chatzis C, Danaka G, Linos A, Kales SN, Christiani DC. Lung cancer and occupational risk factors in Greece. *J Occup Environ Med* 1999;41(1):29-35.
56. Jockel KH, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Jahn I, Pohlabein H. [Occupationally-induced lung cancer--a quantitative evaluation for the North Germany area]. *Gesundheitswesen* 1997;59(4):275-8.
57. Albin M, Magnani C, Krstev S, Rapiti E, Shefer I. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 2:289-98.
58. Jarvholm B, Larsson S, Hagberg S, Olling S, Ryd W, Toren K. Quantitative importance of asbestos as a cause of lung cancer in a Swedish industrial city: a case-referent study. *Eur Respir J* 1993;6(9):1271-5.
59. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers* 1968;34.
60. Schabas R, Blight C, Coldman A, Harrison M, Kotalik J, Mai V, et al. Dépistage de masse du cancer au Canada: Priorités stratégiques: Stratégie canadienne de lutte contre le cancer; 2002.
61. Franco EL, Duarte-Franco E, Rohan TE. Evidence-based policy recommendations on cancer screening and prevention. *Cancer Detect Prev* 2002;26(5):350-61.
62. Prorok PC, Hankey BF, Bundy BN. Concepts and problems in the evaluation of screening programs. *J Chronic Dis* 1981;34(4):159-71.
63. Hulka BS. Cancer screening. Degrees of proof and practical application. *Cancer* 1988;62(8 Suppl):1776-80.
64. Morrisson A. Screening in chronic disease: 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1992.
65. Miller A. Cancer screening. In: De Vita V, Rosenberg S, Cancer E, editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology*: Philadelphia: Lippincott; 1993. p. 564-573.
66. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Chest X-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. *Chest* 1995;107(6 Suppl):270S-279S.
67. Strauss GM. Measuring effectiveness of lung cancer screening: from consensus to controversy and back. *Chest* 1997;112(4 Suppl):216S-228S.
68. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest* 1997;111(3):754-68.
69. Etzioni RD, Connor RJ, Porok PC, Self SG. Design and analysis of cancer screening trials. *Stat Methods Med Res* 1995;4(1):3-17.
70. Moro-Sibilot D, Milleron B. Dépistage des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir* 2002;19(6):707-15.
71. Savoy J, Piller M. Screening pour cancer pulmonaire: Contra. *Forum Med Suisse* 2003;28:661-664.
72. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355(9198):129-34.
73. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358(9290):1340-2.

74. McFarlane MJ, Feinstein AR, Wells CK. Clinical features of lung cancers discovered as a postmortem "surprise". *Chest* 1986;90(4):520-3.
75. Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Kuroishi T, Ikeda S, Naruke T. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. Comparison between screen-detected and symptom-detected cases. The Japanese Lung Cancer Screening Research Group. *Cancer* 1992;69(3):685-92.
76. Patz EF, Jr., Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343(22):1627-33.
77. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003;58(9):784-9.
78. Manser R, Irving L, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell DA. Screening for lung cancer (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004;2.
79. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140(9):740-53.
80. Lung cancer screening: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140(9):738-9.
81. Sutedja G. New techniques for early detection of lung cancer. *Eur Respir J Suppl* 2003;39:57s-66s.
82. Lemarie E, Blanchon T. Cancer bronchique: du diagnostic précoce au dépistage. *Rev Prat Med Générale* 2004;645(18):375-378.
83. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. *Radiology* 1993;187(2):513-20.
84. Sone S, Takashima S, Takizawa M, Hanamura K, Asakura K, Honda T, et al. Lung cancer mass screening trial with a traveling spiral computed tomography scanner in a van. Result of initial screening. *Lung Cancer* 1997;18(supplement 1):214.
85. Sone S, Li F, Yang ZG, Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. Characteristics of small lung cancers invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br J Radiol* 2000;73(866):137-45.
86. Schoepf UJ, Becker CR, Obuchowski NA, Rust GF, Ohnesorge BM, Kohl G, et al. Multi-slice computed tomography as a screening tool for colon cancer, lung cancer and coronary artery disease. *Eur Radiol* 2001;11(10):1975-85.
87. Rusinek H, Naidich DP, McGuinness G, Leitman BS, McCauley DI, Krinsky GA, et al. Pulmonary nodule detection: low-dose versus conventional CT. *Radiology* 1998;209(1):243-9.
88. Diederich S, Lenzen H, Windmann R, Puskas Z, Yelbuz TM, Henneken S, et al. Pulmonary nodules: experimental and clinical studies at low-dose CT. *Radiology* 1999;213(1):289-98.
89. Laurent F, Remy J. Stratégie de prise en charge des nodules pulmonaires. *Rev Mal Respir* 2002;19(6):718-25.
90. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351(9111):1242-5.
91. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84(1):25-32.
92. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996;201(3):798-802.
93. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002;20(4):911-20.
94. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002;122(1):15-20.
95. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003;362(9384):593-7.
96. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354(9173):99-105.
97. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001;92(1):153-9.

98. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(4):508-13.
99. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226(3):756-61.
100. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002;222(3):773-81.
101. Diederich S, Thomas M, Semik M, Lenzen H, Roos N, Weber A, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers. *Eur Radiol* 2004;14(4):691-702.
102. Diederich S, Wormanns D, Heindel W. Lung cancer screening with low-dose CT. *Eur J Radiol* 2003;45(1):2-7.
103. Rhoads CS, Elmore JG, Fletcher S. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342(26):2002; author reply 2002-3.
104. 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. *Brj* 1996;312(7026):273-6.
105. 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(16):1089-96.
106. Black WC, Nease RF, Jr., Tosteson AN. Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(10):720-31.
107. Weinstein ND. What does it mean to understand a risk? Evaluating risk comprehension. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1999(25):15-20.
108. Ostroff JS, Buckshee N, Mancuso CA, Yankelevitz DF, Henschke CI. Smoking cessation following CT screening for early detection of lung cancer. *Prev Med* 2001;33(6):613-21.
109. Cox LS, Clark MM, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Change in smoking status after spiral chest computed tomography scan screening. *Cancer* 2003;98(11):2495-501.
110. Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, Valliere WA, Cruser K, Pepper S, et al. Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychol* 1992;11(5):331-4.
111. Fiore M, Bailey W, Cohen S. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline: Rockville, MD:US Department of Health and Human Services, public health Service; 2000.
112. Clark MM, Cox LS, Jett JR, Patten CA, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Effectiveness of smoking cessation self-help materials in a lung cancer screening population. *Lung Cancer* 2004;44(1):13-21.
113. Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995;107(2):430-2.
114. Giron J, Fajadet P, Senac JP, Durand G, Benezet O, Didier A. Ponctions thoraciques percutanées à visée diagnostique. *Rev Mal Respir* 1996;13(6):583-90.
115. Gossot D, de Kerviler E, Paladines G, Frija J, Celerier M. [Thoracoscopic approach in pulmonary nodules: a prospective evaluation of a series of 120 patients]. *Rev Mal Respir* 1997;14(4):287-93.
116. Mack MJ, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Acuff TE. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1993;56(4):825-30; discussion 830-2.
117. Bernard A. Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery. The Thorax Group. *Ann Thorac Surg* 1996;61(1):202-4; discussion 204-5.
118. Caro JJ, Klittich WS, Strauss G. Could chest X-ray screening for lung cancer be cost-effective? *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2502-5.
119. Miettinen OS. Screening for lung cancer: can it be cost-effective? *Cmaj* 2000;162(10):1431-6.
120. 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.
121. 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.
122. Okamoto N. Cost-effectiveness of lung cancer screening in Japan. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2489-93.
123. 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.

124. Aberle DR, Black W, Goldin J, Patz E, Gareen I, Gatsonis C, et al. Experimental design and outcomes of the National Lung Screening Trial (NLST): a multicenter randomized controlled trial of helical CT vs. Chest X-Ray for lung cancer screening. *ATS 2003*;Poster 217.
125. Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI, Naidich DP, Swensen SJ. A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology: screening for lung cancer with helical computed tomography. *J Thorac Imaging* 2001;16(1):65-8.
126. 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.
127. 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.
128. Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 2000;17(1):13-35.
129. 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.
130. Peto V, Coulter A, Bond A. Factors affecting general practitioners' recruitment of patients into a prospective study. *Fam Pract* 1993;10(2):207-11.
131. de Wit NJ, Quartero AO, Zuithoff AP, Numans ME. Participation and successful patient recruitment in primary care. *J Fam Pract* 2001;50(11):976.
132. Pressel S, Davis BR, Louis GT, Whelton P, Adrogué H, Egan D, et al. Participant recruitment in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Control Clin Trials* 2001;22(6):674-86.
133. Silagy CA, Campion K, McNeil JJ, Worsam B, Donnan GA, Tonkin AM. Comparison of recruitment strategies for a large-scale clinical trial in the elderly. *J Clin Epidemiol* 1991;44(10):1105-14.
134. Richardson A, Sutherland M, Wells E, Toop L, Plumridge L. Factors affecting general practitioner involvement in a randomised controlled trial in primary care. *N Z Med J* 2002;115(1151):153-5.
135. Shelton BJ, Wofford JL, Gosselink CA, McClatchey MW, Brekke K, Conry C, et al. Recruitment and retention of physicians for primary care research. *J Community Health* 2002;27(2):79-89.
136. Dyck PJ, Turner DW, Davies JL, O'Brien PC, Dyck PJB, Rask CA, et al. Electronic Case-Report Forms of Symptoms and Impairments of peripheral Neuropathy. *Can J Neurol Sci* 2002;29:258-266.
137. Marks R, Bristol H, Conlon M, C.J.P. Enhancing Clinical Trial on the Internet : Lessons from INVEST. *Clin Cardiol* 2001;24(Suppl. V):V17-V23.
138. Silva S, Gouveia-Oliveira R, Marezek A, Carriço J, Gudnason T, Kristinsson KG, et al. EURISWEB - Web-based epidemiological surveillance of antibiotic-resistant pneumococci in Day Care Centers. *BMC Med Inform Decis Mak* 2003;3(1):9.
139. Santoro E, Nicolis E, Franzosi MG. Telecommunication technology for the management of large scale clinical trials : the Gissi experience. *Comput Methods Programs Biomed* 1999;60(3):215-223.
140. Mc Aliston T, Formica M, Kabbara K, La Valley M, Lehmer M. Conducting clinical trials over the internet : feasibility study. *BMJ* 2003;327:484-487.
141. Santoro E, Nicolis E, Franzosi MG, Tognoni G. Internet for Clinical Trials : Past, Present, and Future. *Control Clin Trials* 1999;19:194-201.
142. Kelly MA, Oldham J. The internet and randomised controlled trials. *Int J Med Inf* 1997;47(1-2):91-99.
143. Saint-Jorre N, Alexandre L. Essai clinique en ligne : les conséquences sur le métier. http://www.medcost.fr/html/essais_cliniques/essais_es/es_271100.htm. In: *Medcost*; 2000.
144. Guilbert P, Baudier F, Gautier A, Goubert A, Aridson P, Janvrin M. Baromètre 2000. <http://www.inpes.sante.fr/>: INPES.
145. INSEE. Recensement de la population française, mars 1999. http://www.recensement.insee.fr/RP99/rp99/page_accueil.paccueil?nivgeo=F&theme=ALL&typeprod=ALL&lang=FR. In.

10 Annexes

10.1 Annexe 1 : Classification UICC 1997 du cancer bronchique (13)

T : TUMEUR PRIMAIRE

TX Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions bronchopulmonaires mais non visibles aux examens radiologiques et endoscopiques.

T0 Absence de tumeur identifiable.

Tis Carcinome in situ.

T1 Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est à dire pas dans les bronches souches)

T2 Tumeur avec une extension comportant l'un des éléments suivants :

- plus de 3 cm de plus grand diamètre.
- envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche et une distance supérieure à 2 cm de la carène.
- existence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive étendue à la région hilare mais ne s'étendant pas à tout le poumon.

T3 Tumeur quelle que soit sa taille, ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants :

- atteinte de la paroi thoracique (inclut les tumeurs du sommet).
- atteinte du diaphragme.
- atteinte de la plèvre médiastinale ou du péricarde.
- tumeur dans les bronches souches à moins de 2 cm de la carène sans envahissement carénaire.
- Association à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de tout le poumon.

T4 Tumeur quelles que soient ses dimensions, comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, œsophage, corps vertébraux, carène, tumeur avec épanchement pleural malin.

N : GANGLIONS REGIONAUX

NX envahissement loco-régional inconnu.

N0 absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.

N1 métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.

N2 métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous carénaux.

N3 métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scalénique, sus-claviculaires homo ou contro latérales.

M METASTASES

M0 pas de métastase à distance.

M1 existence de métastase(s) à distance.

En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en PTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

NB : En cas de 2 foyers néoplasiques dans le même lobe, le cancer est classé T4. En cas de foyers néoplasiques de même histologie dans 2 lobes différents, la tumeur sera classée M1.

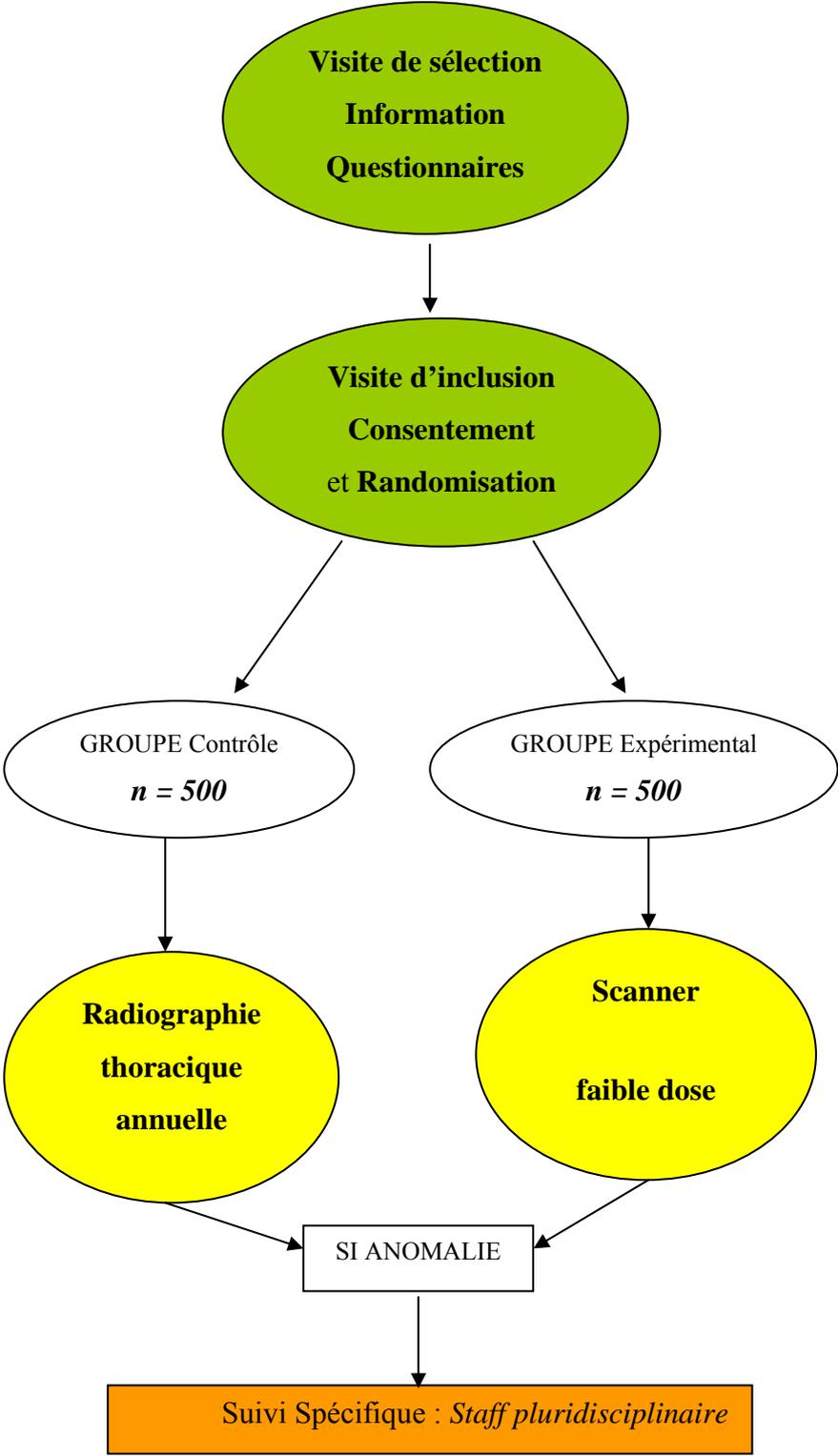
Le regroupement en stades a une valeur pronostique et conditionne le traitement.

Stades des cancers NPC		Survie à 5 ans
Stade IA	T1, N0, M0	>70 %
Stade IB	T2, N0, M0	60 %
Stade IIA	T1, N1, M0	50 %
Stade IIB	T2, N1, M0	30 %
	T3, N0, M0	40 %
Stade IIIA	T3, N1, M0	10 à 30 %
	Tout N2, M0	
Stade IIIB	Tout N3, M0	<10 %
	Tout T4, M0	
Stade IV	Tout M1	<2 %

10.2 Annexe 2 : Centres hospitaliers participant à l'étude

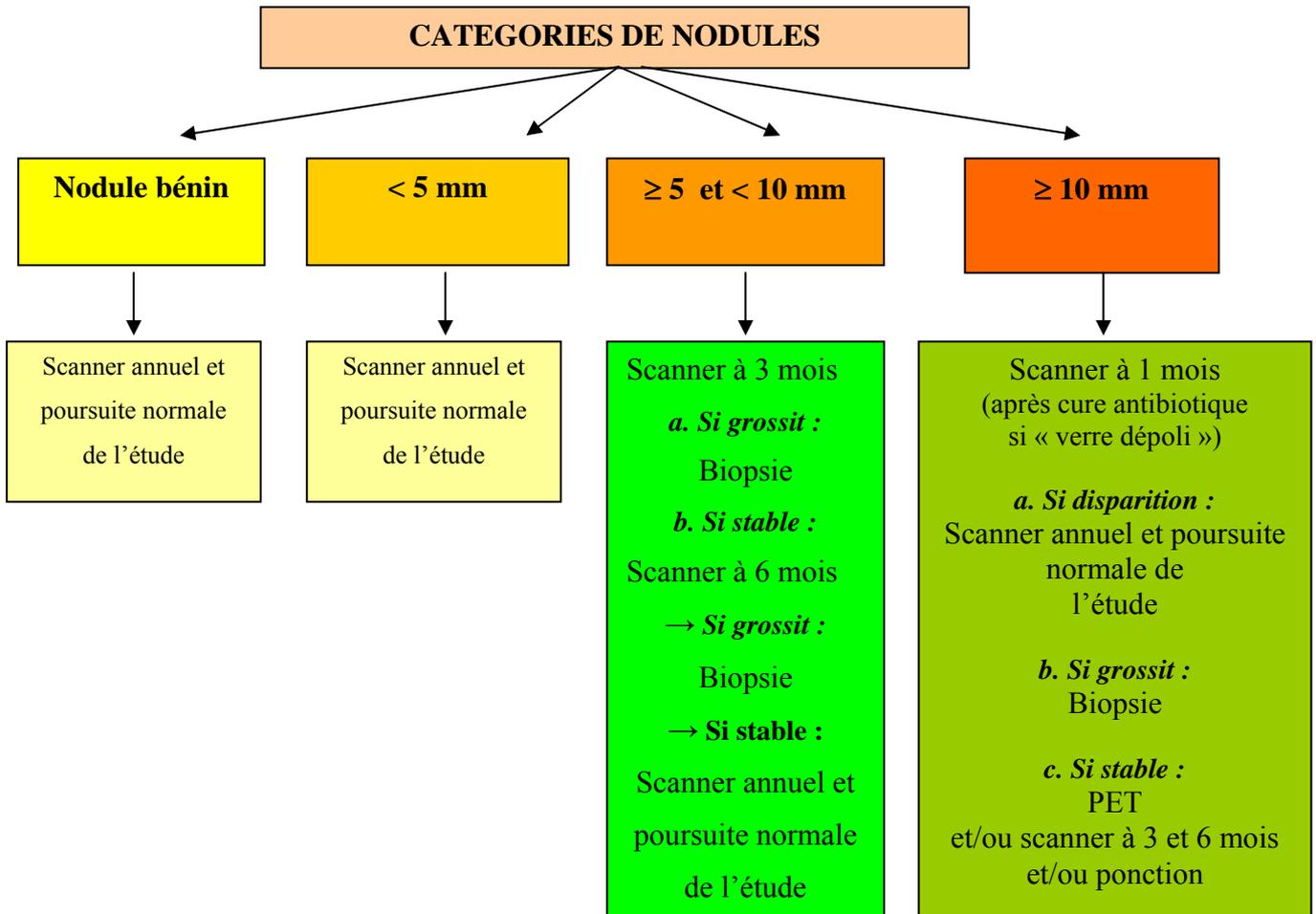
N° Centre	Villes	Radiologues	Pneumologues	Anatomo-pathologistes	Chirurgiens
01	CHG de Belfort	D. Chagué S. Rossier	JL. Breton	E. Ranfaing	F. Clement
02	CHU de Bordeaux	F. Laurent V. Latrabe	A. Taytard JM. Vernejoux	H. Begueret	J.F. Velly
03	CHI de Créteil Institut Montsouris	JR. Blondeau S. Hospitel M. Vasile	B. Housset I. Monnet	P. Validire (IM) C. Danel (HEGP)	D. Grunenwald (IM) M. Riquet (HEGP)
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. Longchamp	A. Bisson P. Bonnette P. Puyo
05	CHU de Grenoble	G. Ferretti M. Coulomb	D. Moro-Sibilot C. Brambilla	E. Brambilla	P.Y. Brichon
06	HEGP	G. Frija C. Lefort MP. Revel	F. Almeida	C. Danel	M. Riquet
07	CHU Hôtel-Dieu	J.N Buy G. Djen-Chaza	J.M. Bréchet	T. Molina	P. Magdeleinat
08	CHRU de Lille	I. Mastora M. Rémy-Jardin J. Rémy N. Bouazziz PY. Brillet	J.J. Lafitte S. Leroy CH. Marquette	B. Gosselin	A. Wurtz
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
11	CHU Pitié- Salpêtrière	C. Beigelman P. Grenier	J.P. Derenne M. Gatineau	F. Capron J.F. Finet	M. Riquet (HEGP) H. Bakdach (VO)
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
14	Avignon Clinique Sainte- Catherine	F. Reboul J. Tourniaire	M. Taulelle	MC. Raymond- Gelle (CH Avignon)	N. Santelmo (CH Avignon)

10.3 Annexe 3 : Déroulement de l'étude

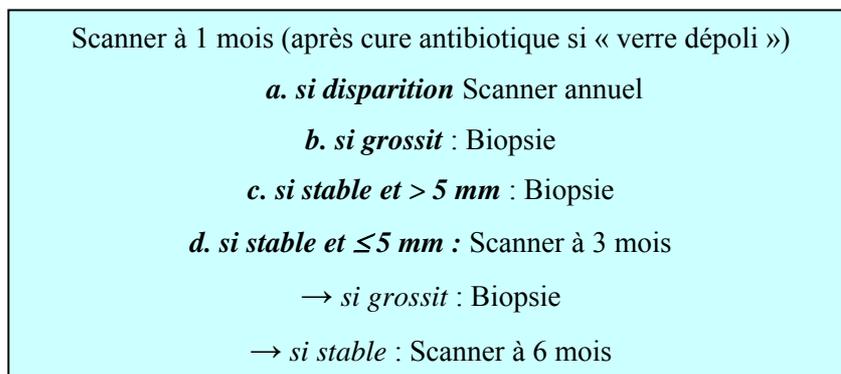


10.4 Annexe 4 : Prise en charge d'un nodule dépisté au scanner

NODULES CONSTATES AU SCANNER INITIAL



NODULES CONSTATES AU SCANNER A M12 OU M24



10.5 Annexe 5 : Prise en charge en fonction du résultat de la radiographie thoracique

