



« IMPLEMENTATION DU DEPISTAGE DU CANCER PULMONAIRE PAR SCANNER EN POPULATION »  
IMPULSION

Version v2-2 du 18/03/2026

Code projet : APHP250243 / N° IDRCB : 2025-A00978-41

Investigatrice coordonnatrice principale :

Marie-pierre REVEL  
Service Radiologie A  
Hôpital COCHIN, Paris  
Tél 01 58 41 24 71 - Courriel [marie-pierre.revel@aphp.fr](mailto:marie-pierre.revel@aphp.fr)

Investigateur coordinateur adjoint :

Sébastien COURAUD  
Service de pneumologie aiguë spécialisée et cancérologie thoracique,  
Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Lyon  
Tél 04 78 86 44 01 - Courriel [sebastien.couraud@chu-lyon.fr](mailto:sebastien.couraud@chu-lyon.fr)

Responsables scientifiques : Raphael PORCHER

Service Centre d'Epidémiologie clinique  
Hôpital Hotel-Dieu  
Tél 01 42 34 89 87 - Courriel [raphael.porcher@aphp.fr](mailto:raphael.porcher@aphp.fr)

Pascal Auquier  
AP-HM/Université de la Méditerranée  
Tél : 06 15 76 32 45 - Courriel [pascal.auquier@univ-amu.fr](mailto:pascal.auquier@univ-amu.fr)

Promoteur :

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et par délégation :  
Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)  
Hôpital Saint-Louis (AP-HP)  
1, avenue Claude Vellefaux - Paris  
Réfèrent projet DRCI-Siege : Maxime Brussieux  
E-mail : [maxime.brussieux@aphp.fr](mailto:maxime.brussieux@aphp.fr)

Structure chargée  
du suivi de la recherche :

Unité de Recherche Clinique (URC)  
Adresse Hôpital Tarnier, 89 rue d'Assas 75006 Paris  
Réfèrent projet DRCI-URC : Alice Camara  
E-mail : [alice.camara@aphp.fr](mailto:alice.camara@aphp.fr)

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)  
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

## Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche

Code de la Recherche : APHP250243

Titre : Etude IMPULSION : Implémentation du dépistage du cancer pulmonaire en population

Version v2-2 du 18/03/2026

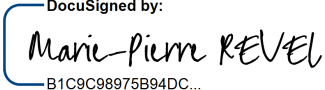
La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### L'investigatrice coordinatrice principale

**Pr Marie-Pierre Revel**

Service Radiologie A  
Hôpital Cochin  
Paris

Date : 19 mars 2026 | 11:42 CET

Signature :   
DocuSigned by:  
Marie-Pierre REVEL  
B1C9C98975B94DC...

### L'investigateur coordinateur adjoint

**Pr Sébastien Couraud**

Service de pneumologie aiguë spécialisée et  
cancérologie thoracique  
Hôpital Lyon Sud  
Lyon

Date : 19 mars 2026 | 13:01 CET

Signature :   
DocuSigned by:  
SEBASTIEN COURAUD  
43A8A47244CF42A...

### Le promoteur

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris  
Délégation à la Recherche Clinique et à  
l'Innovation (DRCI)  
Hôpital Saint Louis  
1 avenue Claude Vellefaux  
75010 PARIS

Date : 20 mars 2026 | 18:34 CET

Signature :   
DocuSigned by:  
Yannick VALLERON  
86016AAFDBC044F...

# Table des matières

<b>1</b>	<b>RÉSUMÉ SYNOPTIQUE</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>10</b>
2.1	ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES AU REGARD DE LA RECHERCHE	10
2.1.1	<i>Sur la pathologie</i> .....	10
2.1.2	<i>Sur les éléments contextuels justifiant la mise en œuvre du dépistage du cancer du poumon</i> 10	
2.2	HYPOTHESES DE LA RECHERCHE	11
2.2.1	<i>Hypothèses à propos des résultats des scanners</i> .....	11
2.2.2	<i>Hypothèses à propos de l'adhésion aux scanners subséquents</i> .....	12
2.3	DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX	13
2.4	DESCRIPTION DES ACTES ET DES PROCEDURES AJOUTES PAR LA RECHERCHE	13
2.5	DESCRIPTION DES ACTES PRATIQUES OU PRODUITS UTILISES CONFORMEMENT A LEUR UTILISATION COURANTE	14
2.6	RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE	14
2.6.1	<i>Bénéfices</i> .....	14
2.6.2	<i>Risques et contraintes</i> .....	15
<b>3</b>	<b>OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES DE JUGEMENT</b> .....	<b>16</b>
3.1	OBJECTIF PRINCIPAL DE LA RECHERCHE	16
3.2	OBJECTIFS SECONDAIRES DE LA RECHERCHE	16
3.2.1	<i>Evaluation de la performance du dépistage</i> .....	16
3.2.2	<i>Exploration et comparaison de plusieurs modalités de repérage et d'invitation de la population cible</i> 17	
3.2.3	<i>Mesure du taux d'adhésion aux invitations initiales, itératives et de suivi</i> .....	22
3.2.4	<i>Mesure du taux de complications des investigations invasives chez les positifs (vrais positifs et faux positifs)</i> .....	22
3.2.5	<i>Mesure du taux de fumeur actifs n'ayant pas honoré de consultation de tabacologie</i> .....	22
3.2.6	<i>Evaluation de la faisabilité et de la pertinence d'une double lecture des scanners et de l'IA</i> ...	22
3.2.7	<i>Mesure du taux de découverte de calcifications coronaires, d'emphysème pulmonaire, d'ostéoporose et d'« incidentalomes »</i> .....	23
3.2.8	<i>Impact du programme sur les filières de soins</i> .....	23
3.2.9	<i>Constitution d'une banque d'image</i> .....	23
3.2.10	<i>Définition de scores de risque</i> .....	23
3.2.11	<i>Etude médico économique</i> .....	24
3.3	JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DES ETUDES ANCILLAIRES ASSOCIEES	24
3.3.1	<i>Sous-cohorte "Panel"</i> .....	24
3.3.2	<i>Evaluation d'acquisitions scanographiques en ultra basse dose (LUCIDE : LUng Cancer screening with ultra-low DosE chest CT)</i> .....	25
3.3.3	<i>Biobanque</i> .....	27
3.3.4	<i>Spirométrie : Diagnostic précoce des obstructions bronchiques</i> .....	27
<b>4</b>	<b>DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>29</b>
4.1	PLAN EXPERIMENTAL	29
4.2	NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS	29
4.3	DESCRIPTION DES MESURES PRISES POUR REDUIRE ET EVITER LES BIAIS	29
4.3.1	<i>Identification des sujets</i> .....	29
4.3.2	<i>Mesures prises pour éviter les biais</i> .....	29
<b>5</b>	<b>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>30</b>
5.1	CALENDRIER DE LA RECHERCHE	30
5.2	CONTENU DE LA RECHERCHE	30
5.2.1	<i>Evaluation de l'éligibilité</i> .....	30
5.2.2	<i>Visite d'inclusion</i> .....	31
5.2.3	<i>Consentement électronique</i> .....	32
5.2.4	<i>Consultation(s) de tabacologie (soins courant)</i> .....	32
5.2.5	<i>Scanner thoracique de dépistage</i> .....	33
5.2.6	<i>Questionnaires participants</i> .....	38
5.2.7	<i>Dépistage positif</i> .....	39
5.2.8	<i>Parcours de soin spécifiques aux lésion incidentes</i> .....	39
5.2.9	<i>Convocation aux scanners de suivi</i> .....	40
5.2.10	<i>Participant sans médecin traitant</i> .....	40
5.2.11	<i>Participant ayant déjà débuté un dépistage</i> .....	40

5.2.12	<i>Participant avec diagnostic d'un cancer du poumon en dehors de la filière de l'étude</i> .....	40
5.3	ETUDES ANCILLAIRES	41
5.3.1	<i>Spirométrie pour le diagnostic précoce de la BPCO</i> .....	41
5.3.2	<i>Prélèvement sanguin pour le biobanking</i> .....	41
5.3.3	<i>Sous-cohorte PANEL</i> .....	42
5.3.4	<i>Etude ancillaire LUCIDE (ultra-basse dose)</i> .....	43
5.4	TABLEAU OU SCHEMA RECAPITULATIF DE LA CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE	44
5.5	DISTINCTION SOIN-RECHERCHE	44
5.6	ASSURANCE QUALITE	45
<b>6</b>	<b>CRITERES DE SELECTION</b> .....	<b>46</b>
6.1	CRITERES D'INCLUSION	46
6.2	CRITERES DE NON-INCLUSION TEMPORAIRES	47
6.3	CRITERES DE NON-INCLUSION DEFINITIFS	47
6.4	CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	47
<b>7</b>	<b>RÈGLES D'ARRÊT</b> .....	<b>47</b>
7.1	CRITERES ET MODALITES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION A LA RECHERCHE D'UN SUJET	47
7.2	MODALITES DE REMPLACEMENT DE CES PERSONNES, LE CAS ECHEANT	48
7.3	ARRET D'UNE PARTIE OU DE LA TOTALITE DE LA RECHERCHE	48
<b>8</b>	<b>EVALUATION DE L'EFFICACITÉ</b> .....	<b>48</b>
8.1	DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE	48
8.2	METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE	48
<b>9</b>	<b>VIGILANCE</b> .....	<b>48</b>
<b>10</b>	<b>COMITÉS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE</b> .....	<b>49</b>
10.1	COMITE STRATEGIQUE	49
10.2	COMITES DE PILOTAGE OPERATIONNEL	49
10.2.1	<i>Comité de pilotage opérationnel national</i> .....	49
10.2.2	<i>Comité de pilotage régional (CPR)</i> .....	49
10.3	CONSEIL SCIENTIFIQUE	49
10.4	COMITE PARTICIPATIF	50
<b>11</b>	<b>GESTION DES DONNEES</b> .....	<b>50</b>
11.1	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES	50
11.2	IDENTIFICATION DES DONNEES RECUEILLIES DIRECTEMENT DANS LE DMI QUI SERONT CONSIDEREES COMME DONNEES-SOURCE	50
11.3	DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	51
11.3.1	<i>Accès aux données</i> .....	51
11.3.2	<i>Documents source</i> .....	51
11.3.3	<i>Confidentialité des données</i> .....	51
11.4	TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES	51
11.4.1	<i>Identification du responsable et du lieu de la gestion du traitement des données</i> .....	51
11.4.2	<i>Saisie des données</i> .....	51
11.5	PROPRIETE DES DONNEES	52
<b>12</b>	<b>ASPECTS STATISTIQUES</b> .....	<b>52</b>
12.1	CALCULS D'EFFECTIF	52
12.1.1	<i>Stratégie de détermination du nombre de sujets</i> .....	52
12.1.2	<i>Critère de jugement principal, taux de détection des cancers</i> .....	52
12.1.3	<i>Critère secondaire : valeur prédictive positive</i> .....	53
12.1.4	<i>Critère secondaire : taux de faux positifs</i> .....	53
12.1.5	<i>Critère secondaire : Taux de complications des investigations invasives</i> .....	53
12.1.6	<i>Critère secondaire : Taux de découverte de calcifications coronaires, d'emphysème pulmonaire, d'ostéoporose et d' « incidentalmes »</i> .....	53
12.1.7	<i>Critère secondaire : Concordance entre simple lecture et IA et double lecture</i> .....	54
12.1.8	<i>Critère secondaire : Comparaison de plusieurs modalités de repérage et d'invitation de la population cible</i> .....	54
12.1.9	<i>Essai en cluster avec permutation séquentielle</i> .....	54
12.2	ANALYSES STATISTIQUES	54
12.2.1	<i>Analyse critère d'évaluation principal</i> .....	55
12.2.2	<i>Analyse des autres critères d'évaluation</i> .....	55
12.2.3	<i>Analyse de l'essai en cluster</i> .....	55

12.2.4	<i>Critères statistiques d'arrêt de la recherche</i> .....	55
12.2.5	<i>Méthodes de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides</i> .....	55
12.2.6	<i>Choix des personnes à inclure dans les analyses</i> .....	56
12.3	ELEMENTS DE FAISABILITE .....	56
12.3.1	<i>Le repérage de la population cible à inviter</i> .....	56
12.3.2	<i>La participation</i> .....	56
12.3.3	<i>L'inclusion des participants nécessite un nombre suffisant de médecins investigateurs dans l'étude</i> .....	56
12.3.4	<i>Fidéliser dans le dépistage est également un enjeu majeur</i> .....	56
12.3.5	<i>Amener au dépistage tous les individus éligibles</i> .....	56
12.4	ORGANISATION GENERALE .....	57
12.5	CAHIER D'OBSERVATION ELECTRONIQUE .....	57
12.6	GESTION DES NON-CONFORMITES .....	57
12.7	AUDIT .....	57
12.8	ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DES INVESTIGATEURS .....	57
<b>13</b>	<b>ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX</b> .....	<b>58</b>
13.1	MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE .....	58
13.2	INTERDICTION POUR LA PERSONNE DE PARTICIPER A UNE AUTRE RECHERCHE OU PERIODE D'EXCLUSION PREVUE A L'ISSU DE LA RECHERCHE, LE CAS ECHEANT .....	58
13.3	INDEMNISATION DES PARTICIPANTS .....	58
13.4	INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES SE PRETANT A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE .....	58
13.5	OBLIGATIONS LEGALES .....	58
13.6	DEMANDE D'AVIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES CPP .....	58
13.7	INFORMATION DE L'ANSM .....	58
13.8	DEMARCHES RELATIVES A LA REGLEMENTATION INFORMATIQUES ET LIBERTES .....	59
13.9	DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE LA CNIL .....	59
13.10	MODIFICATIONS DE LA RECHERCHE .....	59
13.11	RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE .....	59
13.12	ARCHIVAGE .....	59
<b>14</b>	<b>FINANCEMENT ET ASSURANCE</b> .....	<b>60</b>
14.1	SOURCE DE FINANCEMENT .....	60
14.2	ASSURANCE .....	60
<b>15</b>	<b>REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION</b> .....	<b>60</b>
15.1	REGLE GENERALE .....	60
15.2	POUR LES AUTEURS APPARTENANT A L'AP-HP : MENTION DE L'AFFILIATION DE L'AP-HP .....	60
15.3	MENTION DES FINANCEURS DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT .....	60
15.4	MENTION DU PROMOTEUR AP-HP (DRCI) DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT .....	61
<b>16</b>	<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>62</b>
<b>17</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>

# 1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

<b>Titre complet</b>	IMPLEMENTATION DU DEPISTAGE DU CANCER PULMONAIRE PAR SCANNER EN POPULATION
<b>Acronyme/référence</b>	IMPULSION
<b>Investigatrice coordonnatrice principale</b>	<i>REVEL Marie-Pierre</i> Service de Radiologie A Hôpital Cochin, Paris
<b>Investigateur coordinateur adjoint</b>	<i>COURAUD Sébastien</i> Service de pneumologie aiguë spécialisée et cancérologie thoracique Hôpital Lyon Sud, Lyon
<b>Responsables scientifiques</b>	<i>PORCHER Raphaël</i> Service d'Epidémiologie clinique Hôtel-Dieu, Paris  <i>AUQUIER Pascal</i> Service d'Epidémiologie et d'Economie de la santé - CRESS APHM, AMU, Marseille
<b>Promoteur</b>	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
<b>Justification scientifique</b>	Deux grands essais contrôlés randomisés, NLST ( <i>National Lung Screening Trial</i> ) et NELSON ( <i>Nederlands-Leuvens Longkanker ScreeningsOnderzoek</i> ), ont démontré que le dépistage du cancer du poumon par scanner faible dose réduit le risque de décès lié à ce cancer. Une revue Cochrane de 2022 s'appuyant sur 8 essais et totalisant 91 122 participants, rapporte une réduction de 21% du risque de décès par cancer du poumon chez les individus dépistés par scanner et une réduction de 5 % de leur mortalité globale. Ceci est lié à un effet de « stage-shift » permettant de détecter le cancer à un stade plus précoce que lorsqu'il est découvert en raison de symptômes, conduisant ainsi à un traitement curatif plus fréquent. En France, ces données scientifiques ont conduit la Haute Autorité de Santé (HAS) « à encourager la mise en place d'expérimentations en vie réelle » et la mise en place d'un programme pilote par l'Institut National du Cancer (INCA). Cependant, la faisabilité d'un dépistage en population reste à évaluer afin de vérifier que les bénéfices démontrés dans le contexte des études sont transposables en « vraie vie ». En effet, il est important de ne pas exposer une population asymptomatique et en grande partie « non-malade » à des risques, ni provoquer une désorganisation du système de soins ou encore s'assurer de l'équité d'accès au dépistage et de l'adhésion des participants. Enfin, il est important de valider un programme d'assurance qualité du programme.
<b>Objectif et critère d'évaluation principal</b>	Estimer le taux de détection des cancers du poumon dans la population dépistée par réalisation d'un scanner thoracique faible dose. Critère d'évaluation : nombre de personnes avec un cancer dépisté divisé par le nombre de personnes incluses dans l'étude, soit une analyse en intention de dépister.  On définit une personne avec un cancer dépisté comme une personne présentant un scanner avec des critères radiologiques de dépistage positif et recevant une confirmation histologique (ou cytologique) de malignité ou, dans de rares cas, une validation pluridisciplinaire du diagnostic de cancer.
<b>Objectifs secondaires</b>	-Evaluation de la performance du dépistage -Exploration de plusieurs modalités de repérage et d'invitation de la population cible, incluant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le repérage et l'inclusion par les médecins généralistes, y compris de manière systématique dans le cadre de l'étude ancillaire MUST-MG.</li> <li>• Le repérage et l'inclusion par les médecins de soins secondaires et des médecins du travail.</li> <li>• L'inclusion via différents dispositifs d'aller-vers.</li> <li>• Enfin, différents modes de sollicitation territoriale seront évalués</li> </ul> -Mesure du taux d'adhésion aux invitations initiales, itératives et de suivi -Mesure du taux de complications des investigations invasives chez les positifs (vrais positifs et faux positifs)

	<p>-Mesure du taux d'adhésion à la proposition d'aide à l'arrêt du tabac</p> <p>-Evaluation de la faisabilité et de la pertinence d'une double lecture des scanners, aidée par de l'intelligence artificielle</p> <p>-Mesure du taux de découverte de calcifications coronaires, d'emphysème pulmonaire, d'ostéoporose et d'« incidentalomes ».</p> <p>-Documentation des besoins et de l'impact du programme sur les filières de soins.</p> <p>- Identification de variable prédictives de cancer du poumon au sein des participants, permettant l'établissement d'un score de risque prédictif de cancer pulmonaire au sein de la population éligible, adapté à la population française</p> <p>- Etude médico-économique des coûts induits par le dépistage (étude d'impact budgétaire), sur l'impact budgétaire du diagnostic plus précoce et étude cout-efficacité comparé aux données historiques.</p> <p>ETUDES ANCILLAIRES</p> <p>-Evaluation plus exhaustive d'une cohorte représentative (cohorte « PANEL ») avec l'objectif de disposer d'information plus détaillées chez un petit nombre de participants.</p> <p>-Evaluation d'acquisitions en ultrabasse dose en option (LUCIDE)</p> <p>-Biobanque avec réalisation d'un prélèvement sanguin en option</p> <p>-Réalisation d'une spirométrie.</p>
<b>Schéma expérimental</b>	Cohorte prospective multicentrique nationale de sujets volontaires pour un dépistage, réalisant 3 scanners (initial, puis à 12 et 36 mois).
<b>Population concernée</b>	Assurés sociaux fumeurs et ex fumeurs âgés de 50 à 74 ans, asymptomatiques, et volontaires pour un dépistage.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Individus âgés de 50 ans et plus et de moins de 75 ans (74 ans révolus).</li> <li>▪ Ayant fumé 20 paquets années et plus OU <math>\geq 15</math> cigarettes/j pour une durée de consommation de <math>\geq 25</math> ans OU <math>\geq 10</math> cigarettes/j pour une durée de <math>\geq 30</math> ans</li> <li>▪ Fumeurs actifs ou sevrés depuis moins de 15 ans.</li> <li>▪ Ayant donné leur consentement</li> <li>▪ Affiliés à la sécurité sociale</li> <li>▪ Les personnes antérieurement incluses dans un dépistage individuel ou dans une étude sont éligibles et intègrent IMPULSION à la date théorique de leur rappel.</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion temporaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réalisation d'un scanner thoracique au cours des 12 derniers mois.</li> <li>▪ Présence de symptômes évocateurs d'infection respiratoire (attendre 4 mois après la résolution des symptômes).</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion définitifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comorbidités sévères contre-indiquant les explorations et/ou la prise en soins</li> <li>▪ Etat général altéré (PS 2 et plus)</li> <li>▪ Dyspnée de repos (mMRC4)</li> <li>▪ Présence de symptômes cliniques faisant suspecter une pathologie maligne (perte de poids, hémoptysie)</li> <li>▪ Cancer en cours de surveillance par tomodensitométrie thoracique (scanner ou PET scan)</li> <li>▪ Antécédent personnel de cancer du poumon</li> <li>▪ Individus sous tutelle ou curatelle</li> </ul>
<b>Actes faisant l'objet de la recherche</b>	Scanner thoracique sans injection en faible dose de rayons X
<b>Groupe comparateur</b>	Aucun
<b>Autres actes ou procédures ajoutés par la recherche</b>	<p>-Visite d'inclusion auprès d'un médecin investigateur déclaré dans l'étude</p> <p>-Réalisation de 3 scanners thoraciques faiblement dosés, sans injection de produit de contraste, un scanner initial, puis à 12 mois et à 36 mois (et, en cas de résultats indéterminés, des scanners de contrôle à 1 mois, 3 mois, ou 6 mois)</p> <p>-Questionnaires participants lors de la visite initiale, à 12 mois, 36 mois et 48 mois.</p> <p>-La participation optionnelle, volontaire, à une cohorte représentative soumise à des questionnaires participants plus exhaustifs et fréquents.</p> <p>-La réalisation optionnelle volontaire dans certains centres d'une acquisition supplémentaire en ultra basse dose lors de chaque scanner, équivalente à celle d'une radiographie de face et de profil.</p> <p>-La réalisation d'un prélèvement sanguin optionnel, dans certains centres en vue de la constitution d'une biobanque pour le développement ou la validation de biomarqueurs prédictifs des maladies liées au tabac.</p>

	-La réalisation optionnelle, dans certains centres, d'une spirométrie pour le diagnostic précoce des maladies respiratoires chroniques obstructives.
<b>Bénéfices attendus pour les participants et pour la société</b>	Pour les participants, les <b>bénéfices attendus</b> sont une réduction de mortalité par cancer du poumon de l'ordre de 20% et une réduction de mortalité toutes causes confondues de l'ordre de 5%. Les bénéfices associés sont une aide au sevrage tabagique, un diagnostic précoce de la BPCO, d'une coronaropathie (score calcique), et d'une fragilité osseuse (fractures vertébrales) et l'incitation aux autres dépistages recommandés dans cette tranche d'âge. Pour la société, cette étude permettra d'optimiser les aspects organisationnels du dépistage du cancer du poumon en France.
<b>Risques et contraintes minimales ajoutés par la recherche</b>	Les <b>risques et contraintes</b> sont : - L'anxiété générée par la réalisation de l'examen ou par la réception de son résultat, pouvant impacter négativement la qualité de vie. - Le risque d'encourir une procédure diagnostique pour une lésion au final bénigne. Cela représente un risque de 1,5% au maximum pour la stratégie de dépistage adoptée qui est comparable à celle de l'étude NELSON. Le type d'investigation et leurs complications seront évalués. - Le risque de cancer radio-induit lié au rayonnement ionisant. Ce risque est estimé largement inférieur au bénéfice. - Sur le plan populationnel, l'un des risques est une possible surcharge des filières de soins, ce qui sera évalué.
<b>Déroulement pratique</b>	- Le repérage et l'invitation des participants seront réalisés de manière multimodale : campagne de presse locale et nationale, sensibilisation adressée aux assurés sociaux de 50 à 74 ans dans certains territoires, et via un réseau ambassadeur (soignants, institutionnels, associatifs et citoyens sensibilisés au dépistage du cancer du poumon). -Des outils d'aide au repérage seront déployés et notamment : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un site internet avec un calculateur d'aide à la détermination de l'éligibilité ;</li> <li>• Un centre d'appel téléphonique permettant d'évaluer l'éligibilité et de transmettre les coordonnées des centres investigateurs.</li> </ul> - Les inclusions pourront être réalisées de plusieurs manières : par le médecin traitant du participant s'il est investigateur ou d'autres médecins généralistes volontaires, dans des centres de santé ; par des acteurs de soins secondaires ; via des dispositifs d'aller-vers. - Visite ou télé-visite d'inclusion vérifiant l'éligibilité et recueillant le consentement électronique. - Consultation initiale de tabacologie dans le cadre du soin courant, idéalement avant le premier scanner, et jusqu'à idéalement deux consultations de suivi. - Programmation des scanners dans les centres de radiologie agréés pour l'étude, lecture initiale sur site et seconde lecture sur le cloud, toutes deux assistées par IA, après export pseudonymisé des scanners. <ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de dépistage positif, explorations dans la filière de soins onco-pneumologique.</li> <li>• En cas de résultat indéterminé, scanner de réévaluation à 1, 3 ou 6 mois en fonction des constatations.</li> <li>• En cas de résultat négatif, poursuite du programme de dépistage jusqu'au 3<sup>ème</sup> scanner de suivi à 3 ans du scanner initial.</li> </ul> - Questionnaires participants après l'inclusion puis à M12, M36 et M48. Ces questionnaires sont transmis par voie électronique. - Prise en soin des dépistages radiologiques positifs dans le respect des filières de soins par des acteurs certifiés en onco-pneumologie.
<b>Nombre de sujets à inclure</b>	20 000 participants en France
<b>Nombre de centres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jusqu'à 200 centres investigateurs en soins primaires (médecine générale) ;</li> <li>• Jusqu'à 200 centres investigateurs en soins secondaires ;</li> <li>• Et jusqu'à 150 centres investigateurs en radiologie (centre agréé pour la réalisation du scanner de dépistage dans le cadre de l'étude).</li> </ul>
<b>Calendrier de la recherche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- durée d'inclusion : 18 mois</li> <li>- durée maximale de participation : 48 mois</li> <li>- durée totale : 5,5 ans</li> </ul>

	- durée d'interdiction de participation à une autre recherche et justification : Aucune.
<b>Analyse statistique</b>	La présente étude RIPH2 ne peut être inférieure à 3 ans de façon à pouvoir analyser le maintien dans le dépistage après un intervalle de 2 ans (schéma 0, 1, 3). Une analyse intermédiaire sera effectuée pour évaluer la pertinence de la double lecture et de l'Intelligence artificielle lorsque les 2500 premiers scanners auront été réalisés et lus en double lecture.
<b>Source de financement</b>	-Etude IMPULSION : Assurance Maladie, DGS (via ARS), INCA -Etudes ancillaires : Tout autre financement non interdit par les Lois et règlements en vigueur.

## **2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE**

### **2.1 Etat actuel des connaissances au regard de la recherche**

#### **2.1.1 Sur la pathologie**

Le cancer du poumon représente la première cause de mortalité par cancer en France comme au plan mondial (1). Les taux d'incidence du cancer du poumon normalisés selon l'âge devraient continuer à augmenter d'ici 2035, avec des pics après les années 2020 dans la plupart des pays d'Europe (2). La gravité de ce cancer réside dans le fait qu'il n'entraîne de symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. L'étude KBP2020 conduite dans les hôpitaux généraux français, incluant les 8999 patients diagnostiqués avec un cancer du poumon au cours de l'année 2020 a montré que ce cancer reste dans 73% des cas diagnostiqué à un stade avancé, expliquant le taux élevé de statuts métastatiques au diagnostic, atteignant 58% (3).

#### **2.1.2 Sur les éléments contextuels justifiant la mise en œuvre du dépistage du cancer du poumon**

Deux grands essais contrôlés randomisés, NLST (*National Lung Screening Trial*) (4) et NELSON (*Nederlands-Leuvens Longkanker ScreeningsOnderzoek*) (5), ont démontré que le dépistage du cancer du poumon par scanner faible dose réduit le risque de décès lié à ce cancer car il peut être détecté à un stade précoce, et alors traité de façon curative. L'étude Européennes MILD (*Multicentric Italian Lung Detection*) (6) a également confirmé que le scanner faible dose réduit la mortalité par cancer du poumon dans la population dépistée. La mortalité spécifique est réduite de 20% dans l'étude NLST et de 39% à 10 ans dans l'étude MILD (6,7). La mortalité globale est réduite de 6.7% dans l'étude NLST. Une revue Cochrane de 2022 s'appuyant sur 8 essais et totalisant 91 122 participants rapporte une réduction de 21% du risque de décès par cancer du poumon chez les individus dépistés par scanner et une réduction de 5 % de leur mortalité globale, par rapport aux contrôles (8). L'introduction du dépistage du cancer du poumon aux États-Unis dès 2013 a permis d'observer une diminution de la proportion de stades avancés et l'augmentation des stades précoces, phénomène qualifié de « stage shift » (9).

La participation de la population cible au dépistage est un déterminant majeur de son efficacité (10,11). Aux Etats-Unis, la participation au 1er tour de dépistage a été particulièrement longue à augmenter passant de 3,3% en 2010 à 3,9% en 2015 pour finalement atteindre 19,6% en 2022, mais avec une forte disparité sociale et géographique (12). En France, l'étude DEP'KP80 menée dans le département de la Somme a couvert 6,6% des individus éligibles en 3 ans (donnée non publiée). L'étude ILYAD menée à Lyon avait pour objet de mesurer précisément le taux de participation au sein d'une population constituée des 25 000 personnels des hospices civils de Lyon. En 18 mois d'inclusion, le taux de participation a atteint 17% dans cette population spécifique (ESMO 2024, #1566P).

Le cancer du poumon est, avec les cancers de la tête et du cou, la localisation cancéreuse qui présente les plus fortes inégalités sociales, l'incidence étant chez l'homme comme chez la femme augmentée de 50% entre les groupes les moins favorisés et les groupes les plus favorisés (13). Du fait de la détermination sociale des territoires, ces inégalités sociales expliquent une partie importante des variabilités géographiques de l'incidence (1/5 chez l'homme et 1/3 chez la femme) (14). Plus que pour n'importe quel autre cancer, il est donc impératif d'intégrer la problématique des inégalités sociales dès la construction du dispositif de dépistage, en particulier en adaptant le dispositif aux populations concernées, afin de ne pas aggraver les inégalités existantes. La littérature française et étrangère montre de manière consensuelle l'importance des inégalités sociales et territoriales associées au dépistage existant quel que soit la localisation cancéreuse. Cela est largement documenté en France pour le cancer colorectal et le cancer du sein pour lesquels le dépistage est un moment crucial de construction des inégalités sociales de survie. Concernant le cancer du poumon, bien que son dépistage soit encore peu organisé dans le monde, des inégalités sociales et territoriales ont déjà été mises en évidence dans son dépistage, particulièrement aux Etats-Unis (9,15,16). La caractérisation sociale de la population visée par son dépistage (grands fumeurs) rend encore plus nécessaire la prise en compte de cette problématique très tôt dans la construction du programme.

L'adhésion aux tours suivants de dépistage est enjeu important, l'effet protecteur s'atténuant avec l'arrêt du dépistage dans l'essai NELSON. Dans DEP'KP80, l'adhésion à un an puis deux ans était de 40% et 29%

respectivement. Les autres études françaises, LUCSO (17) CASCADE (18) et DA CAPO (19) n'ont pas encore publié ces données.

Les études PREVALUNG (20) et PREVALUNG ETOILE ont démontré la faisabilité du dépistage des cancers du poumon avec un recrutement intra-hospitalier parmi les personnes avec un antécédent de maladie liée au tabac ou avec les critères d'éligibilité aux études NELSON, NLST ou aux recommandations Nord-Américaines (NCT 03976804 et NCT 05649046, respectivement). Parmi les 502 patients avec un antécédent de maladie athéromateuse liée au tabac, le taux de détection (diagnostic) de cancer du poumon était de 2.99 % [1.81 – 4,90], le taux de patients avec un cancer de stades I ou II parmi les patients diagnostiqués avec un cancer était de 12/15 soit 80% ; tous les patients avec un cancer du poumon ont bénéficié d'un traitement chirurgical à visée curative ; il n'y a pas eu de complication grave postopératoire définie par un décès ou une hospitalisation en réanimation (données non publiées).

Le bénéfice médical du dépistage du cancer du poumon par scanner faible dose, rapporté par deux entités, le SAPEA (*Science Advice for Policy by European Academies*) et le GCSA (*Group of Chief Scientific Advisors*) a conduit le Conseil Européen à actualiser ses recommandations sur le dépistage des cancers à la fin de 2022, encourageant les états membres à tester la faisabilité du dépistage du cancer du poumon via des programmes pilotes (21). Pour favoriser cette implémentation, le programme EU4Health a financé le projet SOLACE (*Strengthening the screening Of Lung cAnCer in Europe*) qui a débuté en avril 2023 (22,23).

Un certain nombre de pays européens dont la Pologne, la Croatie, ou le Royaume-Uni ont déjà mis en place des programmes nationaux de dépistage du cancer du poumon. En Angleterre, le programme national lancé en juin 2023 ambitionne de recruter 40% des personnes éligibles d'ici 2025 et une couverture complète en 2030.

En France, les données scientifiques ont conduit la Haute Autorité de Santé « à encourager la mise en place d'expérimentations en vie réelle » et la mise en place d'un programme pilote par l'INCA (24). Cependant, la faisabilité du dépistage en population reste à évaluer afin de vérifier que les bénéfices démontrés dans le contexte des études soient transposables en « vraie vie ». Il est attendu de s'assurer que cette mesure de santé publique n'expose pas une population asymptomatique, et en grande majorité non-malade, à des risques, notamment en termes de dose d'irradiation, de complications des investigations ou des traitements. En outre, il importe de clarifier les mesures organisationnelles et d'assurance qualité de ce programme avant sa généralisation.

## 2.2 Hypothèses de la recherche

IMPULSION est une étude de faisabilité (« pilote ») nationale.

### 2.2.1 Hypothèses à propos des résultats des scanners

Les données des essais Européens, utilisant un algorithme d'interprétation identique ou proche de celui utilisé dans NELSON (25), peuvent être prises en compte pour réaliser des hypothèses quant aux résultats des scanners.

Le Tableau 1 reprend le taux de scanner intermédiaire, de scanner positif (y compris après intermédiaire) et de vrais positifs (cancer) dans différentes cohortes Européennes. Ces données permettent d'établir les hypothèses suivantes qui seront prises en compte dans ce travail :

- Taux de scanner positif : 3%
- Taux de cancer (détection) : 1,5%
- Performance du dépistage au moins égale à celle de l'étude NELSON avec une valeur prédictive positive d'au moins 43.5 % et un taux de faux positif qui n'excède pas 1.2%.

*Tableau 1: Résultats des scanners réalisés dans différentes cohortes de dépistage en Europe*

	% de scanners intermédiaires			% de scanners positifs			% de cancer détectés		
	T0	T+	Total	T0	T+	Total	T0	T+	Total
DEPISCAN (26)	15,8%			8,3%			2,4%		

DEP'KP80	18,4%	4,5%	12,9%	6,5%	3,4%	5,3%	3,0%	1,8%	2,5%
NELSON (27,28)	19,2%	5,4%	9,3%	2,6%	2,1%	2,2%	0,9%	0,9%	0,9%
MANCHESTER (29,30)	12,7%	5,9%	9,6%	5,9%	2,4%	4,3%	3,0%	1,6%	2,4%
UK ALL (31)			14%			4%			2%
UKLS (32)	23,7%			5,4%			2,1%		
CASCADE (non publié)	4%						2,1%		
ILYAD (ESMO, 2024 <sup>1</sup> )	12%			1%	-		1%	-	

% : Taux – T0 : tour initial – T+ : tours suivants

## 2.2.2 Hypothèses à propos de l'adhésion aux scanners subséquents

La question de l'adhésion aux scanners subséquents (à un an puis à deux ans) est importante puisqu'elle conditionne l'efficacité du programme et son coût. En effet, même s'il diminue, le taux de détection aux tours subséquents reste conséquent, y compris de manière prolongée (33).

L'adhésion est définie comme le nombre de participants ayant réalisé un scanner subséquent, rapporté aux nombres de participants éligibles à celui-ci. Par ailleurs, il est logique de distinguer le premier tour de suivi (prévu à 12 mois du précédent), des suivants (à deux ans puis tous les deux ans), l'adhésion à ces derniers tours étant probablement plus aléatoire.

En Europe, les seules données d'adhésion proviennent des essais et cohortes qui sont présentés dans le Tableau 2. On y constate aisément que l'adhésion y est excellente. Toutefois, ces résultats sont le plus souvent biaisés par le fait que les participants sont intégrés dans un essai clinique disposant de mécanisme(s) visant à optimiser au maximum l'adhésion. De manière singulière, l'essai français DEP'KP80 ne disposait d'aucun processus de rappel et ce dernier est grevé de l'adhésion la plus basse, vraisemblablement proche d'une adhésion « spontanée » en France, de l'ordre de 40% (34). En France, les données du dépistage organisé du cancer du sein, initié en 2004, montrent en 2014, une adhésion aux mammographies subséquentes de l'ordre de 75% (35), avec une globale stabilité dans la durée (36).

Les données américaines sont plus conséquentes puisque le dépistage y existe depuis 2013. Dans les méta-analyses récentes, le taux d'adhésion au 1er tour subséquent est compris entre 57% et 72% avec plusieurs facteurs prédictifs identifiés : le résultat du tour initial, l'âge, l'éloignement par rapport aux centres de dépistage, le statut tabagique, le niveau d'éducation, la conception du cancer du poumon et l'origine ethnique (37–39). L'adhésion aux tours subséquents chute ensuite à 38% à 2 ans et 28% à 3 ans (37).

**A partir de ces données, nous proposons de retenir l'hypothèse d'une adhésion à 1 an de 55%, puis de 40% à 3 ans (tour N°2) et aux tours suivants.**

Tableau 2 : Adhésion à chaque tour dans les principaux essais et cohortes en Europe

Etude	Pays	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 6	Année 7	Année 8	Année 9
COSMOS (33)	IT	96,2%	94,1%	90,6%	85,9%	81,9%	76,5%	73,4%	69,2%	64,8%
MILD-annuel (40)	IT	90,9%	91,3%							
MILD-bisannuel (40)	IT		89,5%							
DLCST (41)	DA	96,5%	95,0%	96,8%	90,4%					
DANTE (42)	IT	-	-	96,8%	-	93,7%				
ITALUNG (43)	IT	98,8%	98,5%	98,0%						
LUSI (44)	AL	93,3%	91,2%	90,0%	89,3%					
DEP'KP80 (REF)	FR	38,5%	27,9%							
ILYAD (REF)	FR	60,7%								
NELSON (28)	BE, PB	96,5%		91,6%			69,9%			
MANCHESTER (30)	GB	89,3%								

<sup>1</sup> Grolleau E, de Bermont J, Groshaeny L, Pelton O, Couraud S. Optimizing participation in lung cancer screening program: Results from the first round in ILYAD study in Lyon University Hospital. ESMO 2025, #1566P. Ann Oncol. 2024 35 (suppl\_2): S937-S961 available at <https://oncolypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2024/optimizing-participation-in-lung-cancer-screening-program-results-from-the-first-round-in-ilyad-study-in-lyon-university-hospital>

## 2.3 Description de la population à étudier et justification de son choix

La population invitée est celle pour laquelle les études publiées ont démontré un bénéfice médical du dépistage du cancer du poumon par scanner faible dose. Cette population est définie dans le référentiel INCa sur le dépistage du cancer du poumon (45). Il s'agit des personnes fumeuses ou ex fumeuses âgées de 50 à 74 ans, ayant un tabagisme cumulé d'au moins 20 paquets années (ou 15 cig/jour pendant 25 ans ou 10 cig/j pendant 30 ans), fumeuses actuelles ou sevrées depuis moins de 15 ans. Ces personnes doivent être asymptomatiques et leur état de santé (comorbidité) doit être compatible avec un traitement chirurgical du cancer du poumon. Un article récent du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) permet d'estimer l'effectif de la population éligible en France à 3 808 920 individus dont 60% d'hommes et 61% de fumeurs non sevrés (46). L'effectif de la cohorte IMPULSION a été fixé à 20 000 participants (cf. ci-après). IMPULSION concernera donc 0.5% de la population éligible en France.

Il est prévu de déployer l'étude IMPULSION sur l'ensemble du territoire Français (dont outremers) de manière progressive. La répartition de la population éligible en France est inconnue et nous faisons ici l'approximation qu'elle soit proportionnelle à la répartition de la population générale. Le **Tableau 3** propose des effectifs cibles d'inclusion dans chacune des régions de France en gardant à l'esprit que les inclusions seront compétitives.

*Tableau 3 – Effectif cible par région pour le programme IMPULSION (sans les outremers)*

Région	Effectif (INSEE, 2024)	%	Eligible (46)	IMPULSION
<b>Auvergne-Rhône-Alpes</b>	8235923	12%	474275	2500
<b>Bourgogne- Franche-Comté</b>	2791719	4%	160764	850
<b>Bretagne</b>	3453023	5%	198846	1000
<b>Centre - Val de Loire</b>	2573295	4%	148186	780
<b>Corse</b>	355528	1%	20473	100
<b>Grand Est</b>	5568711	8%	320681	1700
<b>Hauts-de-France</b>	5983823	9%	344585	1800
<b>Île-de-France</b>	12419961	19%	715218	3780
<b>Normandie</b>	3327077	5%	191594	1000
<b>Nouvelle Aquitaine</b>	6154772	9%	354430	1850
<b>Occitanie</b>	6154729	9%	354427	1850
<b>Pays de la Loire</b>	3926389	6%	226106	1200
<b>Provence-Alpes-Côte d'Azur</b>	5198011	8%	299334	1590
<b>France métropolitaine</b>	66142961	100%	3808920	20000

## 2.4 Description des actes et des procédures ajoutés par la recherche

Les éléments ajoutés par la recherche sont :

-De manière systématique :

- Une visite d'inclusion auprès d'un médecin investigateur déclaré dans l'étude
- La réalisation de 3 scanners thoraciques faiblement dosés, sans injection de produit de contraste, un scanner initial, puis à 12 mois et à 36 mois (et, en cas de résultats indéterminés, des scanners de contrôle à 1 mois, 3 mois, ou 6 mois)
- La délivrance de questionnaires participants lors de la visite initiale, à 12 mois, 36 mois et 48 mois.

-De manière optionnelle en fonction des centres et dans le cadre d'études ancillaires

- La participation optionnelle, volontaire, à une cohorte représentative soumise à des questionnaires participants plus exhaustifs et fréquents (cf. 5.3.3).
- La réalisation optionnelle volontaire dans certains centres équipés, d'une acquisition scanographique supplémentaire en ultra basse dose lors de chaque scanner, équivalente à celle d'une radiographie de face et de profil (cf. 5.3.4).

- La réalisation d'un prélèvement sanguin optionnel, dans certains centres, en vue de la constitution d'une biobanque pour le développement ou la validation de biomarqueurs prédictifs des maladies thoraciques liées au tabac (cf. 5.3.2).
- La réalisation optionnelle, dans les centres équipés et volontaires certains centres, d'une spirométrie pour le diagnostic précoce des maladies respiratoires chroniques obstructives (cf. 5.3.1).

## 2.5 Description des actes pratiqués ou produits utilisés conformément à leur utilisation courante

Les éléments intégrés à la pratique courante sont :

- La prise en soin de tabacologie pour les personnes fumeuses non sevrées (dernière cigarette datant de moins de 3 mois) avec jusqu'à 3 (télé-) consultations de tabacologie (incluant la rédaction d'un compte-rendu semi-standardisé pour chacune d'entre elle, saisi sur le dossier informatisé du participant puis transmis aux médecins traitants et investigateurs).
- La prise en soin des participants avec un dépistage positif, par adressage sous 3 semaines à un pneumo-oncologue participant à une réunion de concertation pluridisciplinaire en oncologie thoracique.
- La prise en soin dans le cadre des filières existantes (médecin généraliste, médecin spécialiste) des comorbidités identifiées au cours du parcours et notamment : un emphysème significatif, une maladie bronchique ou une atteinte interstitielle ; un score calcique coronaire élevé, des tassements ostéoporotiques mis en évidence sur le scanner ou tout autre anomalie justifiant impérativement une prise en soin.

## 2.6 Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

### 2.6.1 Bénéfices

Les volontaires participant à l'étude IMPULSION – considérés comme des individus à haut risque de cancer du poumon - peuvent attendre un bénéfice personnel de leur participation : celui de se voir découvrir un cancer du poumon à un stade précoce et donc curable. Les cancers du poumon sont en effet longtemps asymptomatiques. C'est la survenue de symptômes qui permet le plus souvent le diagnostic mais qui signe le plus souvent un stade avancé (47). La survie d'un patient atteint de cancer du poumon est très largement impactée par le degré d'extension (stade TNM (48)) de la maladie : de l'ordre de 15% à 5 ans pour les stades métastatiques, par comparaison à des taux de survie à 10 ans de plus de 90% pour les cancers de stades précoces opérés (49,50). Ce bénéfice sera objectivable facilement par la découverte, chez un individu, d'un cancer asymptomatique opérable (stades I à IIIA). Les bénéfices attendus sont donc une réduction de mortalité par cancer du poumon comprise entre 39 et 61% selon les données de l'étude NELSON, et une réduction de mortalité toutes causes confondues de l'ordre de 7% (chiffre de l'étude NLST). Un autre bénéfice attendu est celui du sevrage tabagique potentiel chez les fumeurs actifs participant. En effet, une consultation de tabacologie sera systématiquement proposée aux fumeurs non sevrés. Les données de la littérature montrent que la participation à un essai de dépistage du cancer du poumon augmente les chances de sevrage tabagique et que le sevrage dans cette population réduit la mortalité (51–54). Un autre bénéfice individuel est le diagnostic précoce de la BPCO comme cela a récemment été recommandé par la HAS. En effet, dans sa mise à jour de Mars 2022, la HAS retient 3 indicateurs de qualité du parcours des patients à risque de BPCO : le dépistage par spirométrie ou exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) ; l'aide au sevrage tabagique ; la recherche de diagnostic de BPCO. Ce dépistage, signalé aux correspondants médicaux du patient, permettra une prise en charge plus précoce de la maladie. De même, le participant pourra bénéficier d'une évaluation de son risque cardio-vasculaire, et du dépistage de l'anévrisme de l'aorte thoracique. Ces pathologies, sont à risque de morbidité lorsqu'elles sont découvertes tardivement. Il en est de même pour l'ostéoporose.

A titre collectif, il existe également plusieurs bénéfices : la réduction de la mortalité par cancer du poumon de l'ordre de 21%, et de la mortalité globale de 5% (8) dans la cohorte dépistée. Ceci s'ajoute logiquement à l'amélioration des connaissances sur le dépistage, particulièrement sur les modalités permettant d'optimiser la participation des individus éligibles. IMPULSION permettra également d'améliorer les connaissances sur l'organisation pratique du dépistage, dans la perspective d'un futur dépistage organisé.

## 2.6.2 Risques et contraintes

Il existe plusieurs risques liés au dépistage par scanner faiblement dosé (55).

- Risque d'investigation invasive, éventuellement futile :

Le risque d'encourir une procédure invasive pour une lésion au final bénigne. Dans l'étude NELSON, sur 1000 personnes faisant l'objet d'un dépistage, 22 avaient un résultat positif, dont 9 avaient *in fine* un cancer broncho-pulmonaire et 13 étaient des faux-positifs avec un risque d'explorations complémentaires futiles, éventuellement invasives (56). Dans l'essai DEP'80 de la Somme, sur les 1307 individus inclus, 57 étaient positifs (6,0%) dont 26 cancers (2,7%) et 29 faux positifs (3,1%) (57).

Ce risque, important, est toutefois à nuancer. En effet, les investigations des tests positifs, font essentiellement appel à des examens non-invasifs, radiologiques le plus souvent. C'est le cas de NLST où plus de 97% des investigations chez les faux-positifs reposaient sur des examens radiologiques (58). C'est le cas également dans l'essai DEP'80 : sur les 29 faux-positifs, 16 (55%) n'ont été explorés que par des imageries en coupe (TEP, scanner, IRM) ; 11 (38%) ont bénéficié d'une endoscopie bronchique souple en complément ; et 2 ont subi une investigation invasive (une bronchoscopie rigide pour un hamartome endobronchique et une vidéo-thoroscopie pour une malformation adénomatoïde kystique) (57).

- Risque lié à l'irradiation induite :

L'irradiation résultant des scanners peut être considérée comme marginale, la dose efficace résultant des 3 scanners de l'étude est de 0.3 à 07 mSv, soit de 2 à 6 mois d'irradiation d'origine naturelle. Le risque lié à l'irradiation induite par les scanners répétés (scanners de dépistage, scanner intermédiaire, scanner diagnostics...) doit toutefois être discuté. Le risque de développer des cancers radio-induits ne peut pas être totalement écarté mais apparaît extrêmement faible notamment en raison de l'âge des personnes concernées par le dépistage (59). De plus, la réduction de la mortalité globale observée dans l'essai NLST suggère l'absence de conséquences significatives en termes de survie. Le fait que ce bénéfice soit persistant à long terme (13 ans dans le cadre de NLST (60), 11 ans dans le cadre de NELSON (56) est un argument supplémentaire. Dans l'essai italien ITALUNG, ayant randomisé 3206 personnes pour un dépistage par scanner annuel pendant 5 ans versus l'absence de dépistage, la dose d'irradiation moyenne individuelle cumulée liée au dépistage est comprise entre 6,2 mSv et 6,8 mSv; 77% de cette dose était liée aux examens de dépistage, et 23% aux examens complémentaires effectués après un examen positif (61). *McCunney et al.* ont tenté de modéliser les effets délétères liés à l'irradiation induite par les scanners. Toutefois, les auteurs ont effectué des approximations et n'ont pas pris en compte le bénéfice attendu du dépistage dans ce modèle (62,63). Enfin, l'évolution actuelle des techniques d'acquisition permettent de diminuer drastiquement l'irradiation, particulièrement par rapport aux imageries des années 2000-2010.

- Risque de sur-diagnostic :

Il existe un risque de sur-diagnostic, c'est-à-dire de dépister et traiter des tumeurs indolentes qui n'auraient pas eu de traduction clinique et n'auraient pas été responsable du décès du sujet si elles n'avaient pas été détectées. Ce risque ne concerne toutefois qu'une fraction des cancers broncho-pulmonaires, la majorité ayant au contraire un temps de doublement court de 180 jours en moyenne (64,65). L'évaluation précise du sur-diagnostic est complexe car elle requiert un recul important. Ce risque varie de 0% à 67% selon les études et surtout les méthodes d'évaluation (66–68). Dans l'étude NLST, sur 320 sujets dépistés pour éviter un décès par cancer broncho-pulmonaire, on estime le nombre de sur-diagnostic à 1,38 individus (67). Très récemment, les résultats à long terme (12 ans) de l'essai NLST se sont montrés rassurants, évaluant le risque de sur-diagnostic à seulement 3% après exclusion des adénocarcinomes bronchiolo-alvéolaires/lépidiques (correspondant morphologiquement aux opacités en verre dépoli). Le surdiagnostic concerne les cancers à temps de doublement lent (69,70) dont tous ne nécessitent pas d'être traités, surtout s'ils sont observés chez des participants plus âgés et éventuellement comorbides (71,72). Dans le cadre de l'étude IMPULSION, nous avons choisi d'utiliser les algorithmes recommandés par l'INCa (45) dérivés des études post-hoc de NELSON (27,73) et des recommandations de l'*European Society of Thoracic Imaging* (ESTI)<sup>2 3</sup>. Ces lésions en verre dépoli y font l'objet d'une prise en charge spécifique détaillée ci-après.

- Anxiété et altération de la qualité de vie :

<sup>2</sup> Prokop M et al. Aggressiveness-guided nodule management for lung cancer screening in Europe - Justification for follow-up intervals and definition of growth. *Eur Radiol.* 2025 (In Press).

<sup>3</sup> Snoeckx A et al. Lung Cancer Screening with low-dose CT: Definition of positive, indeterminate and negative screen results. A Position Paper from the European Society of Thoracic Imaging. *Eur Radiol.* 2025 (In Press).

La réalisation d'un test de dépistage, l'attente du résultat, et un résultat intermédiaire ou positif, peuvent entraîner une anxiété qui peut elle-même altérer la qualité de vie. Cet effet est toutefois modéré. Dans une revue systématique, le dépistage induit un inconfort psychologique à court-terme mais il n'y a pas d'effet à plus long terme sur la qualité de vie liée à la santé. Le fait d'être faux-positif est logiquement associé à une augmentation de la détresse psychologique mais à court-terme uniquement, avant de revenir au même niveau que celui des individus avec des résultats négatifs (74). Dans l'étude PanCan, l'impact du dépistage sur la qualité de vie liée à la santé est modeste (75). D'autres études se sont intéressées à l'évolution de la qualité de vie et de l'anxiété des sujets dépistés et les données sont également plutôt rassurantes (74,76–79).

- Autres contraintes liées à l'étude :

- La réalisation d'une visite d'inclusion (consultation médicale) supplémentaire par rapport aux soins courants.
- Le remplissage de questionnaires pouvant générer un inconfort et une anxiété.
- La réalisation d'une spirométrie optionnelle et les désagréments occasionnés par cette dernière : les contre-indications sont exceptionnelles (pneumothorax) et les risques quasi nuls. Il peut par contre arriver que certaines personnes soient trop fatiguées pour réaliser cet examen. De même, il est nécessaire d'avoir une compréhension minimum du français. Les risques sont l'inconfort, l'anxiété, la toux et de très rare cas de lipothymie ou une dyspnée aigue.
- Pour le prélèvement biologique impliquant une ponction veineuse optionnelle : l'inconfort, l'anxiété et la douleur au point de ponction, une ecchymose voire un hématome au point de ponction ; très rarement un risque de surinfection cutanée et/ou de lipothymie.

Au total, la balance bénéfique/risque ne paraît pas défavorable. Le bénéfice individuel et collectif semble en effet supérieur aux risques individuels potentiels.

### **3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES DE JUGEMENT**

#### **3.1 Objectif principal de la recherche**

L'objectif principal est d'estimer le taux de détection des cancers du poumon dans la population dépistée par scanner thoracique faible dose.

Le critère d'évaluation principal est le nombre de personnes avec un cancer dépisté divisé par le nombre de personnes incluses dans l'étude. Soit une analyse en intention de dépister.

On définit une personne avec un cancer dépisté (détection) comme une personne présentant un scanner avec des critères radiologiques de dépistage positif et recevant une confirmation histologique (ou cytologique) de malignité ou, dans de rares cas, une validation du diagnostic de cancer par décision de la RCP.

#### **3.2 Objectifs secondaires de la recherche**

##### **3.2.1 Evaluation de la performance du dépistage**

Elle sera évaluée par les proportions respectives de :

- Vrais positifs : scanner positif et confirmation de malignité,
- Vrais négatifs : scanner négatif (absence de nodules, ou nodules ne satisfaisant pas les critères de dépistage positif ou indéterminé, cf. algorithmes) y compris lors de la lecture rétrospective en cas de diagnostic de cancer dans l'année qui suit.
- Faux positifs : scanner positif et diagnostic de malignité non retenu après investigation(s) adaptée(s)
- et faux négatifs : scanner considéré comme négatif mais diagnostic de cancer dans l'année et scanner rétrospectivement interprété comme positif ou indéterminé.

On définit le cancer d'intervalle comme: le diagnostic de malignité (soit preuve histo- ou cytologique, soit, dans de rares cas, par décision prise en RCP) d'une lésion qui, rétrospectivement, était considéré à raison

comme négative au(x) précédent(s) scanner(s) de dépistage ou qui est apparue par rapport au(x) scanner(s) précédent(s), sous réserve qu'elle soit détectée au cours de l'intervalle attendu dans le cadre du dépistage (jusqu'à 12 mois au 1er tour puis jusqu'à 24 mois aux tours suivants). Les cancers d'intervalles seront interceptés dans IMPULSION de plusieurs manières :

- par questionnaire adressé aux participants au cours du suivi du dépistage, à M12, M36 et M48
- par les données de l'Assurance Maladie (SNDS),
- via un lien avec les registres dans les régions où cela s'avère réalisable. En effet, les registres de cancer et/ou les données de l'Assurance Maladie permettent une estimation non biaisée de l'incidence, du pronostic et des principales caractéristiques épidémiologiques des cancers en population générale et en suivent les tendances depuis plusieurs dizaines d'années. L'exhaustivité de leur recueil permettra le dénombrement des cancers d'intervalle survenus entre deux tours de dépistage.

### 3.2.2 Exploration et comparaison de plusieurs modalités de repérage et d'invitation de la population cible

La participation de la population cible est un déterminant majeur de la réussite de l'organisation du dépistage d'un cancer. Pour les dépistages existants, sein et colon rectum par exemple, l'estimation de cette participation repose sur les estimations de la population cible mises à disposition par l'INSEE. De plus, l'organisation du dépistage par région confiée aux CRDC ou tout autre structure régionale validée permet d'estimer et de comparer les participations entre des populations bien définies.

Pour le cancer du poumon, l'effectif de la population cible du dépistage (personnes éligibles) n'est pas connu avec précision puisqu'il est défini, en plus des critères d'âge, par une intensité de consommation de tabac dont on ne connaît pas avec justesse la prévalence dans la population générale et qui peut varier entre différents territoires ou populations.

Le projet intégrera plusieurs solutions d'invitations ou de repérage :

- La modalité « standard » consistera en :
  - Une sensibilisation du public cible via la communication menée autour du projet ainsi que la sensibilisation menée par le réseau ambassadeur (cf. ci-après).
  - Les participants sont ensuite inclus :
    - Par un investigateur, lors d'une visite d'inclusion (cf. ci-après), le cas échéant après pré-sélection par le centre national d'appel et/ou le formulaire en ligne du site internet de l'étude.
    - OU via les médecins généralistes participant, au sein de leur patientèle, après repérage.
- D'autres modalités de sollicitation seront mises en œuvre. La modalité précise sera capturée par une variable spécifique dans la base de données, permettant ultérieurement de comparer les différentes modalités.
  - Envoi de documents de sensibilisation adressés à la population cible des 50-74 ans dans certains territoires ;
  - Des dispositifs d'aller-vers seront également mis en œuvre (cf. ci-dessous).
  - De même, des programmes de détection hospitalière seront mis en œuvre.
  - D'autres modalités pourront être mise en œuvre dans le cadre de projets régionaux ou ancillaires et feront l'objet de demande de financements complémentaires.
  - Toutes ces modalités ont en commun de solliciter la population générale pour amener des participants éventuels à vérifier leur éligibilité (via le centre national d'appel et/ou le site internet de l'étude) puis à être orientés vers un investigateur pour être informés sur l'étude et inclus dans celle-ci après signature du consentement.

**Définition du réseau ambassadeur :**

Les ambassadeurs sont les personnes qui ont été sensibilisées à la thématique du dépistage du cancer du poumon, dans le cadre de leur profession ou de leurs activités, y compris leurs activités bénévoles. Ces personnes peuvent être des soignants (toutes professions et disciplines), des représentants d'institutions (collectivités, assurance maladie, ARS, CRCDC...), des associatifs (Ligue contre le cancer, comités départementaux des maladies respiratoires, autres...), ou encore des citoyens. Le réseau ambassadeur est formé à la thématique du dépistage du cancer du poumon et des maladies liées au tabac en général. Il ne s'agit pas d'une formation au protocole IMPULSION. Les formations de sensibilisation au dépistage seront adaptées au niveau des participants mais devront comprendre : les critères d'éligibilité et d'inéligibilité au dépistage, les modalités de réalisation, les bénéfices et les risques attendus, la question de la prévention et du diagnostic précoce des autres maladies liées au tabac.

Certains indicateurs qui ne nécessitent pas d'utiliser des données de la population générale pourront être comparés sans difficulté entre les différentes stratégies de dépistage :

-Critère d'évaluation principal : le taux de détection :

$$Td = \frac{\text{Nombre de personnes avec un cancer dépisté}}{\text{Nombre de personnes incluses dans l'étude}}$$

On définit une personne avec un cancer dépisté (détection) comme une personne présentant un scanner avec des critères radiologiques de dépistage positif et recevant une confirmation histologique (ou cytologique) de malignité ou, dans de rares cas, une validation du diagnostic de cancer par décision de la RCP.

-Critères d'évaluation secondaires :

- Taux d'acceptabilité du scanner :

$$Tas = \frac{\text{Nombre de personnes réalisant au moins un scanner de dépistage}}{\text{Nombre de personnes éligibles identifiées ayant reçu une proposition de scanner}}$$

- Taux de positivité du scanner :

$$Tps = \frac{\text{Nombre de personnes avec un scanner positif}}{\text{Nombre de personnes ayant réalisé un scanner}}$$

Le taux de détection tient compte des patients éligibles qui font la démarche d'entrer dans l'étude mais qui pourraient ne pas recevoir de proposition de scanner ou ne pas réaliser de scanner. Mais ces indicateurs ne permettront pas d'apprécier l'impact global du dépistage dans la population cible générale. Pour mesurer cet impact, et comparer entre elles différentes stratégies de proposition de dépistage, il faut convenir d'un dénominateur commun comparable entre différents territoires ou différentes populations.

A moins de disposer de données plus fiables d'ici l'implémentation du projet, le calcul du dénominateur s'appuiera sur un travail financé par l'INCa qui estime la population éligible à 5,75% de la population générale, soit 18% de la population des 50-74 ans. Autant que faire se peut, le calcul de ce dénominateur et des indicateurs se fera sur une base géographique en utilisant les différentes échelles géographiques pour lesquelles les données INSEE sont disponibles de la Région à l'Ilots Regroupés pour l'Information Statistique (IRIS – entité infra-communale), afin de permettre les comparaisons entre régions.

Nous définissons pour une population donnée ou un territoire donné plusieurs indicateurs plus ou moins intégratifs.

-Indicateurs principaux :

- Le taux de participation

$$Tpa = \frac{\text{Nombre de participants ayant reçu au moins un scanner de dépistage}}{\text{Nombre de personnes éligibles théoriques (18% population 50 – 74 ans)}}$$

- Le taux de performance

$$Tpe = \frac{\text{Nombre de personnes avec un cancer dépisté}}{\text{Nombre de personnes invitées}}$$

Tpe évalue de manière intégrée à la fois la capacité du dispositif à repérer correctement la population cible et à les faire adhérer au dispositif

-Indicateurs secondaires :

- La capacité du dispositif à mobiliser la population sera appréciée par le taux de mobilisation

$$Tm = \frac{\text{Nombre de personnes ayant testé leur éligibilité (consultation, plateforme)}}{\text{Nombre de personnes invitées}}$$

- Le taux de repérage :

$$Tr = \frac{\text{Nombre de personnes ayant reçu une proposition de scanner}}{\text{Nombre de personnes invitées}}$$

Le rapport  $Tr/Tm$  permettra d'apprécier la qualité du ciblage de la population.

#### -Stratégie d'invitation active par des médecins généralistes (MUST-MG) :

Dans un échantillon de 100 médecins généralistes du réseau MUST, nous testerons la stratégie « invitation personnalisée par le généraliste », à savoir une invitation spécifique par le médecin généraliste. Les individus éligibles, fumeurs ou anciens fumeurs âgés de 50 à 74 ans seront repérés dans la patientèle de ces médecins généralistes via des requêtes sur leur logiciel métier, et une invitation leur sera transmise par courrier signé par leur médecin généraliste. Ceci permettra d'avoir un dénominateur et d'estimer le taux de participation.

Dans la mesure où les patients de cet échantillon de médecins généralistes ne peuvent pas être considérés comme représentatifs de la population française, nous proposons une étude expérimentale, avec un plan d'expérience en cluster avec permutation séquentielle (*stepped wedge design* (80)) pour comparer cette stratégie à une stratégie contrôle comprenant la sensibilisation par l'assurance maladie, et éventuellement toute autre stratégie mise en place régionalement avant le début de cette étude.

Pour cette sous-étude, par période de deux mois, 20 médecins généralistes tirés au sort inviteront tous leurs patients éligibles (stratégie expérimentale). Ainsi, il sera possible de comparer le taux de participation réel (le dénominateur étant connu, en supposant qu'il reste constant sur la période de l'étude) dans les périodes contrôles et les périodes expérimentales.

Le plan d'expérience en cluster avec permutation séquentielle a deux avantages : d'une part tous les médecins généralistes participants inviteront leur patientèle éligible. D'autre part le décalage dans le temps des périodes expérimentales permettra à des ARC/TEC d'établir les listes des patients éligibles chez l'ensemble des médecins généralistes, ce qui n'est pas réalisable sur une courte période pour l'ensemble des 100 médecins participants.

Une partie des patients de ces médecins généralistes ayant pu participer avec la sensibilisation de l'Assurance Maladie ne participeront pas à nouveau lors de la période expérimentale. Des analyses de sensibilité seront conduites considérant ces patients comme participants lors de la période expérimentale (analyse principale), ou seulement pour une partie d'entre eux (analyses de sensibilité).

Nous décrirons les taux d'inclusion, les caractéristiques socio-démographiques des populations incluses, les co morbidités identifiées et les stades des cancers dépistés en fonction des différentes stratégies.

**Observatoire des inégalités sociales et territoriales :**

D'un point de vue descriptif et analytique, les inégalités sociales et territoriales associées au dépistage du cancer du poumon peuvent apparaître, comme pour les autres localisations cancéreuses, à toutes les étapes : en amont (éloignement géographique et social de l'offre de dépistage, déterminisme socioculturel, réseau familial et social,...), comme en aval (suivi après un test positif, délais de prise en charge, filières de soins, traitement principal et secondaire, survie, qualité de vie,.....).

A cette étape de la construction du programme national de dépistage du cancer du poumon, nous proposons de mettre en place dans tous les territoires qui participent à l'étude de faisabilité un dispositif capable de mesurer ces inégalités sociales et territoriales de manière fiable, précise et comparable dans le temps et dans l'espace, à l'instar de ce qui a déjà été fait en France pour le cancer colorectal ou le cancer du sein.

Une collaboration sera mise en place avec la plateforme MapinMed (Université de Caen) pour géocoder tous les individus recrutés dans l'étude à partir de leur adresse complète disponible dans le SI. Le géocodage utilisera la plus petite entité géographique censitaire disponible (l'Ilot Regroupé pour l'Information Statistique (IRIS), afin d'évaluer leur environnement socioéconomique, et leur enclavement en santé grâce aux indices agrégés disponibles. L'environnement socioéconomique sera mesuré grâce à la version française de l'*European Deprivation Index* (EDI) validé dans de nombreuses études en France et en Europe (81). L'enclavement en santé sera évalué au moyen de l'indice SCALE (82). Enfin, plusieurs distance réseaux pourront être calculés à façon.

Ainsi, tous les indicateurs de participation au processus de dépistage, ainsi que tous les indicateurs de performance et d'impact du dépistage pourront être calculés en fonction des caractéristiques socioéconomiques des individus et de leur lieu de vie. Les analyses statistiques multiniveaux utilisées seront identiques à celles utilisées récemment dans l'étude SISTER décrivant les inégalités socio territoriales de participation au dépistage du cancer du sein en France (83).

A moyen terme, Il s'agira d'alimenter en continu un « tableau de bord » des inégalités sociales et territoriales, d'analyser les parcours afin d'identifier les moments cruciaux de construction de ces inégalités au moment de la proposition de dépistage et dans la prise en charge des personnes dépistées. Dans ce cadre, nous développerons une collaboration avec les registres de cancer du réseau FRANCIM dans les territoires de l'expérimentation qui en sont dotés.

**-Les stratégies « d'aller vers »**

Plusieurs stratégies d'« aller-vers » seront testées dans le projet, incluant de manière non exhaustive des projets de dépistage mobile (camion-scanner, stands d'inclusion, transport des patients vers les scanners...) ainsi que des projets régionaux ou territoriaux, s'appuyant sur les actions existantes pour les autres dépistages. Ces stratégies ne sont pas financées par ce projet. Dès lors que ces expérimentations seront conduites sur des territoires bien définis, quelle qu'en soit la taille (de la région à l'IRIS), leur impact sur la participation et l'efficacité du dispositif pourra être mesuré à l'aide des indicateurs définis ci-dessus et comparés à la participation des zones géographiques utilisant le processus d'invitation standard. L'impact de ces stratégies d'aller vers sur les inégalités sociales de participation pourra être mesuré et comparé à la situation standard grâce à l'utilisation des indicateurs agrégés déjà cités.

L'évaluation des inégalités sociales et territoriales de participation sur l'ensemble des territoires portant l'expérimentation se fera directement à partir de l'analyse des données du dépistage géocodées dans le SI et l'utilisation des indicateurs agrégés appropriés (dont la version française de l'*European Deprivation Index*). L'influence des différentes modalités de repérage, d'information et d'invitation se fera au moyen de plusieurs études « ici-ailleurs » nichées dans la cohorte, testant chacune une modalité d'organisation particulière à la modalité d'invitation standard (voir ci-dessous).

Plusieurs modalités d'organisation aller-vers sont d'ores et déjà identifiées :

- **Modalité 1 : Aller-vers mobile**

Les caractéristiques épidémiologiques du cancer du poumon, à savoir son hétérogénéité géographique et sa détermination sociale laissent penser que, plus encore que pour d'autres cancers, le dispositif national doit inclure des dispositifs adaptés à des populations éloignées du dépistage : populations enclavées, population socialement défavorisées, populations carcérales,

populations handicapées, populations institutionnalisées (Etablissement Psychiatrique Santé Mentale etc...). A l'instar des expériences étrangères récentes (84,85), nous souhaitons mettre en place de manière coordonnée et dans un cadre strict d'évaluation un certain nombre d'expérimentations d'aller-vers. En amont de l'organisation du dépistage, et comme cela a été réalisé pour la récente expérimentation du mammobile en Normandie (86), la mise à disposition par la plateforme MapInMed de la cartographie socioéconomique à l'échelle infra-communale de l'IRIS de chacune des régions impliquées permettra d'orienter la stratégie de l'action vers des territoires particulièrement défavorisés ou enclavés. A chaque fois, la population-cible sera dûment caractérisée et dénombrée afin de quantifier la capacité de l'action à toucher la population cible. Les modalités d'information de la population et de mobilisation des acteurs locaux seront détaillées pour répondre à l'ensemble des questions existantes.

L'intégration de ces expérimentations au sein du Système d'information permettra d'évaluer leurs résultats et de les comparer aux modalités « standards » du dépistage dans des territoires comparables en termes de déprivation sociale et d'enclavement en santé. Au-delà du gain espéré en termes de participation et de réduction des inégalités sociales, il s'agira en particulier de s'assurer de la qualité des actes proposés à chaque étape du dispositif (performance, délais de prise en charge, etc.) et de leur non-infériorité par rapport au dépistage usuel.

Parmi les dispositifs d'aller-vers, deux unités « scanner » mobiles : l'unité de Lyon (MobILYAD en AURA ; livrée en Mai 2025) et l'unité de Caen (ScanTruck en Normandie attendue en 2026) et trois unités de consultation mobiles avec liaison informatique au système d'information seront utilisées: projets CAMINOR (Ile de France), DA CAPO (PACA) et CENTAURE (projet inter-régional : Hauts de France, Sud-PACA, Auvergne Rhône-Alpes, Bourgogne Franche Comté, Nouvelle Aquitaine), sous réserve de leur financement. La capacité de ces dispositifs à augmenter la participation globale et à réduire les inégalités sociales et territoriales sera évaluée à l'aide des outils et des méthodes déjà mobilisés dans un projet similaire antérieur portant sur le dépistage du cancer du sein («mammobile »)(86). Il s'appuiera notamment sur la mise à disposition des méthodes et des outils géomatiques de la plateforme nationale « MapinMed » qui permettront en amont de l'action de définir dans chacune des régions concernées les territoires d'intervention en fonction de leur éloignement d'un centre de radiologie (calcul distance réseau), et de leur niveau de défavorisation socioéconomique (*European Deprivation Index*) (81). En aval de l'action, L'intégration de ces informations dans le Système d'Information permettra de conduire des analyses statistiques multiniveaux (niveau individuel et niveau agrégé (IRIS) modélisant l'effet de l'offre supplémentaire apportée par le camion sur la probabilité de participation au dépistage parmi la population éligible. Dans les territoires disposant déjà d'une étude de dépistage RIPH2, l'orientation peut être faite vers des unités mobiles, pour inclusion dans leurs cohortes respectives, organisation du premier scanner de dépistage, et suite du parcours selon l'organisation du centre.

Ces allers-vers mobiles seront considérés, sur le plan organisationnel et réglementaires, comme des centres investigateurs à part entière.

- Modalité 2 : Actions d'aller vers menées par les CRCDCs, telles que les dépistages combinés, et les actions menées par certaines caisses départementales de l'assurance maladie (CPAM du 93) pour amener au dépistage des cancers les populations socialement défavorisées. L'implication dans certains territoires des CESAMs, centres de santé de l'assurance maladie permettra de proposer le dépistage aux individus éligibles en situation précaire et sans médecin traitant déclaré.

Les taux de participation et de performances obtenues dans les zones géographiques concernées par ces expérimentations seront comparés à ceux obtenus dans les zones ou les modalités d'invitation au dépistage correspondaient à la modalité standard. La modalité « standard » correspond aux participants repérés et/ou invités de manière habituelle dans le programme.

#### -Stratégie d'interception hospitalière :

Il s'agit de proposer aux personnes qui consultent dans un établissement de santé pour une autre cause, si elles sont éligibles, d'être incluses dans l'étude IMPULSION.

### 3.2.3 Mesure du taux d'adhésion aux invitations initiales, itératives et de suivi

L'adhésion globale de la population au dépistage pourra être évaluée par plusieurs indicateurs :

- Nombre de connexion au site internet, taux de conversion de la page d'auto-évaluation de l'éligibilité (rapport entre le nombre d'utilisations du calculateur en ligne générant un caractère « éligible » et le nombre de participants faisant la démarche de s'inscrire à l'étude et de prendre rendez-vous avec un investigateur sur la plateforme).
- Nombre d'appels au centre national d'appel, nombre d'appels résultant en un caractère « éligible » et nombre de conversions en prise de rendez-vous avec un investigateur ;
- Courbe d'inclusion rapportée au nombre de sites ouverts et à la population invitée.

L'adhésion aux différents scanners de dépistage sera définie comme :

$$T_a = \frac{\text{Nombre de participants recevant le scanner considéré}}{\text{Nombre de personnes éligibles à un scanner (intermédiaire ou de suivi)}}$$

Le taux d'adhésion aux scanners intermédiaires ( $T_{ai}$ ) sera défini comme la proportion de participants éligibles à un scanner intermédiaire (absence de critère de sortie) ET réalisant effectivement le scanner dans le délai imparti (+/- 6 semaines).

Le taux d'adhésion aux scanners de suivi ( $T_{a1}$ ,  $T_{a3}$ ,  $T_{a5}$ ...) sera défini comme la proportion de participants éligibles à un scanner de suivi (absence de critère de sortie) ET réalisant effectivement le scanner dans le délai imparti (+/- 4 mois).

Les déterminants de l'adhésion seront analysés (caractéristiques socio-démographiques des participants, mode de repérage et d'invitation, spécialité du médecin ayant réalisé l'inclusion).

### 3.2.4 Mesure du taux de complications des investigations invasives chez les positifs (vrais positifs et faux positifs)

Pour les participants ayant un compte-rendu de scanner « positif », les modalités, résultats et complications des actes diagnostics (TEP, endoscopie, ponction sous scanner ou guidée par échographie, chirurgie) seront recueillis dans les dossiers médicaux des participants et feront l'objet d'une analyse descriptive.

On mesurera également le taux de cancers du poumon de stade précoce parmi les cancers du poumon diagnostiqués au décours d'un scanner de dépistage (*Critère d'évaluation : nombre de cancer du poumon diagnostiqués de stade I ou II divisé par le nombre total de cancers du poumon diagnostiqués*).

### 3.2.5 Mesure du taux de fumeurs actifs n'ayant pas honoré de consultation de tabacologie

On recueillera le taux de fumeurs actifs ayant exprimé une opposition à l'aide au sevrage tabagique qui leur sera systématiquement proposée, ou qui n'ont pas honoré le rendez-vous qui leur sera transmis, ainsi que les déterminants de ce refus.

On évaluera également les taux de sevrage au cours du suivi ainsi que leurs prédicteurs.

### 3.2.6 Evaluation de la faisabilité et de la pertinence d'une double lecture des scanners et de l'IA

Ces deux évaluations seront combinées. En effet, si la plupart des études publiées à l'exception de l'étude NLST ont reposé sur une lecture des scanners par deux radiologues, des solutions d'IA performantes, reposant sur du *deep learning* sont désormais disponibles et peuvent jouer le rôle de deuxième lecteur. C'est cette modalité (simple lecture plus IA) qui est en œuvre en Croatie et en Angleterre, sans avoir été testée. La validité de cette approche est la question de recherche de l'étude CASCADE (18). Les résultats de l'analyse intermédiaire tendent à valider cette approche qui doit être testée plus largement dans le cadre du programme pilote.

- Concordance pour le classement en « dépistage négatif » versus « positif ou indéterminé » par une lecture simple assistée par IA et la double lecture (assistée par IA) avec troisième lecture d'adjudication en cas de désaccord (= référence), mesurée par le coefficient kappa
- Concordance pour le classement en « dépistage négatif » versus « positif ou indéterminé » par

l'IA seule et la référence, mesurée par le coefficient kappa

### 3.2.7 Mesure du taux de découverte de calcifications coronaires, d'emphysème pulmonaire, d'ostéoporose et d'« incidentalomes »

Pour chacune de ces lésions, l'indicateur sera le taux de découverte (nombre de participants avec la lésion rapportée au nombre de participants ayant bénéficié d'au moins un scanner). La présence de lésions d'emphysème (classification de Fleischner (87)), le score calcique de Shemesh (88), la mesure de la densité osseuse en T8, et la mesure du diamètre de l'aorte thoracique ascendante si >4cm, font partie des informations systématiquement recueillies dans le compte-rendu standardisé du scanner de dépistage. Le compte rendu standardisé rapportera les lésions interstitielles (ILA, histiocytose) (89,90), la présence de fractures tassements ostéoporotiques et l'ensemble des lésions pertinentes (91,92).

### 3.2.8 Impact du programme sur les filières de soins

Les impacts sur les filières de soins pourront être mesurés en évaluant les délais suivants, leur évolution dans le temps et leurs prédicteurs :

- Délai entre l'inscription sur la plateforme et la réalisation de la visite d'inclusion,
- Délai entre l'inclusion et la réalisation du scanner initial,
- Délai de mise à disposition des compte-rendus radiologiques (simple et double lecture),
- Délai de premier contact avec un(e) tabacologue puis nombre (et délai) de consultations de suivi, pour les fumeurs actifs venus en consultation de tabacologie
- Avec pour date de référence la date de réalisation du scanner :
  - Délai de prise en soin des cas positifs (consultation spécialisée oncologie thoracique et/ou RCP),
  - Délai de présentation en RCP des cas positifs
  - Délai au diagnostic positif (date de compte-rendu anatomopathologique ou de RCP en l'absence) chez les cas positifs,
  - Délai au premier traitement des cas positifs le nécessitant,
  - Délai à la première consultation de chirurgie thoracique,
  - Délai à l'intervention chirurgicale
  - Délai et réalisation effective de autres consultation(s) en fonction des lésions incidentes identifiées (emphysème, score calcique élevé, incidentalome nécessitant une prise en soin).

Par ailleurs les consommations de soins seront comparées entre les patients adhérents et les patients non adhérents au dépistage en distinguant deux dénominateurs différents : la population cible et la population invitée après chaînage au SNDS.

### 3.2.9 Constitution d'une banque d'image

Dans le cadre de l'étude IMPULSION, une banque d'images, à visée de recherche et d'enseignement sera constituée à partir de l'ensemble des scanners réalisées dans le cadre de l'étude (scanners initiaux, intermédiaires et de suivi), sauf opposition expresse du participant.

### 3.2.10 Définition de scores de risque

Des scores de risques ont été développés afin de mieux identifier les individus à haut risque de cancer du poumon et permettre une meilleure sélection des candidats aux dépistage (93). Le score PLCO<sub>m2012</sub> est l'un des plus utilisés (94,95). Il incorpore certaines variables associées au statut socio-économique telles que le niveau d'éducation ou l'IMC. Un nouveau score britannique prend en compte l'indice de précarité sociale reliée au territoire d'habitation (indice Townsend) (96). En effet, la précarité ou « santé sociale » semble être un facteur prédictif important aussi bien du tabagisme (97,98) que du risque de cancer du poumon (99).

Un article récent du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), montrait qu'une stratégie d'éligibilité au dépistage basée sur le score de risque PLCO<sub>m2012</sub> (au seuil de  $\geq 1,51\%$ ) (100), comme en Angleterre, permettrait de réduire la population à dépister tout en augmentant son bénéfice (nombre d'individus à dépister pour éviter un décès par cancer du poumon dans les 5 ans réduit d'un tiers, passant de

310 avec la stratégie actuellement recommandée à 211 avec le score) (46). Ceci illustre la pertinence d'évaluer l'intérêt des scores de risque et d'envisager la création de score(s) adapté(s) à la population française. A partir des variables collectées dans le cadre de l'étude IMPULSION, il est prévu de d'identifier celles pouvant être intégrées à l'établissement d'un score prédictif de cancer pulmonaire au sein de la population éligible, adapté à la population française. Ce score pourra ensuite être testé pour validation dans d'autres études.

### 3.2.11 Etude médico économique

Une étude des coûts induits par le dépistage sera effectuée, et comparée aux couts des traitements des cancers dépistés s'ils avaient été diagnostiqués à un stade avancé.

L'analyse des données de coûts en lien avec le dépistage, dans le cadre de la recherche est nécessaire pour disposer des informations nécessaires à la modélisation de l'impact du dépistage sur les bénéfices médicaux et les dépenses de santé (analyse d'impact budgétaire et analyse coût efficacité).

Les coûts en relation avec le dépistage seront estimés dans le périmètre du système de soins, en considérant uniquement les dépenses en lien avec le cancer (sans inclure à ce stade les autres pathologies découvertes ou traitées) en retenant deux points de vue, celui de l'Assurance Maladie et celui du producteur (pour suivre les recommandations de la HAS). L'estimation des coûts associés au dépistage comprend :

- Coûts associés au déploiement du dispositif
- Coût des actes professionnels, imagerie et interventions en lien avec le dépistage

Les données sur les ressources consommées pour le déploiement du dispositif seront estimées à partir des budgets alloués pour le projet. Les actes professionnels en lien avec l'information des participants et l'orientation vers le dépistage (médecins généralistes, pharmaciens) seront valorisés à partir des sommes réellement versées, avec une analyse de sensibilité sur les types de professionnel et les montants attribués.

Les actes d'imagerie seront valorisés à partir des tarifs de la nomenclature. Les actes invasifs, et chirurgicaux seront valorisés à partir des tarifs et des coûts de l'ENCC. Le suivi des participants pour le recueil des consommations s'arrête à 3 ans après le scanner initial.

Nous estimerons dans un premier temps les ratios suivants :

- Coût / participant inclus
- Coût/ cancer dépisté
- Coût/cancer dépisté en fonction du stade

La répartition des cancers dépistés en fonction du stade, et les coûts associés au dépistage par stade, permettront dans un second temps de modéliser l'effet attendu du dépistage sur la morbi mortalité et les dépenses, en lien avec le cancer. Il sera nécessaire de modéliser également un impact budgétaire attendu, du point de vue de l'Assurance Maladie, en incluant les informations sur l'observance du dépistage à 3 ans. Enfin, un modèle d'évaluation de cout-efficacité sera produit, en utilisant les années de vie gagnées et les DALY (*Disability-Adjusted Life Years*) évitées pour produire un ICER. Le bras comparateur sera fourni par les données historiques et les modèles existant dans le domaine pour la mortalité(46,101).

## 3.3 Justification et objectifs des études ancillaires associées

### 3.3.1 Sous-cohorte "Panel"

La taille de la cohorte IMPULSION (N= 20 000 participants) rend l'exercice d'une collection exhaustive de données auprès des participants particulièrement complexe et coûteuse. Nous souhaitons en outre réduire au maximum les données manquantes. Nous avons donc fait le choix de limiter drastiquement le nombre de questionnaires soumis à l'ensemble des participants de l'étude (questionnaires initiaux, et de suivi) ainsi que de limiter le nombre de questions dans chacun des questionnaires et d'éviter les questions longues et/ou complexes.

Inversement, certaines hypothèses soulevées par le déploiement du dépistage (qualité de vie, anxiété, expérience du parcours de dépistage, comportements de santé par exemple) imposent des questionnaires plus complexes ou plus fréquents que ce que nous avons prévus.

Afin de répondre à cette problématique, nous proposons de créer une sous-cohorte ancillaire optionnelle au sein de l'étude IMPULSION selon les modalités décrites ci-après.

### 3.3.2 Evaluation d'acquisitions scanographiques en ultra basse dose (LUCIDE : LUng Cancer screening wIth ultra-low DosE chest CT)

Les protocoles de dépistage du cancer du poumon impliquent la réalisation d'un scanner faible dose annuel ou biannuel. Bien que les essais tels que NLST et NELSON n'aient porté que sur 3 à 4 cycles de dépistage, il n'y a pas de justification à interrompre le dépistage après ce nombre limité de scanners chez les personnes éligibles. L'effet protecteur du dépistage semble en effet s'estomper au fur et à mesure que l'on s'éloigne du dernier dépistage (4). Par ailleurs, un autre essai, l'étude italienne MILD, a montré l'efficacité d'un dépistage prolongé du cancer du poumon au-delà de 5 ans sur la mortalité à 10 ans (6). Les sujets rejoignant le programme à 50 ans, et non sevrés du tabac, pourraient ainsi recevoir jusqu'à 25 scanners avant d'atteindre la limite d'âge supérieure du dépistage, ce qui représente une dose cumulative substantielle de rayonnement, supérieure à celle des essais de dépistage déjà menés. Dans une revue récente, Jonas et al ont estimé que la dose cumulée pour un scanner à faible dose annuelle sur 25 ans de dépistage serait de 20,8 à 32,5 mSv, en comprenant d'éventuelles explorations supplémentaires (scanner de suivi, TEP-scanner) en cas de nodules suspects (102).

Les effets de l'exposition aux rayonnements à faible dose en imagerie médicale sont encore débattus, car les preuves scientifiques font défaut. Toutefois, le modèle « linéaire sans seuil », dérivé des effets visibles à des doses de rayonnement plus élevées, a été approuvé par des groupes d'experts<sup>4</sup> (103). Très récemment, une étude de modélisation basée sur les données des scanners réalisés en 2023 aux Etats-Unis a projeté que 5% de nouveaux cancers diagnostiqués pourraient être des cancers radio-induits, le cancer pulmonaire en représentant la première cause (104). Plus spécifiquement dans le contexte du dépistage du cancer pulmonaire avec le scanner à faible dose d'irradiation, le risque de cancers radio-induits a été calculé par divers travaux. Il y a vingt ans, Brenner et al. estimaient que si 50 % de tous les fumeurs sevrés et actifs de la population américaine âgés de 50 à 75 ans recevaient un dépistage annuel par scanner, le nombre estimé de cancers du poumon radio-induits serait d'environ 36 000, soit une augmentation de 1,8 % par rapport au nombre autrement attendu (105). Dans une étude sur fantôme, Perisinakis et al. ont évalué que l'irradiation secondaire au dépistage augmentait les risques intrinsèques nominaux de cancer au cours de la vie de 0,13 % chez les hommes et de 0,30 % chez les femmes (106). Dans une autre étude basée sur 10 ans de scanner faible dose annuel chez des fumeurs actifs ou sevrés âgés de 50 ans et plus, Rampinelli et al. ont estimé que, en fonction de l'âge et le sexe des participants, le risque attribuable au cours de la vie de cancer du poumon et de cancers majeurs variait respectivement de 1,4 à 5,5 pour 10 000 personnes dépistées, et de 2,6 à 8,1 pour 10 000 personnes dépistées (107). Enfin, en 2021, Du et al ont calculé que chez les femmes fumeuses actives à plus de 20 cigarettes par jour et exposées à un dépistage annuel de 55 à 75 ans, le nombre de cancers du poumon détectés par dépistage et le nombre de cancers du poumon radio-induits serait respectivement de 112,4 et 2,2 (108).

Au total, si les avantages de la détection précoce des cancers du poumon avec le scanner à faible dose l'emportent certainement sur les dommages potentiels, le risque de cancer radio-induit n'est probablement pas négligeable. À cet égard, plusieurs points sont à retenir. Tout d'abord, il existe des inégalités entre les sexes, les femmes étant plus sujettes que les hommes aux cancers radio-induits, notamment pour les cancers du sein (105–107). Lorsque les américains ont étendu le dépistage à la tranche d'âge des 50-54 ans, il a été calculé que le risque de cancers du poumon radio-induits augmentait de 50 % chez les femmes (109). En outre, la dose de rayonnement peut être considérée comme un obstacle à la participation aux programmes de dépistage du cancer du poumon (110). De plus, la dose de rayonnement administrée dans la pratique courante, par opposition aux protocoles bien conçus dans les études de dépistage, peut dépasser les recommandations de faible dose, ce qui montre que la radioprotection demeure un défi contemporain. Dans une étude portant sur 72 établissements américains où des scanners à faible dose pour dépistage ont été effectués, 47 d'entre eux (65 %) avaient une dose efficace médiane supérieure aux directives des experts (111). S'agissant d'une population présumée en bonne santé, le risque associé au dépistage doit en effet être réduit au minimum.

<sup>4</sup> International Commission on Radiological Protection. Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk, ICRP Publication 99. Ann. ICRP 35 (4). <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%2099> (Accédé le 22.04.2025)

Pour atteindre cet objectif de réduction de la dose de rayonnement cumulé, il existe plusieurs directions de recherche. L'une d'elles consiste à réduire le nombre d'examens scanner dans la population dépistée, en augmentant les intervalles de dépistage chez les participants présentant un risque relativement plus faible de cancer du poumon et en limitant le nombre d'examens de suivi avec des critères optimaux de résultats positifs ou indéterminés (112). Une seconde orientation de la recherche, compatible avec la première, consiste à réduire davantage la dose de rayonnement délivrée par chaque scanner faible dose, tout en respectant le principe clé de radioprotection « *As Low As Reasonably Achievable (ALARA)* » (113). Actuellement, le scanner faible dose est la technique recommandée pour le dépistage. La Société Européenne d'Imagerie Thoracique (ESTI) a fourni des recommandations pour les indices de dose en scannographie volumique (IDSV ou CTDI selon l'acronyme anglais) allant de 0,4 mGy à 1,6 mGy en fonction du poids. Plusieurs techniques permettent néanmoins d'aller plus loin dans la réduction de dose, pour atteindre un niveau de dose proche de celui délivré par une radiographie de thorax de face et de profil (0,15 mSv)<sup>5</sup>.

La préfiltration du rayonnement avec filtre étain est une première technique qui a été étudiée pour la détection des nodules pulmonaires à ultra-basse dose. La préfiltration réduit la quantité de photons de faible énergie qui contribuent principalement à l'exposition du patient, mais n'ont qu'une faible influence sur les informations utiles de l'image. Dans une étude prospective portant sur 425 nodules, Messerli et al. ont montré que la sensibilité globale d'un scanner ultra-basse dose avec filtration étain (dose efficace de  $0,13 \pm 0,01$  mSv) était de 91 %, par rapport à un scanner standard (dose efficace de  $1,8 \pm 0,7$  mSv) (114). D'autres résultats encourageants avec le scanner ultra-basse dose et la filtration étain ont été obtenus par Takashi et al., tandis que Eberhard et al. ont montré la fiabilité des mesures du volume des nodules par rapport aux scanners de références à dose standard ou à faible dose, et la possibilité d'utiliser des algorithmes de détection automatique (115,116). La préfiltration est un outil précieux pour la réduction des doses de rayonnement ; cependant, cet équipement technique n'est pas disponible sur tous les appareils scanners. Deuxièmement, la reconstruction d'images scanner avec des algorithmes de *deep learning* est une autre technique récente qui permet de préserver la qualité de l'image à un faible niveau de dose de rayonnement. De telles techniques de reconstruction offrent une vitesse de reconstruction d'image plus élevée et un aspect moins « plastique » que les algorithmes de reconstruction itérative avancée dits « *model based* » (117). Dans une étude portant sur 1066 nodules pulmonaires, Jiang et al. ont comparé différentes méthodes de reconstruction (rétroprojection filtrée, reconstruction itérative et reconstruction par apprentissage profond) appliquées au scanner à ultra-basse dose (doses efficaces de 0,14 mSv) et ont montré un bruit significativement plus faible et une qualité d'image supérieure pour la reconstruction *deep learning*. Ils ont également démontré un taux de détection des nodules plus élevé pour la reconstruction *deep learning* (sensibilité globale de 83,2 % et de 94,9 % pour les nodules solides) par rapport au scanner à dose standard (dose efficace de  $2,38$  mSv  $\pm 0,37$ ) (118). Dans une autre étude portant sur 48 nodules, des images acquises à ultra-basse dose avec reconstruction par *deep learning* (dose efficace de 0,16 mSv ; IQR 0,14-0,18) ont montré des performances de détection non inférieures à celles du scanner faible dose (dose efficace de 0,65 mSv ; IQR 0,57-0,71) (119). D'autres travaux récents confirment ces résultats très encourageants (120,121). Les premiers algorithmes de reconstruction basés sur le *deep learning* sont apparus il y a 5 ans et sont aujourd'hui de plus en plus disponibles sur les équipements commerciaux. Enfin, le scanner à comptage photonique représente la troisième innovation permettant de réduire les doses d'irradiation en maintenant la qualité d'image, avec des résultats de détection et d'utilisation des algorithmes de détection automatique très satisfaisants, bien que son déploiement soit actuellement limité à quelques centres hospitalo-universitaires (122).

Notre hypothèse est que les récentes innovations techniques en scanner permettent d'obtenir des images avec des protocoles à ultra-basse dose d'irradiation équivalents en termes de performances à celles des protocoles à faible dose, dans le contexte du dépistage du cancer pulmonaire.

Notre objectif est donc d'évaluer la concordance pour le classement en « dépistage négatif » versus « positif ou indéterminé » entre les lectures basées sur le protocole à ultra-basse dose et sur le protocole de référence à faible dose (critère identique à celui comparant une lecture simple assistée par IA et la double lecture assistée par IA). Les objectifs secondaires sont :

- Identifier des facteurs liés aux patients, aux nodules et au type de technologie (reconstruction *deep learning*, filtrage étain, comptage photonique) associés aux faux positifs ou faux négatifs sur le

<sup>5</sup> European Commission. Radiation Protection 180 - Diagnostic Reference Levels in Thirty-six European Countries. 2014

scanner ultra-basse dose (taille et densité du nodule, morphologie du patient, présence de matériel métallique dans le champ d'exploration).

- Évaluer la fiabilité des mesures du volume des nodules et la performance du logiciel d'intelligence artificielle (IA) pour la détection des nodules pulmonaires à ultra-basse dose, en comparaison au protocole de référence à faible dose.
- Évaluer la détection de l'emphysème et des calcifications coronariennes, à ultra-basse dose, en comparaison au protocole de référence à faible dose.

### 3.3.3 Biobanque

Parmi les questions en suspens au sujet du dépistage du cancer du poumon, il y a également celle de l'utilité et de la place des biomarqueurs. Schématiquement, les biomarqueurs ont deux utilités dans ce domaine : évaluer le risque individuel de cancer du poumon et s'intégrer donc dans l'évaluation de l'éligibilité ; et évaluer le risque, devant un nodule, de lésion cancéreuse (123–125).

Schématiquement, on distingue trois types de marqueurs dans cette indication :

- les biomarqueurs sanguins ;
- les biomarqueurs présents dans l'air exhalé,
- les autres matrices : frottis nasaux, urines, ....

Concernant les biomarqueurs sanguins, il s'agit d'une très intense thématique de recherche avec de nombreuses approches différentes : ADN tumoral circulant, méthylation de l'ADN circulant, protéines, micro-ARN... Aucun marqueur n'a toutefois pour le moment été validé dans cette indication (126) bien que certains tests soient prometteurs (127–129). Notamment, le CIRC a développé une signature protéique prometteuse, dont les performances semblent supérieures au score de risque PLCO<sub>m2012</sub> (124,130). Le fait que les cancers pulmonaires se développent au sein de structures en contact avec l'air respiré (et notamment exhalé) a donné lieu à une intense thématique de recherche sur cette matrice. Ceci est notamment lié à une observation : celle des chiens capables d'identifier plusieurs types de cancers (dont les cancers du poumon), par leur odorat (131). Cela a donné lieu au développement et au test de dispositifs capables de reconnaître des signatures prédictives de cancer par analyse des différents COV (Composés Organiques Volatils) présents dans l'air expiré (132,133). Dans ce contexte, nous souhaitons proposer en option dans le cadre du protocole, la réalisation d'un prélèvement sanguin en vue de *biobanking*.

### 3.3.4 Spirométrie : Diagnostic précoce des obstructions bronchiques.

Le scanner de dépistage du cancer bronchique peut mettre en évidence des lésions d'emphysème, rapportées dans des proportions très variables (3-57%) selon la population ciblée, la technique de scanner et les modalités d'analyse et d'interprétation des images (134).

L'emphysème fait partie des anomalies morphologiques observées chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cette maladie respiratoire chronique est définie par la présence de symptômes respiratoires chroniques (toux, expectoration, dyspnée, épisodes respiratoires aigus) liés à des anomalies des voies aériennes (bronches, bronchioles) et/ou des alvéoles (emphysème) responsables d'une obstruction bronchique permanente et souvent progressive (135). La BPCO touche 5-10% de la population adulte en France (136,137), et représente la 3<sup>e</sup> cause de mortalité dans le monde. Elle est responsable d'une morbidité (dyspnée d'exercice responsable d'un handicap, exacerbations, altération de qualité de vie), d'une réduction de l'espérance de vie et de dépenses de santé importantes et s'intègre souvent dans un tableau de multimorbidité (comorbidités notamment cardiovasculaires, psychologiques, ostéoporose, sarcopénie...). L'emphysème peut être présent en l'absence d'obstruction bronchique, dans ses formes les moins évoluées. Il rentre alors dans le cadre des « pré-BPCO », ensemble de conditions (symptômes, anomalies scanographiques ou fonctionnelles respiratoires sans obstruction bronchique telle que définie par la spirométrie) associées à un sur-risque (x2 environ) de survenue ultérieure d'une BPCO (138).

BPCO et cancer bronchique ont en commun leurs principaux facteurs de risque, l'âge et le tabagisme. La BPCO et l'emphysème représentent en eux-mêmes des facteurs de sur-risque de survenue d'un cancer bronchique (ODs ratios allant jusqu'à 34 pour l'emphysème centro-lobulaire après ajustement sur les autres facteurs de risque) (134). La mise en évidence d'un emphysème sur un TDM thoracique de dépistage du cancer

bronchique représente donc un élément supplémentaire de stratification du risque de cancer bronchique. Elle représente également un facteur pronostique péjoratif en cas de cancer bronchique (134).

La BPCO est considérablement sous-diagnostiquée dans la population (136,137), en raison notamment de son développement insidieux, de sa méconnaissance dans la population, d'une sous-estimation de ses symptômes de la part des patients et des professionnels de santé, et de l'absence de démarche de détection systématisée (139). Elle a fait l'objet en France de plusieurs démarches institutionnelles depuis le milieu des années 2000 (plan BPCO 2005-2010) et a été inscrite dans le plan Ma Santé 2022, avec des programmes de détection mis en œuvre dans plusieurs régions sous l'impulsion des Agences Régionales de Santé. Sa recherche a été intégrée dans les bilans de prévention. Les recommandations internationales et nationales ne préconisent pas un dépistage systématique de la BPCO chez des sujets asymptomatiques en l'absence de preuve d'un bénéfice chez les individus dépistés, mais une recherche active des cas notamment via l'identification des symptômes par des questionnaires simples dédiés, sans attendre les plaintes spontanées des patients, souvent tardives (135).

Dans l'essai Allemand de dépistage du cancer du poumon LUSI, 34% des participants avaient soit une obstruction bronchique (considérée comme étant une BPCO ; 18,6%) soit une pré-BPCO (15,7%) dont près de 80% étaient inconnus (140). En Angleterre, dans l'expérience de Manchester (Camion-scanner), la réalisation de la spirométrie a été possible chez plus de 99% des personnes invitées. Au total, 37,4% avaient une obstruction bronchique dont plus de la moitié était inconnue (141). De manière intéressante, l'existence d'une BPCO est associée à un surcroît de mortalité par cancer du poumon chez les participants au dépistage de l'étude NLST (142). De même, l'existence d'une obstruction bronchique ou d'une pré-BPCO est associée au risque de cancer bronchique et de mortalité dans une très large cohorte de Taïwan (143). L'existence d'une BPCO est considérée comme un facteur de risque d'être dépisté positif dans le cadre du dépistage du cancer du poumon (144). Pour terminer, la BPCO étant un facteur de risque indépendant de cancer du poumon, elle est intégrée dans les scores de risque utilisées pour optimiser l'éligibilité de la population, notamment dans le score PLCO<sub>m2012</sub> (94).

Dès lors, il semble logique de s'intéresser particulièrement à la question du diagnostic précoce de la BPCO au sein d'une étude comme la nôtre. Pour cela nous envisageons :

- D'intégrer au questionnaire initial, l'auto-questionnaire HAS/Assurance maladie recherchant les symptômes de la BPCO en systématique<sup>6</sup>;
- D'intégrer aux questionnaires de suivi la recherche de survenue d'événements respiratoires.
- De décrire l'emphysème sur le scanner de dépistage.
- De proposer un parcours de soin en cas d'emphysème ou de symptômes de BPCO.
- De créer une étude ancillaire optionnelle, pour les centres volontaires uniquement, pour la réalisation systématique d'une spirométrie (courbe débit-volume) pour évaluer l'existence d'une obstruction bronchique ou d'une pré-BPCO. La réalisation de la spirométrie restera optionnelle et soumise à l'accord du participant qui devra cocher une case sur le consentement. Les modalités, bénéfices et risques de cet examen, détaillés dans ce document, seront expliquées en détails dans la note d'information et la vidéo d'information. Cette « banque de spirométrie » aura pour objet de rechercher des corrélations entre les données fonctionnelles et les données cliniques, biologiques, ou radiologiques obtenues dans le cadre de cette étude.

<sup>6</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/questionnaire\\_depistage\\_bpc0\\_gold\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/questionnaire_depistage_bpc0_gold_web.pdf)

## **4 DESCRIPTION DE LA MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE**

### **4.1 Plan expérimental**

IMPULSION est une étude de recherche diagnostique portant sur une cohorte prospective nationale multi-centrique de sujets volontaires pour un dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique faible dose de type RIPH-2.

### **4.2 Nombre de centres participants**

S'agissant d'une étude pilote nationale de faisabilité, IMPULSION doit répondre à deux exigences :

- Celle de réaliser la recherche dans de bonnes conditions d'assurance qualité et de reproductibilité, particulièrement en ce qui concerne l'interprétation des scanners ;
- ET celle de proposer un maillage territorial fin afin de pouvoir garantir une équité d'accès à la recherche dans l'ensemble des territoires et de pouvoir inclure des participants issus des niveaux socio-économiques les plus précaires.

On prévoit donc de déployer :

- Jusqu'à 200 centres investigateurs en soins primaires (médecine générale) ;
- Jusqu'à 200 centres investigateurs en soins secondaires ;
- Et jusqu'à 150 centres investigateurs en radiologie (centre agréé pour la réalisation du scanner de dépistage dans le cadre de l'étude).

### **4.3 Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais**

#### **4.3.1 Identification des sujets**

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante :

- n° centre (3 positions numériques)
- n° ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques)
- initiale nom - initiale prénom

Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

#### **4.3.2 Mesures prises pour éviter les biais**

Dans cette étude, nous avons anticipé plusieurs types de biais :

- Un biais de recrutement qui impliquerait la participation à l'étude de personnes non représentatives de la population française. Nous mettons en œuvre des actions d'aller vers dirigées vers les populations socialement moins favorisées et nous mesurons la précarité de manière précise via l'EDI affecté à l'IRIS (cf. ci-dessus). Nous pondérerons les éventuels biais de représentativité par l'affectation de poids différentiels.
- Un biais de disponibilité, ce pourquoi nous avons mis en place une organisation qui sera à même d'identifier l'impact du dépistage sur les filières de soin, et les hétérogénéités de l'offre de visite d'inclusion, d'imagerie et de soutien pour le sevrage tabagique.
- La double lecture sera organisée de manière indépendante, la lecture sur site étant comparée à la lecture faite par le radiologue d'un autre centre qui aura accès au scanner via la plateforme, deuxième lecture faite en aveugle de la lecture initiale.

## 5 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Personnes dont le consentement est sollicité	Qui informe et recueille le consentement de la personne ?	A quel moment la personne est informée ?	A quel moment le consentement de la personne est recueilli ?
Les fumeurs ou ex fumeurs de 50 à 74 ans éligibles à la recherche.	L'un des investigateurs déclarés dans l'étude.	Au cours d'une période comprise entre la sollicitation et l'inclusion, au cours de laquelle le participant peut s'informer de plusieurs manières : -Lors de son appel au centre national d'appel ; -Sur le site internet de l'étude, notamment lors du remplissage de l'auto-évaluation de l'éligibilité. Puis, le jour de la visite d'inclusion, l'investigateur délivre une information via : -Une vidéo disponible sur le site de la consultation ; -ET un entretien avec l'investigateur.	Lors de la visite d'inclusion après qu'une information appropriée lui aura été délivrée.

### 5.1 Calendrier de la recherche

Durée de la période d'inclusion	18 mois
Durée de participation des sujets, dont :	48 mois
• Durée du suivi :	48 mois

### 5.2 Contenu de la recherche

#### 5.2.1 Evaluation de l'éligibilité

Une visite de pré-sélection pourra avoir lieu en option dans deux situations :

- Lorsque le participant décidera de contacter le centre national d'appel pour évaluer son éligibilité au dépistage :  
lorsqu'un appelant contactera le centre d'appel, l'opérateur répondra aux questions du participant à propos du programme puis pourra procéder à une évaluation de son éligibilité par interrogatoire semi-standardisé. Si l'appelant est considéré éligible, l'opérateur pourra lui proposer de rechercher le centre investigateur (ainsi que, le cas échéant, le (ou les) centre de radiologie et de tabacologie) le plus pratique pour lui et de lui transmettre les coordonnées. Naturellement, il sera précisé par le télé-opérateur que l'évaluation de l'éligibilité pourra être remise en cause par l'investigateur, restant seul décideur de valider cette dernière et de proposer l'inclusion du participant dans l'étude IMPULSION.
- De manière « virtuelle »,  
lorsque le participant auto-évaluera son éligibilité grâce à l'outil interactif sur le site internet de

l'étude. Il pourra également obtenir les coordonnées avec un investigateur de son choix sur ce même site .

De même, l'éligibilité réelle restera la décision de l'investigateur.

Inversement, un participant pourra être directement reçu en visite d'inclusion, sans pré-sélection, particulièrement dans le cas d'une inclusion en soins primaires par son médecin traitant, son médecin du travail ou encore dans le cas d'une interception hospitalière ou en soins secondaires.

### 5.2.2 Visite d'inclusion

La visite (ou télé-consultation, utilisant les ressources habituellement utilisées en soins courant par l'investigateur) d'inclusion sera réalisée par un investigateur de l'étude qui :

- Vérifiera l'éligibilité (critères d'inclusion et de non-inclusion),
- Délivrera une information sur le protocole de l'étude incluant les modalités, risques et bénéfices du dépistage,
- Expliquera le parcours de prise en soin dans l'étude et notamment :
  - L'importance du sevrage tabagique dont l'association au dépistage est synergique pour la diminution du risque de décès par cancer du poumon (145) ;
  - Le principe des scanners indéterminés et du suivi par scanner ;
  - La possibilité de découverte de lésions incidentes avec orientation dans les filières en fonction.
- L'investigateur créera le dossier participant informatisé (DPI) du participant sur le système d'information du dépistage (recueil du nom complet, date de naissance, adresse complète, email, téléphone, numéro de SS, médecin traitant), ce qui donnera accès au participant à son espace personnel.
- Recueillera le consentement de participation à l'étude (signature d'un consentement électronique via l'e-crf).
- Le système d'information de l'étude générera un bref compte-rendu qui pourra (si le participant y a consenti) être à destination du médecin traitant du participant (message par MSSanté), l'informant de l'inclusion de son/sa patient(e) dans l'étude. Ce compte rendu figurera aussi dans « mon espace dépistage » accessible par le participant.

Dans certaines situations (« aller-vers » mobile ou zone sous-dense notamment), la présence d'un médecin sur le site de l'inclusion peut être complexe. L'information à propos de l'étude et le recueil du consentement oral pourront être réalisées par des infirmier(e)s (IDE), en contact direct et permanent avec un médecin investigateur. Le processus d'information du participant sera assuré par la séquence suivante :

- Diffusion d'une vidéo des investigateurs-coordonnateurs que le participant regardera en intégralité grâce à un média individuel adapté (tablette, site internet de l'étude). Cette vidéo sera également en accès libre sur le site internet grand public de l'étude. Par ailleurs, des affiches indiquant le lien vers ces vidéos seront obligatoirement affichées dans les zones d'attente des centres concernés.
- L'IDE reçoit en tête à tête le participant pour présenter l'étude et répondre aux questions de celui-ci.
- Enfin, un médecin investigateur sera joignable au téléphone sans délai pour un entretien avec le participant, en cas de question complexe ou sur demande du participant, et pour initier le circuit de signature du consentement électronique (cf. 5.2.3). A l'issue de la visite d'inclusion, les participants seront orientés par l'investigateur dans le centre de radiologie agréé de leur choix pour réalisation du scanner initial (accès à la liste des centres sur le site internet).

### 5.2.3 Consentement électronique

Le consentement électronique utilisé est celui intégré dans la solution commerciale CLEANWEB<sup>7</sup> (TELEMEDICINE TECHNOLOGIES S.A.S., Boulogne Billancourt, France).

Lors de la visite d'inclusion :

- L'investigateur :
  - Renseigne les critères d'inclusion/exclusion sur cette plateforme
  - Initie le circuit de signature électronique si le participant est éligible. Cette action déclenchera l'envoi d'un e-mail au patient qui pourra créer son compte eCONSENT.
- Le participant :
  - Signe son accord de participation à IMPULSION via e-CONSENT.
- L'investigateur :
  - Contresigne le consentement du participant, ce qui finalise la procédure de consentement électronique et créé automatiquement la « ligne » du participant et son identification numérique dans l'e-CRF. Cette ligne dans l'e-CRF est ensuite alimentée au fur et à mesure à partir de son DMI (*direct data capture*).

En cas d'impossibilité technique ou physique (participant sans adresse email, illettrisme, ...), une procédure dérogatoire sera possible en version papier :

- 1) Des versions imprimables de la note d'information complète et du formulaire de consentement éclairé seront disponibles pour les investigateurs sur le SI.
- 2) Une fois les informations comprises, le participant date et signe le formulaire papier et l'investigateur contresigne et date le document.
- 3) Une copie est remise au participant.
- 4) L'original est conservé dans le dossier de l'étude. Il est conservé conformément aux exigences réglementaires et aux bonnes pratiques cliniques (BPC).
- 5) Une mention spécifique est ajoutée dans le système d'information que le consentement a été recueilli sur support physique en raison d'une situation d'illectronisme, ce qui permet le transfert des données vers l'e-CRF.

Si un participant souhaite retirer son consentement à un moment ou à un autre, il peut le faire sur la plateforme de l'e-CONSENT avec les identifiants qu'il a dû créer au moment de la signature du e-consent. Si le participant retire son consentement, alors le DMI ne transmet plus d'information à l'e-CRF. Toutes ses données saisies avant la date de retrait de consentement hébergées sur l'e-CRF seront conservées.

Une liste des études ancillaires et des collaborations scientifiques sera implémentée en temps réel, sous l'autorité du promoteur, sur le site internet de l'étude (portail de transparence), pour permettre aux participants de suivre les études auxquels ils participent (voir notice d'information).

### 5.2.4 Consultation(s) de tabacologie (soins courant)

L'entrée dans un programme de dépistage pour les fumeurs/euses actives doit être associée à une proposition d'aide au sevrage du tabac, car combiner dépistage et sevrage tabagique est synergique, réduisant de 38% le risque de décès par cancer du poumon dans l'étude NLST (7). L'inclusion de programmes d'aide au sevrage tabagique en association avec le dépistage est donc largement recommandée et requise dans le référentiel scientifique de l'INCa. Les données quant aux modalités de cette implémentation restent toutefois limitées (146,147). Les composantes optimales d'un programme de sevrage tabagique dans le cadre d'un dépistage du cancer du poumon ne sont pas clairement définies (148,149).

Une consultation de tabacologie sera systématiquement proposée à tout participant fumeur actif (défini comme une personne dont la dernière cigarette – ou autre consommation de tabac – date de moins de 3 mois).

<sup>7</sup> <https://tentelemed.com/fr/>

L'intervention doit être proposée par des professionnels qui en ont déjà l'expérience et qui peuvent prescrire des substituts nicotiques.

L'analyse intermédiaire des données de l'étude CASCADE a montré que si 79% des fumeuses actives participant à l'étude acceptaient une aide au sevrage tabagique à la suite de l'intervention RPIB (Repérage Précoce Intervention Brève) à l'inclusion, la majorité des fumeuses restaient non abstinentes et/ou étaient difficiles à recontacter. Ceci est en phase avec les données de la littérature, qui montrent que les interventions brèves et de faible intensité n'ont que peu ou pas d'effet (150). Les essais avec intervention soutenue (au moins 3 consultations) sont supérieurs aux soins courants tandis que les essais d'intervention non soutenue (pas plus de 2 consultations ou programmes audio ou livrets sur le sevrage) s'avèrent non supérieurs aux soins courants, selon une méta-analyse de 2023 (151). Ainsi, dans l'étude Lyonnaise ILYAD (s'adressant à une population sélectionnée mais proposant un suivi), le taux de sevrage à 12 mois était de 32,4%. Les supports pharmacologiques ne semblent pas améliorer l'abstinence chez les non réponders initiaux (152).

En conséquence, nous proposons la stratégie suivante : à l'inclusion, le fumeur actif ou récemment sevré (<3 mois) se voit systématiquement donner un rendez-vous de consultation de tabacologie.

La consultation (ou téléconsultation) d'aide au sevrage doit idéalement se faire avant le scanner. Il est de la responsabilité de chaque investigateur d'organiser cette consultation de manière appropriée, mais il est également possible que chaque région propose des outils et/ou une structuration facilitatrice dans laquelle pourra s'inscrire chaque investigateur, notamment pour les consultations de suivi qui devront être proposées systématiquement.

Cette consultation doit être réalisée par un(e) professionnel(le) de santé médical ou paramédical habilité(e) à prescrire des substituts nicotiques et formé à la tabacologie. Il est prévu que le professionnel de santé concerné soit un professionnel ayant déjà une activité de tabacologie et avec lequel l'investigateur à l'habitude de coopérer et qui devra valider une formation aux enjeux du sevrage dans le cadre du protocole par un e-learning validé par les deux sociétés savantes (SFT et la SPLF). La consultation doit permettre au minimum :

- D'évaluer la dépendance tabagique et la consommation actuelle,
- D'évaluer la durée d'exposition et les périodes d'abstinence,
- De repérer et évaluer des co-addictions,
- D'informer sur les bénéfices du sevrage et l'existence de traitements efficaces,
- De prescrire des substituts nicotiques avec ou sans arrêt du tabagisme,
- D'évaluer la nécessité d'un suivi et de l'organiser.

Les consultations de suivi (au moins deux par personne) seront programmées par le tabacologue lors de la visite précédente. Ces consultations seront destinées à évaluer l'évolution de la consommation et des habitudes, proposer des actions correctrices le cas échéant, et renforcer la motivation du participant.

Chaque visite en tabacologie fera l'objet d'un compte-rendu minimal et standardisé, saisi sur le système d'information de l'étude. La réalisation et le nombre des éventuelles visites suivantes sera par ailleurs renseignée sur l'auto-questionnaire de suivi participant à un an.

Dans le cadre du soin courant, afin de mieux standardiser la prise en charge, les participants se verront proposer de préparer la consultation en remplissant un court questionnaire (celui-ci sera également distribué via le système d'information).

Le parcours de soin en tabacologie et les formations des acteurs intégrera une formation au protocole et aux enjeux de la CS d'aide au sevrage tabagique par un e-learning qui sera validé par les sociétés savantes partenaires (SFT et SPLF).

### 5.2.5 Scanner thoracique de dépistage

Les scanners de dépistage seront réalisés et interprétés par des radiologues ayant obtenus une labellisation par la Société Française de Radiologie, sans injection de produit de contraste, et en respectant les paramètres d'acquisition faible dose et de reconstruction recommandés au niveau Européen et disponibles sur le site de

la Société d'Imagerie Thoracique. Les centres devront être reliés au système d'information incluant la solution retenue pour l'aide à l'interprétation du scanner par intelligence artificielle en ligne (CAD-IA).

#### 5.2.5.1 Technique

Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire est conduit avec un examen tomodensitométrique thoracique faible dose, réalisé sans injection intraveineuse de produit de contraste iodé, en mode volumique (25,153). Le sujet est allongé en décubitus dorsal, bras au-dessus de la tête, et l'acquisition des images se fait sur un appareil multi-barrettes ( $\geq 16$  barrettes) lors d'une apnée après inspiration maximale, des apex aux récessus pleuraux inférieurs. L'épaisseur des coupes natives doit être inférieure ou égale à 1,5mm permettant une analyse volumétrique des anomalies.

Les réglages doivent permettre que la dose (IDSV<sup>8</sup>) maximale de radiation soit 0,4 mGy pour un sujet de poids <50 kg ; 0,8 mGy pour un sujet de 50 à 80 kg ; et 1,6 mGy pour un sujet de plus de 80 kg (Grade AE). Dans tous les cas, le PDL<sup>9</sup> devra rester inférieur à 100 mGy.cm (soit <1.5 mSv (milli-Sievert)). Le PDL et l'IDSV doivent figurer sur le compte-rendu d'imagerie.

Les techniques permettant de réduire le bruit telles que les reconstructions itératives ou le *deep learning* sont obligatoires et la rétroprojection filtrée doit être proscrite. La lecture doit se faire sur console, à partir des coupes axiales dont l'épaisseur doit être au maximum de 1,5mm, reconstruites en fenêtré et filtre parenchymateux et en fenêtré et filtre médiastinal ainsi qu'en reconstruction multi-planaire dirigée sur les anomalies détectées. Une analyse en reconstruction MIP (*maximum intensity projection*) en coupes de 5 à 8 mm doit être réalisée pour optimiser la détection des nodules solides périphériques (154).

La mesure du volume se fait à l'aide de logiciels sur la reconstruction en filtre standard. La mesure du diamètre est réservée aux nodules sub-solides et aux échecs de segmentation. La mesure manuelle du diamètre se fait sur des coupes axiales reconstruites en filtre et fenêtré parenchymateuse. Pour les nodules  $\leq 10$ mm, la taille du nodule est la moyenne du grand axe et du petit axe perpendiculaire. Pour les nodules > 10 mm ou les nodules de forme ronde, la mesure du plus grand diamètre suffit. Les mesures sont exprimées en millimètres, en limitant l'affichage du résultat à une seule décimale. Pour les nodules mixtes, le diamètre global ainsi que celui de la composante solide doivent être indiqués.

Les fichiers pseudonymisés des images natives seront archivés sur un serveur central au format *digital imaging and communications in medicine* (DICOM) à des fins de contrôle qualité et de recherche, notamment pour l'organisation de la double lecture. Les scanners seront par ailleurs archivés dans le PACS de chaque structure radiologique, comme réalisé dans le soin courant.

#### 5.2.5.2 Interprétation

L'interprétation des examens tomodensitométriques de dépistage sera réalisée par des radiologues formés et labellisés par la SIT/SFR. L'examen tomodensitométrique de dépistage doit d'abord être interprété seul puis en comparaison, au minimum avec la tomodensitométrie précédente et la tomodensitométrie initiale ou la première tomodensitométrie ayant identifié une anomalie ; dans la mesure du possible avec le même logiciel d'analyse de volume, pour évaluer l'évolutivité des lésions.

Les sujets dépistés sont invités à faire réaliser les examens itératifs dans le même centre. Le changement de centre n'est pas recommandé mais la gestion centralisée des examens antérieurs pourra permettre, le cas échéant, une comparaison indispensable des examens et comptes rendus.

Les algorithmes décisionnels utilisés pour les nodules sont ceux de la Société Européenne d'Imagerie Thoracique (ESTI) adaptés d'après les analyses post-hoc de l'étude NELSON (Figure 1, Figure 2 et Figure 3).

<sup>8</sup> Indice de dose scannographique du volume ou CTDI en Anglais : *Computed Tomography Dose Index*.

<sup>9</sup> Produit Dose-Longueur.

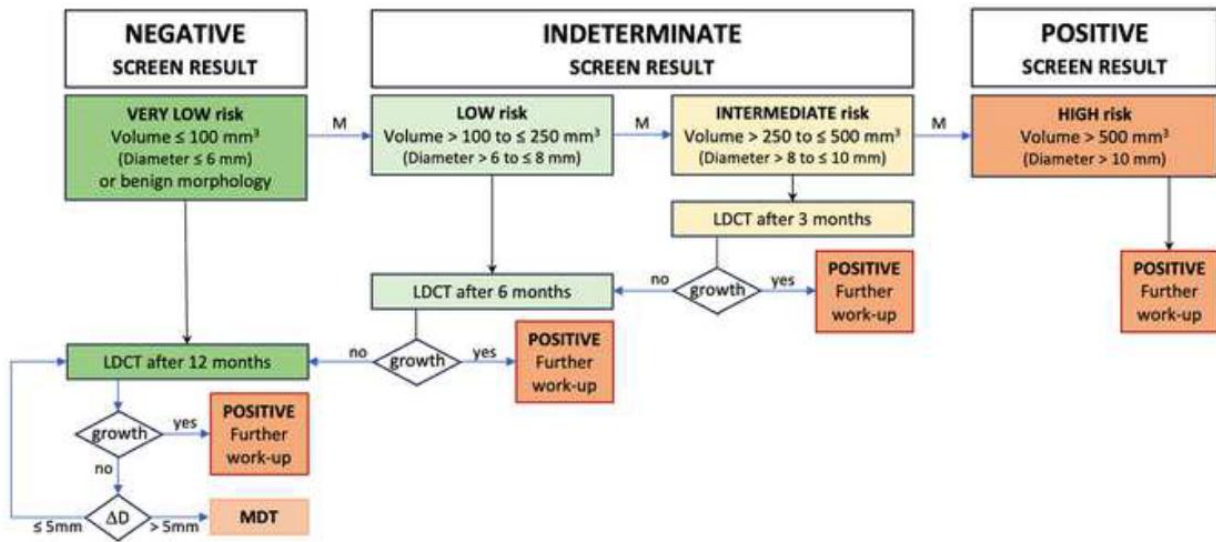


Figure 1- Algorithme décisionnel pour les nodules solides

**M** = suspicious morphology upgrades risk to next category: spiculation, pleural indentation, cystic component, concave sign

**Benign morphology:** central calcification, fat components, perifissural nodules

**Growth** = substantial growth, defined as follows:

- If volumetry is possible: VDT < 250 days at 3 months, VDT < 400 days at 6 months and VDT < 500 days at ≥ 12 months
- If volumetry fails: visually verifiable increase in size of > 1.5 mm over a time interval of maximally 1 year, or substantial change in morphology

**DD** = change in effective diameter relative to baseline, derived from volume or from manual measurements if volumetry fails

**MDT** = multidisciplinary team decision is advised if the effective diameter of a slow-growing nodule increases by more than 5 mm from baseline

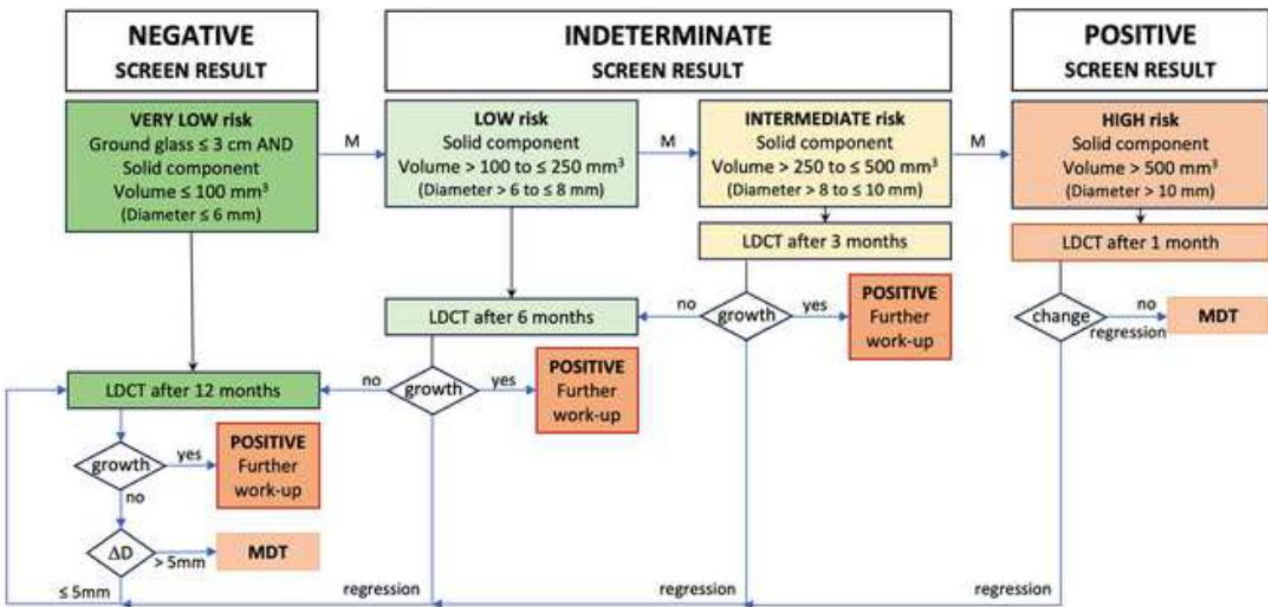


Figure 2- Algorithme décisionnel pour les nodules sub-solides (verre dépolis purs et mixtes)

**M** = suspicious morphology upgrades risk to next category: spiculation, pleural indentation, cystic component, bubble-like lucencies, concave sign, bronchus cut-off, ground glass component > 3 cm in average or effective diameter

**Growth** = substantial growth, defined as follows:

- If volumetry is possible: VDT < 250 days at 3 months, VDT < 400 days at 6 months and VDT < 500 days at ≥ 12 months
- If volumetry fails: visually verifiable increase in size of > 1.5 mm over a time interval of maximally 1 year, or substantial change in morphology

**DD** = change in effective diameter relative to baseline, derived from volume or from manual measurements if volumetry fails

**MDT** = multidisciplinary team decision is advised if the effective diameter of a slow-growing nodule increases by more than 5 mm from baseline

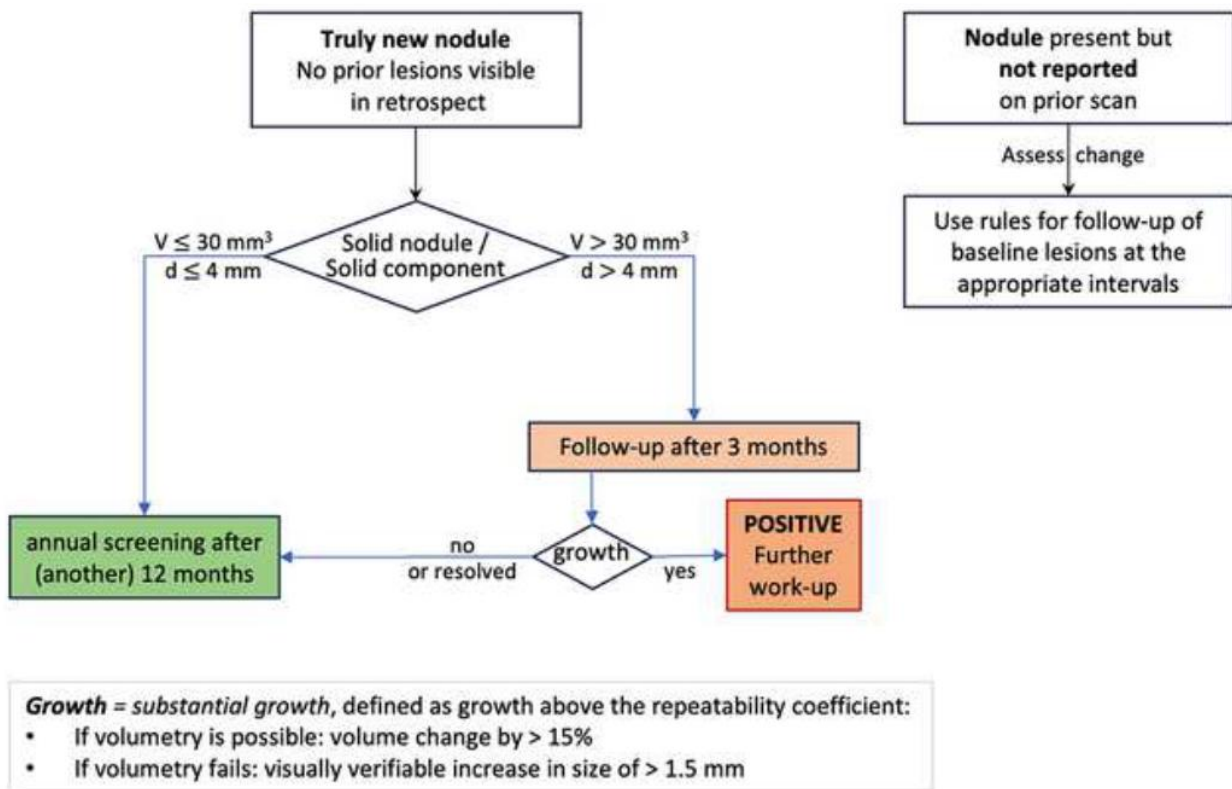


Figure 3- Algorithme décisionnel pour les nouveaux nodules

Le temps de doublement volumique (TDV) doit être calculé comme spécifié dans le protocole de l'essai NELSON (25) :

- Le TDV est calculé selon la formule suivante :

$$PCV(\%) = 100 \times \frac{(V2 - V1)}{V2}$$

V1 : Volume au scanner N°1 (mm³)

V2 : Volume au scanner N°2 (mm³)

- Pour une lésion mesurée en volume :

$$TDVv(\text{jours}) = \frac{(\ln 2 \times \Delta t)}{\left[\ln\left(\frac{V2}{V1}\right)\right]}$$

TDV : Temps de doublement volumique(jours)

Δt : Délai (en jours) entre les deux scanners

- Pour une lésion mesurée en diamètre lors d'un des deux scanners :

$$TDVd(\text{jours}) = \frac{(\ln 2 \times \Delta t)}{\left[3\ln\left(\frac{\text{MaxDiamXY2}}{\text{MaxDiamXY1}}\right)\right]}$$

MaxDiamXY1 : Diamètre maximum en XY au scanner N°1 (mm)

MaxDiamXY2 : Diamètre maximum en XY au scanner N°2 (mm)

- Pour une lésion mesurée en diamètre lors des deux scanners :

$$TDVv(\text{jours}) = \frac{(\ln 2 \times \Delta t)}{\left[\ln\left(\frac{\text{MaxDiamXY2} \times \text{PerpDiamXY2} \times \text{MaxDiamZ2}}{\text{MaxDiamXY1} \times \text{PerpDiamXY1} \times \text{MaxDiamZ1}}\right)\right]}$$

MaxDiam1 : Diamètre maximum en XY au scanner N°1 ; PerpDiam1 : Diamètre maximum perpendiculaire au MaxDiamXY1 ; MaxDiamZ1 : diamètre maximum dans l'axeZ. Si ce dernier est manquant, il peut être remplacé par la valeur suivante : 0,7 x (N°coupe caudale – N° coupe craniale).

### 5.2.5.3 Aide à la détection par intelligence artificielle

L'utilisation des CAD (*computed assisted detection*) en second lecteur a montré une augmentation de la sensibilité de détection des nodules pulmonaires (76%) que ce soit par rapport à un lecteur seul (50%) ou l'association de deux lecteurs (63%) (155). Les algorithmes actuels, qui reposent sur du *deep learning* sont plus performants, et en particulier limitent les faux positifs. Le scanner (de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>nd</sup> lecture) doit être lu par le radiologue dans un premier temps sans assistance par IA, puis le radiologue consulte le rapport d'IA et valide ou rejette les lésions candidates. L'évaluation volumétrique des nodules détectés permet de les classer immédiatement selon les recommandations (156). L'introduction de l'intelligence artificielle (IA) devrait à terme améliorer la performance en évitant les erreurs de détection et potentiellement rendre inutile la nécessité d'une deuxième lecture humaine (157).

### 5.2.5.4 Lectures des examens

La lecture des scanners sera réalisée par deux radiologues de façon indépendante, chacun assisté par le système d'IA. Il s'agit de radiologues spécialisés en imagerie et/ou ayant suivi la formation dispensée par la SFR et la SIT.

La première lecture sera faite par le radiologue du site sur son PACS. Il renseignera le compte-rendu standardisé dans les 7 jours, sur le système d'information de l'étude pour qu'il soit accessible au participant et au prescripteur, une fois la deuxième lecture réalisée et non discordante. La deuxième lecture des scanners pseudonymisés sera faite de manière dématérialisée, avec un accès sur le *cloud* via le système d'information et ne portera que sur le résultat final : dépistage négatif, indéterminé ou positif. Ces radiologues « deuxièmes lecteurs » n'auront pas accès au compte rendu fait par le 1er lecteur. En cas de discordance sur la conclusion du scanner de dépistage, une liste d'examen à adjudiquer sera automatiquement constituée. L'adjudication sera faite par un 3ème lecteur expert de la Société d'Imagerie Thoracique. Le radiologue adjudicateur aura accès aux conclusions des deux premiers lecteurs, de manière à savoir sur quoi porte la discordance (ex : positif vs négatif, ou indéterminé vs positif ou indéterminé vs négatif). La seconde lecture (et troisième lecture si requise) devra être réalisée dans les 30 jours. Le compte-rendu standardisé proposé par la SIT/ESTI/ESR, saisi sur le système d'information national, sera utilisé pour assurer la reproductibilité inter lecteurs et permettre le recueil de données (158). Le scanner de dépistage donne lieu à 3 conclusions possibles :

- Scanner « positif » : l'investigateur est chargé d'informer le participant (consultation ou téléconsultation) puis de l'orienter vers les médecins experts en oncologie thoracique de la filière (liste des médecins disponibles sur le site de l'étude). Ces derniers doivent recevoir le patient dans les 3 semaines.
- Scanner « indéterminé » : le radiologue du centre de radiologie où s'est déroulé l'examen initial joindra téléphoniquement le participant et le convoquera pour un scanner de réévaluation à 1, 3 ou 6 mois en fonction des constatations, ce qui permettra de statuer :
  - Stabilité ou régression du nodule détecté : dépistage négatif ;
  - Évolutivité (temps de doublement rapide pour les nodules solides, apparition ou majoration d'une composante solide au sein d'un nodule subsolide) : dépistage radiologique positif.
- Scanner « négatif » : via le système d'information, le participant, l'investigateur et le médecin traitant seront avertis du caractère négatif (message type).
- Le compte rendu structuré de la première lecture mentionnera également :
  - Le degré d'emphysème en utilisant la classification de la *Fleischner society* (87) :
    - Absent/minime
    - Modéré
    - Confluent
    - Destructif avancé
  - Le degré de calcification coronaire en utilisant le score de Shemesh (88) qui est une classification valide, semi-quantitative, et sans nécessité de synchronisation ECG. La solution d'IA retenue proposera également une quantification automatique de la charge calcique coronaire sous la forme d'une estimation du score d'Agatston (159), bien que le scanner de dépistage ne soit pas synchronisé à l'ECG. Cette quantification de la charge calcique coronaire proposée par le logiciel sera ou non validée par le radiologue premier

lecteur, et intégrée au système d'information si validée.

*Tableau 4- Score de Shemesh*

Coronaire	Score
Tronc commun	0 : pas de calcification 1 : calcification sur moins d'un tiers du trajet 2 : 1/3 du trajet < calcification < 2/3 du trajet 3 : calcification de plus des 2/3 du trajet artériel
IVA	0 : pas de calcification 1 : calcification sur moins d'un tiers du trajet 2 : 1/3 du trajet < calcification < 2/3 du trajet 3 : calcification de plus des 2/3 du trajet artériel
Coronaire droite	0 : pas de calcification 1 : calcification sur moins d'un tiers du trajet 2 : 1/3 du trajet < calcification < 2/3 du trajet 3 : calcification de plus des 2/3 du trajet artériel
Circonflexe	0 : pas de calcification 1 : calcification sur moins d'un tiers du trajet 2 : 1/3 du trajet < calcification < 2/3 du trajet 3 : calcification de plus des 2/3 du trajet artériel
Total	De 0 à 12

- Un champ libre permettra de décrire d'autres anomalies, à la condition qu'elles nécessitent formellement une prise en soin spécifique (160,161)

Les médecins radiologues ayant constaté une anomalie nécessitant une prise en soin immédiate contactent le participant et son médecin traitant, comme ils (elles) en ont l'habitude dans le cadre du soin courant. En l'absence de médecin traitant, c'est la coordination régionale qui prend le relai et contacte le participant pour l'orienter. Le médecin traitant recevra le compte rendu radiologique via sa messagerie MSSanté.

### 5.2.6 Questionnaires participants

Les participants devront compléter plusieurs questionnaires :

- Initialement, après avoir signé le consentement. L'investigateur, lors de la visite d'inclusion, insistera sur le caractère important d'y répondre de manière exhaustive.
- Un questionnaire de suivi sera adressé aux participants à M12, M36 et M48.

Tous les questionnaires participants suivront le même processus :

- Adressé aux participants par voie électronique via le système d'information (dans l'espace personnel du participant, accessible via un lien sécurisé, individuel).
- La mise à disposition des questionnaires dans l'espace pourra être signalée automatiquement par l'émission d'emails ou de SMS par le système d'information.
- Des rappels seront effectués automatiquement, par email ou SMS générés par le système d'information à 1 semaine, 1 mois et 3 mois, pour les participants qui ne complèteraient pas le questionnaire.
- En l'absence de réponse malgré des relances synthétiques, un ARC investigateur téléphonera au participant pour l'accompagner pour réaliser le questionnaire.

Les questionnaires de la sous-cohorte « panel » suivront les mêmes règles et processus bien que délivrés à un sous-groupe de participants et avec des occurrences temporelles supplémentaires (cf. 5.3.3).

En fin d'étude, les participants recevront un dernier questionnaire (à M48) faisant également office de courrier

standardisé les informant de leur sortie de l'étude et les orientant vers leur prescripteur pour la suite du dépistage le cas échéant. En cas de cancer confirmé, le participant entrant alors dans un parcours de soin, sort de l'étude. Les questionnaires participants figurent en annexe du document.

### 5.2.7 Dépistage positif

En cas de dépistage positif, des données complémentaires seront recueillies par des ARC investigateurs établis en région, directement dans le dossier médical du participant, auprès du médecin investigateur et/ou du pneumo-oncologue (et RCP) en charge de la prise en charge du patient. Le type et les conclusions des examens complémentaires réalisés et leurs éventuelles complications, la conclusion de la RCP et le diagnostic final retenu, les données histologiques des patients opérés et/ou biopsiés, le stade du cancer, ou encore le traitement initié, notamment, seront renseignés dans le système d'information.

### 5.2.8 Parcours de soin spécifiques aux lésion incidentes

#### 5.2.8.1 Calcifications coronaires

Chez les patients avec présence de plaques coronaires calcifiées, selon les dernières recommandations ESC (162,163), les informations du score calcique peuvent être utilisées pour orienter la prise en charge des facteurs de risque et initier un traitement hypolipémiant et antithrombotique. Le risque cardiovasculaire global sera évalué selon les recommandations actuelles (162,163) selon l'âge, le sexe, le niveau de pression artérielle, le bilan lipidique, le tabagisme et la présence ou non d'un diabète. Cependant, il n'existe aucune preuve actuelle pour justifier des examens d'imagerie diagnostique supplémentaires chez les personnes asymptomatiques sur la seule base de la présence de plaques calcifiées. Au total : le sujet ayant des calcifications des artères coronaires découvertes lors du scanner bénéficiera d'une prise en charge adaptée coordonnée par son médecin traitant en fonction des facteurs de risque cliniques et biologiques.

#### 5.2.8.2 Fractures porotiques

Le sujet présentant des fractures tassements porotiques découvertes lors du scanner bénéficiera d'une prise en charge adaptée, coordonnée par son médecin traitant, basée sur les résultats de l'ostéodensitométrie et du bilan biologique. Les indications de traitement osseux seront celles de la HAS<sup>10</sup>.

#### 5.2.8.3 Emphysème et BPCO

La découverte d'un emphysème sur un scanner de dépistage du cancer bronchique doit être considérée comme une opportunité importante de la recherche active des cas de BPCO. Elle doit donc conduire à :

- La recherche de symptômes respiratoires (toux, expectoration, sifflements thoraciques, dyspnée d'exercice, épisode respiratoires aigus souvent qualifiés de bronchites) au moyen de questionnaires standardisés comme celui présent sur le site AMELI, dérivé de celui proposé par le groupe international Global Initiative on Obstructive Lung Disease. L'existence de comorbidités fréquentes de la BPCO, notamment cardiovasculaires ou cancer bronchique, est aussi indicative d'une probabilité plus élevée de présence d'une BPCO.
- Une spirométrie qui représente le seul moyen de mise en évidence du trouble ventilatoire obstructif (TVO, défini par un rapport VEMS/CVF < 0.70 ou à la limite inférieure de la normale ; VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde ; CVF : capacité vitale forcée). La définition de la BPCO précise que le TVO qui la caractérise doit être persistant ou « incomplètement réversible » (par opposition à l'asthme, où il est le plus souvent réversible), ce qui implique pour affirmer le diagnostic de disposer d'une spirométrie après inhalation de bronchodilatateurs (post-BD).

Face à ces considérations, plusieurs options de parcours peuvent être considérées pour la détection de la BPCO en présence d'emphysème sur un TDM de dépistage du cancer bronchique :

- Le parcours débute par l'analyse de l'auto-questionnaire standardisé, puis une évaluation des symptômes incluant une quantification de la dyspnée d'exercice par l'outil mMRC et la quantification des épisodes aigus respiratoires (notamment traités par antibiotiques ou corticostéroïdes oraux ou

<sup>10</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose)

ayant donné lieu à une consultation en urgence ou hospitalisation), ainsi que la recherche de comorbidités.

- Puis, plusieurs options :
  - *Consultation pneumologique* avec spirométrie avant et après BD.
  - *Spirométrie de repérage* sans administration de BD.

Cette spirométrie de repérage peut être effectuée en dehors d'une consultation pneumologique : maison médicale, médecin généraliste, infirmière, pharmacie, médecine préventive, médecine du travail, camion de dépistage... L'orientation dépend de sa qualité et de son orientation :

  - Si qualité correcte et absence de TVO, et absence de dyspnée d'exercice : proposition de suivi par le médecin généraliste.
  - Si qualité correcte et absence de TVO, mais présence de dyspnée d'exercice : consultation pneumologique avec exploration fonctionnelle complète comportant spirométrie post BD, mesure des volumes pulmonaires et de la diffusion, +/- test d'exercice.
  - Si qualité correcte et présence de TVO : consultation pneumologique avec exploration fonctionnelle complète comportant spirométrie post BD, mesure des volumes pulmonaires et de la diffusion, +/- test d'exercice.

Le choix du parcours préférentiel est dépendant des habitudes et de la disponibilité des différents intervenants dans le territoire de santé considéré. Quel que soit le parcours, lorsqu'elle est indiquée il est préconisé de réaliser la spirométrie ou la consultation pneumologique dans l'année, à moduler en fonction des symptômes, comorbidités et de l'étendue de l'emphysème et de la présence d'autres anomalies bronchiques (épaississement, bouchons muqueux, bronchectasies...).

En dehors de la présence d'emphysème au scanner, si le participant présente des symptômes (auto-questionnaire BPCO positif), une spirométrie de repérage et/ou une consultation pneumologique peuvent être envisagées.

### 5.2.9 Convocation aux scanners de suivi

Via le système d'information, un rappel (email/SMS) sera adressé au participant à la date anniversaire (moins deux mois) du scanner à M12 et M36. En cas de non-réponse, un rappel automatisé (email/SMS) sera adressé à M-1 puis à la date anniversaire. Les structures régionales pourront également être impliquées dans les rappels en proposant des invitations supplémentaires. Le participant sera invité à prendre un nouveau rendez-vous de scanner dans le même centre que précédemment, via des relances par le système d'information (espace personnel du participant).

### 5.2.10 Participant sans médecin traitant

Les participants qui n'auraient pas de médecin traitant et qui se verraient découvrir une anomalie nécessitant une prise en soin (scanner positif ou anomalie incidente) seront pris en charge par des structures régionales établies dans le cadre du soin courant par chacune des ARS.

### 5.2.11 Participant ayant déjà débuté un dépistage

Les personnes qui sont déjà intégrés dans un dépistage du cancer du poumon (dans le cadre d'une étude clinique ou dans le cadre du dépistage individuel) peuvent être incluses dans l'essai IMPULSION. Elles intègrent simplement l'étude à la date de leur « tour » théorique, sans recommencer l'ensemble de la séquence. Une variable intègre cette dimension dans le formulaire d'inclusion rempli à la visite initiale par l'investigateur.

### 5.2.12 Participant avec diagnostic d'un cancer du poumon en dehors de la filière de l'étude

Des participants peuvent se voir découvrir un cancer du poumon en dehors de l'étude, soit parce qu'il s'agit d'un cancer d'intervalle (cf. ci-dessus), soit parce que la prise en soin s'est faite en dehors de la filière programmée (déviation). De manière générale, IMPULSION prévoit de recueillir les mêmes informations chez ces participants que chez les participants considérés positifs dans le cadre de l'étude. Pour cela, tous les

participants :

- Se verront demander lors de chaque questionnaire de suivi s'ils se sont vus découvrir un cancer du poumon.
- Les ARC en région, se rendant auprès des RCP/investigateurs pour recueillir les données des cas positifs, seront attentifs à vérifier auprès de la RCP si des patients sont diagnostiqués en déviation de protocole.

### 5.3 Etudes ancillaires

Ces études ne sont pas obligatoires pour participer à IMPULSION. Le participant devra indiquer sur le formulaire de consentement, s'il accepte de participer à une ou plusieurs des études ancillaires en cochant oui ou non. La participation ou non à ces études est sans incidence sur la qualité de la prise en charge dans le cadre de l'étude ou du soin courant.

#### 5.3.1 Spirométrie pour le diagnostic précoce de la BPCO

Parmi les centres investigateurs participant à IMPULSION, ceux équipés d'un spiromètre et volontaires pour participer, seront identifiés. Un consentement optionnel sera délivré par le participant (case à cocher).

Les critères d'éligibilités seront :

- Être éligible à IMPULSION et avoir signé le consentement à participer.
- Être inclus dans un centre participant à l'ancillaire spirométrie.
- Être d'accord pour réaliser une spirométrie optionnelle.

Les critères d'exclusion sont :

- Présenter une dyspnée aigue sévère et/ou une douleur thoracique aigue sévère contre-indiquant la réalisation d'une spirométrie (ces critères sont des critères d'exclusion dans IMPULSION).
- Refuser cette étude ancillaire optionnelle.

Dans les centres équipés participants, la spirométrie sera réalisée immédiatement après l'inclusion, de manière optionnelle chez les participants éligibles volontaires. La spirométrie sera réalisée avec une courbe débit-volume et une spirométrie forcée. L'interprétation reposera sur les recommandations du GOLD et en utilisant le système GLI pour les mesures de référence (164). Les définitions suivantes seront utilisées :

- Pré-BPCO : VEMS < 80% et VEMS/CVF ≥ 0,7
- Trouble ventilatoire obstructif (TVO) : VEMS / CVF < 0,7 à la spirométrie
- GOLD 1 à 4 selon la valeur du VEMS (
- Tableau 5)
- BPCO : existence d'un TVO ET de symptômes chroniques (questionnaire HAS)

*Tableau 5 - Gravité du trouble ventilatoire obstructif*

<b>Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)/capacité vitale forcée (CVF) &lt; 70 %</b>	
Stade I : léger	VEMS ≥ 80 % valeur prédite
Stade II : modéré	50 % ≤ VEMS < 80 % valeur prédite
Stade III : sévère	30 % ≤ VEMS < 50 % valeur prédite
Stade IV : très sévère	VEMS < 30 % valeur prédite

#### 5.3.2 Prélèvement sanguin pour le biobanking

Les participants pourront accepter de se prêter à un prélèvement sanguin optionnel avec la collection d'un maximum de 28mL de sang total (soit environ en 7 tubes de 5mL avec 4mL prélevés) à visée de stockage à finalités de recherche. Le traitement et le stockage des échantillons sera effectué auprès du Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), dont les responsables sont le Pr. Cécile Badoual et le Dr Sophie Broutin. La durée de conservation sera de 20 ans. Les échantillons collectés ont pour objet de créer une bio-banque interfacée aux données cliniques et radiologiques. Cette bio-banque permettra de tester différents biomarqueurs de prédiction du risque individuel de cancer, du risque pour un nodule d'être un

cancer, ou du risque de développer une maladie évaluée dans cette cohorte (dont BPCO, maladie cardiovasculaire, ostéoporose, ou pneumopathie interstitielle). Les échantillons seront utilisés dans le cadre de conventions de partenariat ou sur l'initiative des investigateurs coordonnateurs. Les études feront l'objet d'une description sur le site internet de l'étude (portail de transparence) pour permettre aux personnes de manifester leur opposition à l'une ou l'autre de ces études. Les participants seront informés que les données ou échantillons, pseudonymisés, pourront être traités à l'étranger y compris en Chine ou aux Etats-Unis d'Amérique et y compris par des sociétés privées. Dans le cadre de la biobanque, les participants ne seront pas informés des résultats d'analyse. De même, le résultat de l'analyse n'influera pas sur la stratégie de prise en charge du participant par les investigateurs. La bio-collection pourra s'étendre à d'autres matrices sous réserve d'amendement à ce protocole pour en autoriser leur collection.

A l'issue de la recherche, les échantillons pourront être utilisés pour des analyses ultérieures non prévues dans le protocole pouvant se révéler intéressantes dans le cadre des maladies liées au tabac en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, sous réserve que le patient de n'y soit pas opposé, après en avoir été informé, comme indiqué dans le formulaire d'information/consentement.

Dans le cas de conservation de la collection à la fin de la recherche, la collection sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétent (article L. 1243-3 du CSP).

Au sein des centres investigateurs équipés et volontaires pour participer à cette étude optionnelle, les participants volontaires bénéficieront d'un prélèvement sanguin par ponction veineuse directe au membre supérieur selon les procédures et avec le matériel du centre. Le kit ne sera pas fourni (tubes standard). Des étiquettes pré-imprimées avec le numéro de centre et un numéro unique incrémentiel, se référant à chaque volontaire, seront mis à disposition des centres. L'investigateur sera chargé de remplir une table de concordance entre le N°unique « biologie » et le code de pseudonymisation du patient puis d'étiqueter les tubes et de contacter le transporteur. Le prélèvement sera ensuite acheminé à température ambiante, par le transporteur agréé de l'étude, jusqu'au laboratoire d'accueil qui effectue l'enregistrement informatique, les étapes pré-analytiques, l'aliquotage et le stockage en conditions adéquates.

### 5.3.3 Sous-cohorte PANEL

Les personnes éligibles à cette sous-cohorte sont :

- Les participants à l'étude IMPULSION (consentement signé),
- ET ayant donné expressément leur accord pour être inclus dans cette sous-cohorte (case à cocher sur le consentement),
- ET ayant renseigné une adresse email de contact ;
- ET ayant complété le questionnaire participant initial par voie électronique.

Parmi les personnes éligibles, un tirage au sort sera effectué (à l'aide de l'outil en ligne <https://www.randomizer.org/>) toutes les 500 inclusions, en sélectionnant 10% des nouveaux inclus sur la période, en stratifiant sur la tranche d'âge, le sexe, le statut tabagique (actif/sevré), le niveau d'études et la région (par rapport à la répartition dans la population incluse).

L'objectif est de constituer une sous-cohorte de 2000 participants volontaires, représentative de la population incluse dans l'étude IMPULSION. Ces personnes recevront des questionnaires complémentaires, par voie électronique, via le système d'information de l'étude, aux moments suivants :

- Dans les suites de l'inclusion du participant, après qu'il se soit porté volontaire et que le tirage au sort ait été réalisé (dans les 6 mois au maximum).
- A M12, M36 et M48. Afin d'optimiser le retour du questionnaire de suivi principal, le questionnaire de suivi de la cohorte panel sera automatiquement émis par le système d'information après que le questionnaire de suivi principal complet ait été soumis par le participant sur la plateforme.

Cette sous-cohorte pourra intégrer d'autres études ancillaires, notamment pour l'intégration des **sciences humaines et sociales** (SHS) et notamment :

- Une étude qualitative en population, avant la mise en place du programme de dépistage dont l'objectif sera d'évaluer les représentations des individus (entretiens individuels semi-dirigés en population générale adulte et population cible du dépistage) concernant la mise en place du programme de dépistage et les freins à la participation.

- Une étude qualitative conduite au cours du déploiement du dépistage, visant à explorer l'expérience vécue par les participants (entretiens individuels semi-dirigés auprès de participants au dépistage ayant effectué au moins 1 tour), et les freins à la poursuite du suivi sera également menée.

Enfin, une intégration de la littérature en santé permettra de fournir une aide à la conception des supports, de leur évaluation et de leur adaptation, le cas échéant, aux barrières rencontrées. Cette équipe travaillera en collaboration avec le comité participatif.

Pour ces études qualitatives, parmi les participants ayant manifesté leur accord pour participer à la cohorte panel, nous en tirerons 100 au sort pour participer aux études qualitatives :

- 50 seront tirés au sort à 6 mois pour la première étude.
- 50 seront tirés au sort à 18 mois pour la seconde étude.
- Dans les deux cas, ces participants se verront proposer un entretien semi-structuré de 45 minutes avec un personnel de l'étude ou un chercheur attaché à l'étude. Cet entretien sera enregistré pour être retranscrit de manière pseudonymisée. L'enregistrement sera détruit après la retranscription. Dans les deux cas, les tirages au sort s'effectueront parmi les personnes éligibles jusqu'à saturation c'est-à-dire jusqu'à obtenir l'effectif cible ayant réellement réalisé l'entretien. Les personnes contactées auront donc la possibilité de refuser *in fine* le rendez-vous téléphonique et/ou le principe de l'entretien.

#### 5.3.4 Etude ancillaire LUCIDE (ultra-basse dose)

Parmi les centres de radiologie participant l'étude IMPULSION, ceux disposant de la technologie de reconstruction en *deep-learning*, de la filtration étain ou d'un scanner à comptage photonique, et volontaires pour participer à cette étude ancillaire seront identifiés.

Lors de la visite d'inclusion, l'investigateur proposera au participant de participer à cette étude ancillaire, après information sur les objectifs, risques et bénéfices de l'étude. Les personnes confirmant leur volonté de participer signeront un consentement éclairé spécifique (case à cocher optionnelle sur le consentement).

Les personnes éligibles à cette sous-cohorte sont :

- Sujet éligible au dépistage dans le cadre du programme de recherche principal IMPULSION
- Ayant donné son consentement éclairé pour cette étude ancillaire

Les critères d'exclusion sont :

- Critères d'exclusion d'IMPULSION (dont inéligibilité)
- Refus de participation à l'étude ancillaire LUCIDE.

Les participants inclus dans LUCIDE auront donc deux acquisitions consécutives au cours du même examen :

- Une acquisition en faible dose (CTDI de 0,4 à 1,6 mGy, selon le poids, conformément au programme IMPULSION),
- Suivie immédiatement après d'une deuxième acquisition ultra-basse dose (CTDI de 0,15 mGy pour poids < 80 kg, CTDI de 0,20 mGy pour poids >80 kg).

Les deux acquisitions représentent, pour un participant de morphologie moyenne (50-80 kg), une dose respective de 0,41 mSv et 0,08 mSv, soit une dose totale de 0,49 mSv en utilisant une longueur d'exploration de 37 cm et le coefficient de conversion 0,014 mSv/(mGy-cm)<sup>11</sup>. A noter que la valeur guide diagnostique de CTDI publiée par l'Autorité de Sécurité Nucléaire pour un scanner thoracique en France est de 7,5 mGy, correspondant à une dose efficace de 3,9 mSv, soit une dose 8 fois supérieure à celle générée par les deux acquisitions du protocole<sup>12</sup>.

Le scanner faible dose sera lu localement et de façon centralisée à l'aide du logiciel IA, conformément au protocole du programme IMPULSION.

Le scanner ultra-basse dose sera lu uniquement de façon centralisée par un radiologue certifié aidé par le logiciel d'IA, selon les mêmes critères que ceux utilisés par l'acquisition de référence à faible dose, et en aveugle des données du scanner faible dose.

<sup>11</sup> . European Commission. Radiation Protection N°154. European guidance on estimating population doses from medical x-ray procedures.; 2008

<sup>12</sup> Autorité de Sûreté Nucléaire. Décision n° 2019-DC-0667 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 18 avril 2019 relative aux modalités d'évaluation des doses de rayonnements ionisants délivrées aux patients lors d'un acte de radiologie, de pratiques interventionnelles radioguidées ou de médecine nucléaire et à la mise à jour des niveaux de référence diagnostiques associés. 2019

La gestion des participants sera basée uniquement sur les résultats de l'analyse du scanner faible dose. La lecture du scanner ultra-basse dose ne viendra pas modifier la prise en charge du participant et son résultat ne sera pas connu de l'investigateur.

Notre hypothèse statistique est qu'une évaluation de concordance de lecture des données à faible dose et à ultra faible dose pourra être réalisée sur la base de 2 500 scanners, comme pour l'évaluation de la double et simple lecture.

### 5.4 Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

Tableau 6- Schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

	Site internet & CENAP	Visite d'inclusion	Baseline	Dans les 6 mois	M12	M13	M18	M36	M37	M48
Pré-sélection (éligibilité)	✓									
Validation de l'éligibilité		✓								
Information	✓	✓								
Consentement électronique		✓								
Prise de sang (ancillaire Biobanque)		✓								
Visite de tabacologie			✓*							
Scanner thoracique faible dose			✓		✓			✓		
Acquisition supplémentaire ULTRA BASSE DOSE (LUCIDE)			✓**							
Spirométrie (optionnelle)		✓								
Auto-questionnaire initial		✓								
Auto questionnaire de suivi					✓			✓		✓
Questionnaires spécifiques cohorte panel				✓	✓***			✓***		
Cohorte panel, entretiens semi-structurés (tirage au sort)				✓			✓			
Relance SMS/Email 3 mois et 1 mois avant					✓			✓		
Relance SMS/Email si scanner non réalisé						✓			✓	

\* : si fumeur puis deux fois – \*\*Dans la limite de 2500 au total - \*\*\*Après réception du questionnaire commun complété

### 5.5 Distinction soin-recherche

Tableau 7- Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche »

Interventions réalisées dans le cadre de la recherche	Actes, procédures ajoutées par la <u>recherche</u>	Actes, procédures entrant dans le cadre du soin, découlant de la recherche

<b>Consultations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Visite d'inclusion auprès d'un investigateur déclaré dans l'étude</li> <li>-Auto-questionnaires initial et auto-questionnaires de suivi (voie électronique via le système d'information).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Entretiens téléphoniques ou consultations/téléconsultations avec acteurs médicaux /paramédicaux spécialisés en tabacologie pour suivi de l'aide au sevrage tabagique.</li> <li>-Consultation de pneumologie si pathologie pulmonaire (autre que nodule) identifiée sur le scanner (emphysème sévère, maladie interstitielle) avec éventuels examens fonctionnels.</li> <li>-Consultation auprès du médecin traitant si score calcique coronaire élevé sur le scanner pour évaluation des autres facteurs de risque cardiovasculaire</li> <li>- Consultation auprès du médecin traitant si présence de tassements ostéoporotiques sur le scanner</li> <li>- Consultation auprès du médecin traitant si BPCO et pneumologue si obstruction sévère ou emphysème destructeur.</li> </ul>
<b>Imagerie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Scanners thoraciques faible dose sans injection après la visite d'inclusion (baseline), puis un an et deux ans après</li> <li>-Scanner(s) supplémentaire(s) si l'un des 3 scanners précédemment listés est indéterminé</li> <li>-Acquisition supplémentaire optionnelle en ultra basse dose au scanner baseline et éventuel scanner intermédiaire pour les participants qui l'acceptent (dans une limite de 2500 scanners baseline, et des scanners supplémentaires requis).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bilan diagnostic des cas radiologiques positifs tel que décidé en réunion concertée pluridisciplinaire ou consultation spécialisée préalable.</li> </ul>
<b>Autres procédures</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Prélèvement sanguin optionnel (biobanque).</li> <li>-Spirométrie optionnelle pour le diagnostic précoce de la BPCO, quels que soient les résultats du scanner.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bilan diagnostic et traitement des cas radiologiques positifs tel que décidé en réunion concertée pluridisciplinaire ou consultation spécialisée préalable.</li> </ul>

## 5.6 Assurance qualité

Établir des indicateurs de qualité est essentiel pour le succès de l'implémentation du dépistage en population (165). Des indicateurs avec valeurs seuils acceptables, ont été définis a priori, ainsi que des actions correctrices en fonction des valeurs. Ces actions correctrices pourront comprendre l'obligation à des formations complémentaires, la réalisation de contrôles complémentaires, des audits sur site, voire la suspension des possibilités d'inclusion d'un centre. Le programme qualité se décline en 4 axes :

- La qualité de réalisation et interprétation de l'imagerie
  - Le taux de résultats indéterminés par centre radiologique (alerte si supérieur à 10%)
  - Le taux de scanners supplémentaires réalisés à la suite d'un résultat indéterminé par centre radiologique
  - Les niveaux de dose d'irradiation : relevé des valeurs d'index de dose volumique (CTDI vol) qui doivent respecter les recommandations Européennes actualisées, à partir d'un relevé aléatoire sur les 3 premier mois suivant l'ouverture de chaque centre.
  - Le taux de positifs par centre radiologique (alerte si supérieur à 3%).
  - Délai entre les scanners après un premier scanner dont le résultat est « indéterminé »
  - Délai entre scanner et saisie du compte-rendu dans le SI.
  - Délai entre la première lecture et la seconde lecture.
- La pertinence des algorithmes décisionnels pour les nodules :
  - Taux de scanners indéterminés par rapport à l'étude NELSON, notamment au baseline. L'analyse intermédiaire de l'étude CASCADE qui a utilisé ces critères en amont de leur publication montre un taux de 4%.
  - Impact des scanners intermédiaires ajoutés (M1, M3 et M6).

- Taux de faux-positifs
- Taux de faux-négatifs
- La qualité de l'organisation
 

L'évaluation de ces critères sera suivie trimestriellement pour alerter en cas de dérapage de ces indicateurs. Les indicateurs seront calculés de manière semi-automatisées. Ils seront calculés à la fois globalement mais aussi par région et éventuellement, en cas de besoin, par centre. Les structures dont les statistiques sont inhabituelles seront revues en comité de pilotage national et/ou régional. Seront considérés comme inhabituel des écarts à + 2 DS par rapport à la moyenne nationale pour des variables continues, ou des écarts à plus de deux fois la valeur de l'IC95% pour des proportions.

  - Respect des critères d'éligibilité
  - Taux d'éligibles à la pré-inclusion puis considérés non éligibles à la visite d'inclusion (taux d'échec pré-inclusion).
  - Nombre d'inclusions liées aux actions d'aller-vers.
  - Taux de consultation de sevrage tabagique réalisé parmi les éligibles à celle-ci.
  - Délai entre la date de pré-inclusion et l'inclusion
  - Délai entre l'inclusion et le premier scanner
  - Délai entre un scanner positif et la consultation d'oncologie,
  - Délai entre un scanner positif et la RCP
  - Prise en soin effective des personnes avec résultat positif ou indéterminé ou comorbidité détectée sans médecin traitant
  - Taux d'adhésion à chacun des tours de dépistage.
  - Taux de perdus de vus, à chaque vague.
- La qualité de prise en soins des positifs
  - Le nombre et taux d'explorations invasives (fibroscopie, ponction sous scanner) faites pour des lésions bénignes
  - Les complications des explorations invasives (événements indésirables tels que rapportés dans le système d'information)
  - Le taux de chirurgie pour lésions bénignes
  - Le taux de chirurgie pour stades 0, in situ et formes minimalement invasives (surdiagnostic)
  - Le taux de traitement par chirurgie minimalement invasive vidéo-assistée
  - La mortalité post opératoire à J90
  - Le taux de prise en soin pour anomalie incidente (globalement et par type d'anomalie).
  - Un total de 10% des dossiers « positifs » seront audités chaque année.
- La qualité de l'accueil, de l'information et du respect des droits des usagers :
 

Cette mission sera confiée au comité participatif, issu des associations de patients. Elle aura pour objectif de mener des enquêtes de satisfaction auprès des participants dans le cadre de la cohorte « panel » et recueillir leurs attentes et propositions de modifications dans le cadre du programme.

## **6 CRITERES DE SELECTION**

### **6.1 Critères d'inclusion**

- Personne âgée de plus de 50 ans et de moins de 75 ans (74 ans révolus).
- Personne fumeuse active ou ancienne fumeuse ayant stoppé il y a moins de 15 ans.
- Personne dont la consommation est évaluée à 20 paquets/année ou plus, en descendant jusqu'à 15 cig/j pour une durée de consommation de 25 ans et jusqu'à 10 cig/j pour une durée de 30 ans, ce qui permet de tenir compte de la prédominance de la durée de consommation sur la quantité consommée dans le risque de cancer du poumon. Un paquet-année correspond à la consommation d'un paquet de 20 cigarettes manufacturées par jour pendant un an. Un coefficient multiplicateur sera pris en compte en fonction du mode de consommation : Cigarettes roulées : 2 ; Cigarillos : 3, Cigare : 4, Pipe : 2.5
- Personne affiliée à la sécurité sociale.
- Personne ayant signé son consentement de participation à l'étude après avoir reçu une information

complète sur celle-ci, incluant les risques liés à la participation.

## 6.2 Critères de non-inclusion temporaires

- Personne ayant réalisé un examen de tomodensitométrie thoracique au cours des 12 derniers mois. Il est alors nécessaire d'attendre un délai de 12 mois après le précédent scanner pour envisager l'inclusion.
- Personne ayant des symptômes évocateurs d'infection respiratoire. Il est alors nécessaire d'attendre 4 mois après la résolution des symptômes.

## 6.3 Critères de non-inclusion définitifs

- Personne avec des comorbidités sévères contre-indiquant les explorations et/ou la prise en soins (dont la chirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique) des cancers du poumon ;
- Personne ayant un état général altéré (PS 2 et plus) ;
- Personne ayant une dyspnée de repos (mMRC4) ;
- Personne ayant des antécédents de cancer en cours de surveillance active par tomodensitométrie thoracique (scanner ou TEP-scan)
- Antécédent personnel de cancer du poumon ;
- Personne ayant des symptômes évocateurs de cancer du poumon (hémoptysie, perte de poids inexpliquée, apparition ou modification récente de symptômes respiratoires...) ;
- Individus sous le statut « majeur protégé »

## 6.4 Critères de sortie d'étude

- Age de plus de 75 ans après la réalisation d'au moins 3 tours de dépistage (T0, T+12 mois ; T+36 mois).
- Durée de sevrage du tabagisme de plus de 15 ans après la réalisation d'au moins 3 tours de dépistage (T0, T+12 mois ; T+36 mois).
- Acquisition d'un critère d'exclusion définitif, à savoir dépistage positif avec confirmation histologique du diagnostic de cancer du poumon ou découverte d'un cancer extra thoracique nécessitant une surveillance active par tomodensitométrie thoracique (scanner ou TEP-scan).
- Fin de l'étude et de ses ancillaires.
- Personne retirant son consentement

# 7 RÈGLES D'ARRÊT

## 7.1 Critères et modalités d'arrêt prématuré de la participation à la recherche d'un sujet

Les participants peuvent sortir de l'étude, à tout moment et qu'elle qu'en soit la raison. Tous les cas de sortie prématurée d'étude ou d'opposition au recueil des données seront documentés.

Les participants chez lesquels un cancer du poumon a été diagnostiqué dans le cadre de l'étude sortiront de l'étude pour prise en soin, après que les données concernant leur cancer et sa prise en charge aient été recueillies.

En dehors de ce cas particulier, le participant et son médecin traitant seront contactés afin de rechercher la cause d'arrêt de participation. En particulier, on demandera s'il a été diagnostiqué un cancer pulmonaire en dehors du contexte de l'étude. On demandera également si un sevrage tabagique a été obtenu ou si une reprise du tabagisme a eu lieu (objectif secondaire).

Les données collectées avant l'arrêt de participation seront conservées (résultat des premiers tours de dépistage). Le cahier d'observation listera les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche :

- Effet indésirable
- Autre problème médical
- Raison personnelle du sujet

- Retrait explicite de consentement
- Diagnostic de cancer du poumon confirmé.

## 7.2 Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

Les sujets ayant arrêté prématurément leur participation à la recherche ne seront pas remplacés.

## 7.3 Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur AP-HP se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

Les sujets inclus dans la recherche seront suivis jusqu'à la fin de leur participation.

# 8 EVALUATION DE L'EFFICACITÉ

## 8.1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont :

- La proportion de participants inclus ayant un test de dépistage positif et la proportion de cancers confirmés histologiquement ;
- Taux de cancers du poumon diagnostiqués à un stade I ou II parmi les cancers du poumon diagnostiqués
- La proportion de participants éligibles réalisant les 3 scanners de l'étude et vitesse d'inclusion dans l'étude ;
- Le taux de sevrage tabagique en fin d'étude ;
- Le nombre de comorbidités identifiées.

## 8.2 Méthodes et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de l'efficacité

Les paramètres d'efficacité seront recueillis prospectivement par les investigateurs aidés de techniciens d'étude clinique. Les données collectées seront issues des lectures faites par les radiologues et saisies directement dans le dossier médical informatisé de la plateforme nationale de dépistage de même que les données cliniques issues de la visite d'inclusion et des questionnaires initiaux et de suivi.

Les données de suivi du sevrage tabagique seront recueillies directement auprès des participants lors des entretiens téléphoniques d'aide au sevrage.

Les coordonnées des médecins traitants des participants seront systématiquement collectées pour tous ceux inclus dans le protocole afin de pouvoir récupérer la notion de diagnostic de cancer pour les participants perdus de vue.

Enfin, une demande de chaînage des données de l'étude avec les bases de données suivantes sera également effectuée :

- SNDS
- EPITHOR : Registre créé en 2003, EPITHOR permet le recueil et l'analyse des interventions réalisées en chirurgie thoracique, avec leur suivi. Il produit des données sur la morbidité, la mortalité, les scores de risque et la gestion des risques. Il est porté par le CNP de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire. Le registre EPITHOR a été déclaré à la CNIL et a reçu le 3 décembre 2002 le numéro de récépissé 809 833.
- Registre national des cancers tenu par l'INCa et dont le décret n° 2025-1366 du 26 décembre 2025 en prévoit les modalités de mise en œuvre.

# 9 VIGILANCE

Dans le cadre de cette étude, les événements indésirables (graves ou non) ne sont pas à notifier au promoteur. La notification doit se faire dans le cadre de la vigilance mise en place dans le cadre du soin pour la pratique faisant l'objet de la recherche.

Les complications des explorations des dépistages radiologiques positifs (pneumothorax, hémoptysie post ponction, anaphylaxie au produit de contraste iodé) seront systématiquement collectées par les TEC en région car faisant l'objet d'un des objectifs secondaires de l'étude.

## **10 COMITÉS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE**

### **10.1 Comité stratégique**

Ce comité, qui se réunira au moins une fois par an à l'initiative du directeur de l'INCa ou son représentant est constitué des personnes suivantes :

- Les deux investigateurs coordonnateurs (Pr Marie-Pierre Revel, Pr Sébastien Couraud)
- Un représentant du promoteur
- Un représentant de la CNAM
- Un représentant de la HAS
- Un représentant de l'INCa
- Un représentant de la DGS
- Un représentant de la DNS (Direction du Numérique en Santé) du Ministère de la santé.

Son rôle est de superviser le bon déroulement de la recherche et son financement.

### **10.2 Comités de pilotage opérationnel**

#### **10.2.1 Comité de pilotage opérationnel national**

Ce comité, qui se réunira à l'initiative des investigateurs-coordonnateurs est constitué des personnes suivantes :

- Les deux investigateurs coordonnateurs (Pr Marie-Pierre Revel, Pr Sébastien Couraud)
- Un représentant du promoteur
- Les responsables de pôle (cf. Figure 4)
- Un représentant de chaque région, désigné par le COPIL régional.

Son rôle est de définir l'organisation générale de la recherche, coordonner les informations et surveiller le déroulement de la recherche. Il joue également le rôle de Comité de Validation des Événements Critiques et d'Assurance qualité.

#### **10.2.2 Comité de pilotage régional (CPR)**

Il sera constitué sous l'égide de chaque ARS qui en assurera le pilotage. Il comprend des représentants de chacune des spécialités impliquées dans le parcours dépistage en région, éventuellement désignées par leurs sociétés savantes respectives, et au minimum des médecins généralistes, tabacologues, radiologues, et pneumologues et chirurgiens thoraciques. Il intégrera également des représentants des institutions impliquées en région et des représentants des usagers.

Le CPR aura accès à l'onglet régional de la plateforme numérique de dépistage et à la liste des centres investigateurs et aux centres radiologiques de dépistage de sa région. Il mènera des actions de promotion locale et de sensibilisation au dépistage des maladies thoraciques liées à l'exposition au tabac, pour assurer une équité d'accès au programme de dépistage.

Il animera l'équipe de personnels mobilisés pour le recueil de données en région, pour veiller au rythme d'inclusion (via l'onglet régional du système d'information), à l'exhaustivité du recueil des données de suivi des dépistages radiologiques positifs qui doit se faire dans les délais impartis. Il sera en charge de la prise en soin des participants sans médecin traitant le nécessitant.

Le comité régional désignera son représentant (responsable régional) pour participer au comité de pilotage national.

### **10.3 Conseil scientifique**

Le conseil scientifique est composé des deux co-investigateurs et d'un représentant de chacune des sociétés savantes impliquées dans le programme : CNGE/SFMG, SFR/SIT, SPLF, SFT, SFCTCV, SFSP. Il étudiera notamment les demandes d'accès sur les données et les projets d'étude ancillaires. Les règles d'accès aux

données sont celles qui s’appliquent aux entrepôts de données de santé. Des sociétés associées (SFST, SFRO, SF Rhumatologie, SFC, FF Addicto) seront impliquées pour la gestion des co-morbidités.

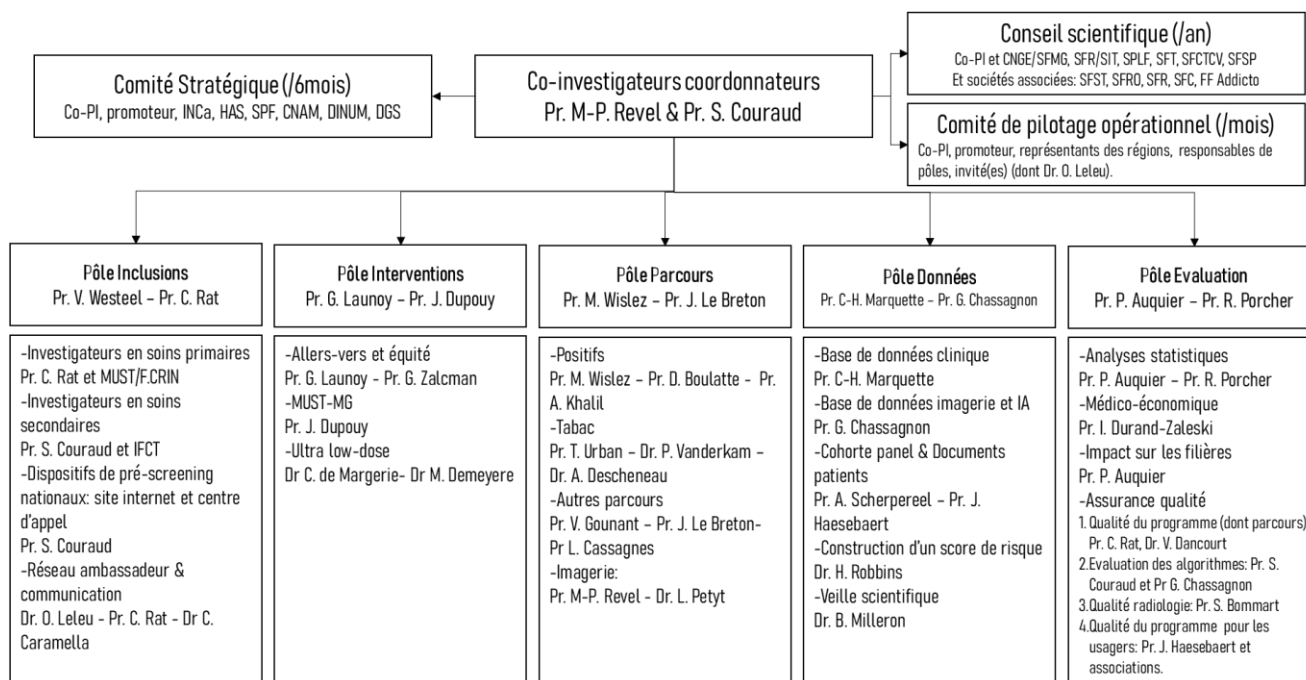


Figure 4- Organigramme du projet

## 10.4 Comité participatif

Un **comité participatif** sera constitué dans la gouvernance du projet IMPULSION pour intégrer la perspective des usagers et personnes concernées tout au long du projet. Ce comité sera constitué avant le démarrage de l’étude, il inclura une dizaine de personnes, à la fois des représentants des citoyens concernés par le dépistage et des personnes issues des associations partenaires du projet (Mon Patient en réseau, ALK/ROS1, La Ligue contre le cancer, Comités National des Maladies Respiratoires).

Ses objectifs seront les suivants :

- Contribuer aux réflexions et décisions sur les grandes orientations et l’avancée du projet, en lien avec le comité de pilotage de l’étude,
- Discuter de l’acceptabilité du projet pour les participants,
- Construire ou réviser des documents adressés aux participants,
- Participer à la valorisation et la communication sur le projet,

Le comité se réunira au minimum une fois par an et à des étapes clés du projet avec la possibilité de réunions supplémentaires à sa demande ou à celle du comité de pilotage du projet. L’animation du comité participatif sera réalisée par le laboratoire RESHAPE (Inserm U1290 Université Lyon1). Ce comité participatif sera en lien étroit avec le comité de pilotage du projet.

## 11 GESTION DES DONNEES

### 11.1 Modalités de recueil des données

L’ensemble des données médicales seront directement saisies dans le dossier médical informatisé (DMI) sur le système d’information de l’étude développée par l’IHU RespiRERA de Nice, par les investigateurs et les soignants impliqués. Les données pseudonymisées seront automatiquement transférées dans l’e-CRF.

### 11.2 Identification des données recueillies directement dans le DMI qui seront considérées comme données-source

Il s’agira :

- Des critères d'inclusion,
- De l'adresse exacte du participant,
- Des autres données de la visite d'inclusion,
- Des comptes-rendus structurés des scanners,
- Des données de consommation tabagique lors des entretiens de suivi du sevrage,
- Des données des questionnaires initiaux et de suivi adressés aux participants,
- Des données recueillies dans le cadre des études ancillaires.

## **11.3 Droit d'accès aux données et documents source**

### 11.3.1 Accès aux données

Conformément aux BPC, le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur. Les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité, d'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### 11.3.2 Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de la recherche seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

### 11.3.3 Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine et à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seuls les éléments suivants seront enregistrés : n° centre (3 positions numériques) – n° ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

## **11.4 Traitement des données et conservation des documents et des données**

### 11.4.1 Identification du responsable et du lieu de la gestion du traitement des données

Les analyses statistiques seront effectuées au sein du Centre d'Epidémiologie Clinique, Université de Paris Cité sous la responsabilité du Pr Raphael Porcher, et au sein du service d'Epidémiologie et d'Economie de la Santé sous la responsabilité du Pr. Pascal Auquier, à l'aide du logiciel R.

### 11.4.2 Saisie des données

Les données seront automatiquement basculées depuis le dossier médical du patient, hébergé sur le système d'information de l'étude, vers le e-CRF de manière pseudonymisée.

## 11.5 Propriété des données

L'AP-HP est propriétaire des données de la recherche et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable et celui de l'investigateur coordonnateur principal et de l'investigateur coordonnateur adjoint.

Les membres du consortium (liste annexée) doivent toutefois pouvoir avoir accès sans délai ni contrainte, gratuitement, aux données dont ils auraient besoin pour remplir leur mission liée à la conduite de la recherche (réalisation des objectifs de la recherche et des études ancillaires), sous réserve d'un contrat.

## 12 ASPECTS STATISTIQUES

### 12.1 Calculs d'effectif

#### 12.1.1 Stratégie de détermination du nombre de sujets

Des nombres de sujets nécessaires ont été calculés pour le critère de jugement principal (taux de détection du cancer du poumon) et plusieurs objectifs secondaires, tel que décrit ci-dessous.

Plusieurs hypothèses ont été faites, en faisant varier le taux de détection attendu de cancers du poumon entre 0,9% (valeur observée dans l'essai NELSON), 1,5% (scénario « moyen ») 2,1% (valeur observée lors de l'analyse intermédiaire de l'étude CASCADE) et 3% (scénario « haut »). De même, la valeur prédictive positive du test de dépistage a été considérée comme étant entre 43,5% (valeur observée dans l'essai NELSON) et 65,5% (valeur observée lors de l'analyse intermédiaire de l'étude CASCADE), une estimation intermédiaire étant 50%.

Sur la base de tous ces calculs, un effectif total de 20 000 participants a été retenu.

#### 12.1.2 Critère de jugement principal, taux de détection des cancers

Les calculs ont été réalisés pour l'estimation du taux de détection et de son intervalle de confiance à 95%. Le nombre de sujets minimal pour obtenir une largeur de l'intervalle de confiance à 95% du taux de détection inférieure ou égale à une valeur donnée avec une probabilité (assurance) de 95%, pour différentes valeurs du vrai taux de détection du programme a été calculé.

Pour une largeur de 1% de l'IC à 95%, entre 1953 et 5060 sujets (selon que le "vrai" taux est de 0,9% ou de 3%). Si le taux de détection est 1,5%, le nombre de sujets pour une largeur de 1% de l'IC est 2862 (voir Figure 5 ci-dessous pour des largeurs plus faibles).

Un nombre de 20 000 sujets garantit ainsi une largeur de l'intervalle de confiance d'au plus 0,4% dans les scénarios envisagés.

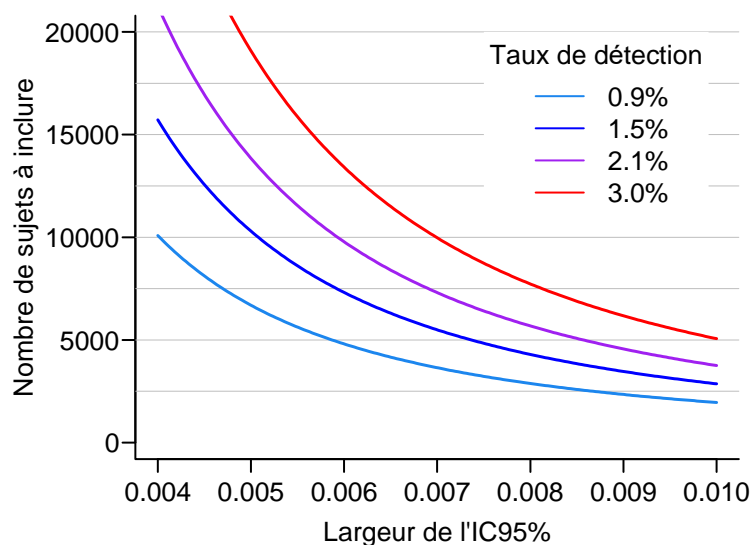


Figure 5- Nombre de sujets minimal à inclure pour avoir une probabilité d'au moins 95% d'obtenir une largeur inférieure ou égale à la valeur donnée en abscisse

### 12.1.3 Critère secondaire : valeur prédictive positive

Les performances diagnostiques du test de dépistage seront analysées en termes de valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN), sensibilité et spécificité.

La proportion de patients négatifs attendue étant très importante, la précision d'estimation sera plus faible pour le calcul de la VPP que pour la VPN. Le nombre de sujets nécessaires a donc été calculé pour le premier de ces paramètres.

Plusieurs hypothèses ont été faites, en faisant varier le taux de détection attendu de cancers du poumon et de VPP comme décrit plus haut. Des valeurs attendues « moyennes » peuvent être un taux de détection de 1,5% et une VPP de 50%, les calculs sont aussi détaillés pour ces valeurs.

Le calcul a consisté à d'abord estimer le nombre de sujets positifs nécessaire pour une obtenir une largeur maximale de l'intervalle de confiance à 95% de la valeur prédictive positive avec une probabilité de 97,5%, de la même façon que précédemment, puis à calculer la taille d'échantillon totale nécessaire pour que ce nombre de sujets positifs survienne avec une probabilité d'au moins 97,5% (ce qui au total, garantit une probabilité supérieure à 95,06% que la largeur de l'IC95% soit au plus de la valeur donnée), en fonction du taux de détection réel et de la valeur prédictive positive (VPP).

Pour un taux de détection de 0,9% et une VPP de 43,5%, par exemple (valeurs de l'étude NELSON), on attend 2,1% de participants positifs. Si la VPP est de 65,5%, on attend 1,4% de positifs. La VPP étant calculée sur le nombre de patients positifs, la précision sera nécessairement plus faible que pour des proportions calculées sur l'ensemble. Ainsi, sous les valeurs attendues de l'étude NELSON ci-dessus, il faudrait inclure 77800 participants pour garantir une largeur de l'IC à 5% de la VPP d'au plus 5%, ce qui est irréaliste.

Toutefois un nombre de 20000 examens permet de garantir une largeur de l'IC de la VPP de 8,1%, ce qui semble acceptable (à titre de comparaison, l'IC95% de la VPP de l'essai NELSON est de 38.9%–48.1%, avait donc une largeur de 9,2%, étant calculé sur 22600 scanners).

### 12.1.4 Critère secondaire : taux de faux positifs

Un autre paramètre important est le taux de faux positifs sur l'ensemble des participants. Selon les scénarios précédents, ce taux varie entre 0,47% et 3,6%, et s'établit à 1,5% dans le scénario « moyen » (taux de détection 1,5%, VPP 50%). Les méthodes d'analyse et de calcul sont identiques au 8.1.

Pour une largeur de 1% de l'IC à 95%, il faut entre 1278 et 5916 participants, 2862 pour le scénario « moyen ». Pour une largeur de 0,5%, il faut entre 4052 et 22512 sujets (10295 pour le scénario moyen).

### 12.1.5 Critère secondaire : Taux de complications des investigations invasives

Il est possible de considérer qu'une ponction sera faite chez 50% des participants positifs, conduisant à pneumothorax dans 25% des cas, dont 5% nécessitent un drainage, soit un drainage chez 0,625% des positifs. Selon les scénarios décrits plus haut, on attend entre 1,4% (taux de détection 0,9%, VPP 65,5%) et 6,9% (taux de détection 3%, VPP de 43,5%) de participants positifs, 3% dans le scénario « moyen ». Ainsi, on attend un pneumothorax pour 0,09‰ à 0,43‰ des participants. Dans le cas le plus défavorable (en termes de sécurité), on observerait 9 pneumothorax drainés sur 20 000. Il est impossible de dimensionner l'étude pour une précision faible de l'estimation du risque correspondant.

### 12.1.6 Critère secondaire : Taux de découverte de calcifications coronaires, d'emphysème pulmonaire, d'ostéoporose et d' « incidentalomes »

On peut s'attendre à des probabilités de détecter une BPCO de 20%, une calcification des artères coronaires de 17% et de pneumopathie interstitielle diffuse de 7%.

Les nombres de sujets ont été calculés pour obtenir une largeur de l'intervalle de confiance à 95% du taux de détection inférieure ou égale à une valeur donnée avec une probabilité (assurance) de 95%.

Pour une largeur de l'intervalle de confiance de 2% (donc des IC à  $\pm 1\%$ ), il est nécessaire d'inclure entre 2772 et 6339 sujets.

### 12.1.7 Critère secondaire : Concordance entre simple lecture et IA et double lecture

Le calcul repose sur la concordance entre le classement en « négatif » par le premier lecteur + IA (qui est désormais l'approche standard) et par le consensus entre les deux lecteurs (eux aussi assistés par IA). Nous avons considéré une proportion de scanners négatifs de 93% sous le scénario « moyen » (soit 5,5% d'indéterminés et 1,5% de positifs). Les calculs ont été effectués sous l'hypothèse de proportions de négatifs identiques pour les deux modalités de lectures (situation la plus défavorable au calcul), et pour rejeter l'hypothèse d'un coefficient kappa de Cohen de 0,90 avec une puissance de 90% si le vrai coefficient kappa est de 0,95, au seuil de significativité bilatéral de 5%.

Il est nécessaire d'inclure 2482 participants pour conclure qu'un kappa de 0,95 est supérieur à 0,90 avec une puissance de 90%. L'analyse de la concordance entre une seule lecture et deux lectures pourra donc être réalisée après l'inclusion de 2500 participants.

Remarque : utiliser un kappa pondéré en considérant les trois catégories (négatif / indéterminé / positif) ne modifie pas de façon importante ce nombre de sujets (n = 2179 au lieu de 2482).

Le nombre de 2500 participants permettra d'estimer la proportion d'examen considérés à tort comme négatifs avec une seule lecture avec une largeur d'intervalle de confiance inférieure à 1,5% si cette proportion n'est pas supérieure à 4% (ce qui est une hypothèse très haute).

### 12.1.8 Critère secondaire : Comparaison de plusieurs modalités de repérage et d'invitation de la population cible

Des nombres de sujets ont été calculés pour pouvoir comparer les taux de détection entre deux groupes de taille identique. Il a été considéré un taux de détection sous l'hypothèse nulle égal à chacun des quatre scénarios envisagés ci-dessus, et les calculs ont été faits pour que l'étude ait une puissance de 80% de montrer une augmentation relative de 33%, 40% ou 50% du taux de performance, avec un test bilatéral à 5%.

Pour montrer une augmentation relative de 33% du taux de détection, il est nécessaire d'inclure entre 5301 (scénario haut) et 18121 (scénario NELSON avec un taux de détection de 0,9%, peu réaliste) participants par groupe.

Pour montrer une augmentation relative de 40% du taux de détection, il est nécessaire d'inclure entre 3782 (scénario haut) et 12940 (scénario NELSON) participants par groupe (5464 dans le scénario moyen).

Pour montrer une augmentation relative de 50% du taux de détection, il est nécessaire d'inclure entre 2518 (scénario haut) et 8622 (scénario NELSON) participants par groupe (5134 dans le scénario moyen).

Ainsi, une taille d'échantillon de 20 000 sujets, pourrait permettre plusieurs comparaisons pour détecter une augmentation de 40% ou 50% du taux de détection, voire 33% en tenant compte du fait que le groupe contrôle peut-être partagé pour plusieurs comparaisons.

### 12.1.9 Essai en cluster avec permutation séquentielle

Avec 100 médecins généralistes participants et 60 patients éligibles au dépistage par médecin en moyenne, un essai en cluster avec permutation séquentielle tel que décrit plus haut aura une puissance > 95% pour détecter une augmentation du taux de participation de 10% lors de la période contrôle à 20% lors de la période expérimentale même avec les valeurs de corrélation intraclasse élevées (de l'ordre de 0.2) et intra-patient de l'ordre de 0.8.

## 12.2 Analyses statistiques

Un plan d'analyse statistique sera réalisé et validé par le comité de pilotage avant le gel et l'analyse des données. L'analyse et la communication des données suivront les recommandations du STARD statement (<http://www.equator-network.org>).

Les analyses descriptives porteront sur l'ensemble des critères de jugement des objectifs secondaires tels que définis.

### 12.2.1 Analyse critère d'évaluation principal

Le taux de détection sera estimé avec son intervalle de confiance à 95%. La comparaison des taux de détection entre plusieurs groupes de participants (comparaison de stratégies de dépistage) sera réalisée par des tests du chi-deux de formulation bilatérale, au seuil de significativité de 0,05. Une correction pour multiplicité (de type Holm) pourra être envisagée. Des modèles de régression logistique seront utilisés pour réaliser des analyses ajustées sur des caractéristiques individuelles des participants.

### 12.2.2 Analyse des autres critères d'évaluation

Les critères d'évaluation qui s'expriment sous la forme d'une proportion seront analysés avec les mêmes approches que le taux de détection. Cela comprend les valeurs prédictives, sensibilité, spécificité, et les autres indicateurs précédemment décrits

Pour les taux de participations calculés par rapport à des nombres de personnes théoriques, des modèles de Poisson pourront aussi être utilisés.

La concordance entre les cotations des scanners en négatif / indéterminé / positif par un premier lecteur (assisté par IA) et le résultat de la double lecture sera mesurée en termes de coefficient kappa de Cohen entre classements en « négatifs » avec son intervalle de confiance et de coefficient de kappa de Cohen pondéré (avec son intervalle de confiance) pour les trois modalités. Cette analyse sera réalisée après inclusion de 2500 participants. Si les résultats permettent de conclure à une concordance supérieure à 0,90, la double lecture sera abandonnée pour la suite de l'étude. Dans le cas contraire, soit une nouvelle analyse sera réalisée sur 5000 participants, et la double lecture sera finalement abandonnée s'il est possible de conclure à une concordance > 0,90, soit il est possible de conclure à l'analyse intermédiaire que la concordance est < 0,95, et dans ce cas la double lecture sera conservée pour la suite de l'étude. La multiplicité induite par la réalisation d'une analyse intermédiaire sera prise en compte par l'utilisation de fonctions de consommation des erreurs de première et deuxième espèce (error-spending functions). Le paramétrage sera effectué pour correspondre aux règles d'arrêt de Pocock.

Les méthodes de développement de scores de prédiction seront décrites dans le plan d'analyse statistique. Elles suivront les recommandations actuelles en matière de mesure de performance et de validation interne et, possiblement externe) (voir par exemple le guide de report TRIPOD+AI qui reprend ces points).

### 12.2.3 Analyse de l'essai en cluster

L'analyse du critère de jugement principal reposera sur un modèle logistique à effets mixtes, avec un effet médecine généraliste (cluster) aléatoire et des effets intervention et période fixes (HUSSEY). Une analyse de l'hétérogénéité de l'effet entre les clusters (sur l'échelle du rapport de cotes) sera réalisée en comparant intra-cluster les périodes soumises à l'intervention et les périodes contrôles.

Une partie des patients de ces médecins généralistes ayant pu participer avec la sensibilisation de l'Assurance Maladie ne participeront pas à nouveau lors de la période expérimentale. Des analyses de sensibilité seront conduites considérant ces patients comme participants lors de la période expérimentale (analyse principale), ou seulement pour une partie d'entre eux (analyses de sensibilité).

Nous décrirons les taux d'inclusion, les caractéristiques socio-démographiques des populations incluses, les comorbidités identifiées et les stades des cancers dépistés en fonction des différentes stratégies (sensibilisation assurance maladie, aller vers, MUST-MG).

### 12.2.4 Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Une analyse sera réalisée à 3 ans. Si les données recueillies jusque-là permettent d'atteindre la précision attendue pour le taux de détection et la VPP, la partie RIPH2 se terminera.

### 12.2.5 Méthodes de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Il n'est pas attendu de données manquantes sur la réalisation du scanner, ses résultats (mais une catégorie indéterminée est possible). Il est attendu une possible absence d'information sur le diagnostic de cancer, même si cela devrait rester limité. Dans un contexte de dépistage, l'absence de données (sur la participation effective, la réalisation d'un scanner, son interprétation) seront considérée comme un échec (de la

participation, de la réalisation d'un scanner) ou un scanner négatif. Pour les données de diagnostic de cancer, tout sera mis en œuvre pour limiter au maximum l'absence d'information. Les données manquantes qui resteraient seront alors analysées par une approche d'imputation multiple par équations chaînées. Une analyse de sensibilité en considérant ces données manquantes comme des cancers sera réalisée.

### 12.2.6 Choix des personnes à inclure dans les analyses

Toute personne donnant son consentement sera incluse dans l'analyse, a fortiori pour mesurer les taux de participation, détection, etc.

## 12.3 **Éléments de faisabilité**

Plusieurs défis sont à relever, distinguant le dépistage du cancer du poumon de celui des autres cancers :

### 12.3.1 Le repérage de la population cible à inviter

Contrairement au dépistage organisé du cancer du sein proposé sur le seul critère de l'âge, l'éligibilité au dépistage du cancer du poumon dépend également du statut tabagique, lequel n'est pas connu par l'assurance maladie. Il faut donc que l'information soit assortie d'un module testant l'éligibilité fonction du nombre de paquet années et de l'ancienneté du sevrage pour les ex fumeurs/fumeuses.

### 12.3.2 La participation

La culpabilité et la stigmatisation sont d'importants freins potentiels à la participation au dépistage. Il faudra donc faire la promotion du dépistage avec des approches non stigmatisantes. Une enquête, auprès de ressortissants éligibles au dépistage de 4 pays Européens, a montré une intention de participer pour 68% des 391 français interrogés, soit un taux inférieur à celui de l'Allemagne (71.6), des Pays-Bas (72.3) et de l'Italie (72.5) (166). Le facteur motivationnel le plus important était le risque personnel perçu de cancer du poumon, tandis qu'il y avait peu d'impact du niveau d'éducation. On pourra envisager dans le module SHS si la possibilité d'évaluer son risque via un lien vers un score de risque impacte la participation et le maintien dans le dépistage.

L'inclusion des participants nécessite un nombre suffisant de médecins investigateurs dans l'étude

### 12.3.3 Fidéliser dans le dépistage est également un enjeu majeur

En effet, l'étude NELSON a montré que l'effet protecteur du dépistage s'atténue à l'arrêt du dépistage et que des cancers d'intervalle surviennent si les scanners sont espacés de plus de deux ans. L'expérimentation menée dans la Somme de 2016 à 2018 a en effet démontré que si le taux initial de participation (73%) était satisfaisant (167), l'adhésion s'effritait au cours du suivi avec un taux de participation au deuxième tour de dépistage de seulement 35% (168). Le taux de re-participation à 1 an dans l'étude CASCADE est de plus de 90%, tout comme dans l'étude ILYAD, mais au prix de très nombreuses relances, et au sein de deux populations fortement sélectionnées.

Des alertes sur la plateforme numérique de dépistage et relances seront automatiquement envoyées auprès des participants initiaux pour les maintenir dans le programme. Ces relances seront soutenues par les médecins traitants des participants qui seront destinataires des résultats.

### 12.3.4 Amener au dépistage tous les individus éligibles

Et notamment les plus précaires, suppose de développer des stratégies spécifiques, car les invitations en population des dépistages organisés tendent à sélectionner les catégories socioprofessionnelles plus favorisées, même si des invitations en population se sont avérées efficaces dans des zones de grande précarité socioéconomique en Angleterre, ce qui tient peut-être à l'utilisation du terme *Lung Health check* lors de l'invitation (84). Dans ce contexte, le programme repose sur plusieurs stratégies « d'aller vers » seront déclinées dans le cadre du programme.

La réalisation des scanners thoraciques doit répondre à des critères techniques exigeants pour la réalisation du protocole faible dose et leur interprétation doit reposer sur des radiologues formés à même d'utiliser les logiciels de volumétrie et de calculer le temps de doublement volumique des nodules indéterminés.

Le projet reposera sur un réseau de radiologues formés au dépistage selon le programme de certification Européen (169).

L'organisation de la double lecture et accès à la solution d'intelligence artificielle sont définis, grâce au partenariat établi avec le provider qui peut se déployer sur des serveurs garantissant la sécurité et conformité en termes de RGPD et la souveraineté sur les données.

Cette double lecture va être organisée à partir de la plateforme numérique de dépistage, et le système d'information qui lui est rattaché.

## **12.4 Organisation générale**

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.

A cet effet le promoteur définira une stratégie d'ouverture des centres et pourra le cas échéant mettre en place un contrôle qualité des données, en accord avec les Procédures Opératoires Standard mises en application au sein de la DRCI de l'AP-HP et des règles de Bonnes Pratiques Cliniques.

## **12.5 Cahier d'observation électronique**

Toutes les informations requises par le protocole doivent être transmises au e-crf par le système d'information du dépistage. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées. Chaque donnée manquante devra être codée.

Le remplissage du e-CRF permet ainsi aux ARCs de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, l'investigateur doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

## **12.6 Gestion des non-conformités**

Tout événement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur. Ces non-conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

## **12.7 Audit**

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

## **12.8 Engagement de responsabilités des Investigateurs**

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitae personnel actualisé, daté de moins d'un an et signé, comportant son numéro RPPS. Le CV devra comprendre les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations législatives et réglementaires et à mener la recherche conformément à la réglementation, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCI) qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

## **13 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX**

### **13.1 Modalités d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche**

Conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la santé publique, aucune recherche à risque et contraintes minimales impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, et exprès après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même code. Un délai de réflexion minimal de 20 minutes pour la participation à l'étude principale, additionné de 10 minutes minimum pour les études ancillaires est laissé à la personne entre le moment où elle est vue en consultation par l'investigateur qui recueillera le consentement et la réalisation du premier acte de la recherche comportant des risques, à savoir le scanner thoracique faible dose.

Le consentement de la personne via une signature électronique est recueilli par l'un des investigateurs au cours de la visite d'inclusion.

### **13.2 Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche, le cas échéant**

Les participants peuvent participer à d'autres recherches de type non interventionnelles ou interventionnelles sauf si ces dernières stipulent le contraire.

### **13.3 Indemnisation des participants**

Aucune indemnisation n'est prévue pour les participants. Le remboursement de frais de transport n'est pas prévu.

### **13.4 Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine**

L'inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine n'est pas obligatoire dans le cadre des recherches à risques et contraintes minimales. Dans le cadre de ce projet de dépistage, aucune indemnisation ne sera faite au patient pour sa participation à l'étude et l'inscription au fichier des volontaires sains n'est donc pas requise.

### **13.5 Obligations légales**

L'Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP) est le promoteur de cette recherche et par délégation le Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives ; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

### **13.6 Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP**

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche interventionnelle à risque et contraintes minimales, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### **13.7 Information de l'ANSM**

Le promoteur AP-HP transmettra, pour information à l'ANSM, l'avis favorable du CPP et le résumé du protocole.

### 13.8 Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données –RGPD).

### 13.9 Demande d'autorisation auprès de la CNIL

Cette recherche n'entre pas dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) de la CNIL à cause de la mise en place :

- Concernant le module CW-CONSENT
  - Le recueil et le traitement de données identifiantes et des coordonnées des participants (nom, prénom, adresse mail et numéro de téléphone portable) pour le recueil du consentement électronique (Cleanweb, fourni par la société TELEMEDICINE TECHNOLOGIES S.A.S).
- Concernant l'eCRF CleanWeb
  - Le traitement de l'adresse d'habitation pour répondre aux objectifs de l'étude sur l'évaluation de la précarité des participants (lien adresse à l'IRIS puis à l'EDI assuré par la plateforme nationale MapinMed).
- Concernant la plateforme IMPULSION
  - Le recueil et le traitement de données identifiantes (nom, prénom, date de naissance complète, lieu de naissance) et des coordonnées des participants (numéro de téléphone portable, adresse email) pour le suivi du parcours de dépistage ;
  - Le recueil de l'adresse d'habitation pour le transfert automatique dans l'eCRF ;
  - Le recueil puis la conservation d'une version hachée automatiquement du Numéro d'Inscription au Répertoire (NIR) pour garantir l'identitovigilance des participants ;

Préalablement à la mise en œuvre du traitement des données nécessaires à la réalisation de la recherche, le promoteur devra obtenir l'autorisation de la CNIL.

### 13.10 Modifications de la recherche

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP.

La note d'information et le formulaire de consentement pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

### 13.11 Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-67 du CSP est établi et signé par le promoteur et les deux investigateurs. Un résumé du rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente dans un délai d'un an, après la fin de la recherche, correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

### 13.12 Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche impliquant la personne humaine à risque et contraintes minimales seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Au vu du contexte dématérialisé de l'étude, les documents suivants seront archivés dans un support informatique adapté :

- Les copies électroniques des notes d'information et formulaires de consentement signées de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche
- Les documents de la « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant (liste non exhaustive) :
  - Les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
  - Les avis du CPP
  - Les courriers de correspondance,

- La liste ou registre d'inclusion,
- Les annexes spécifiques à la recherche
- Le rapport final de la recherche.
- Les documents de recueil des données.

## **14 FINANCEMENT ET ASSURANCE**

### **14.1 Source de financement**

Cette étude est co financée par :

- L'institut national du cancer (INCa) ;
- L'Assurance Maladie,
- La Direction Générale de la Santé
- Toute autre source autorisée par les lois et règlements en vigueur.

### **14.2 Assurance**

Le Promoteur, souscrit pour toute la durée de la recherche une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de la recherche. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP) a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GLOBAL SE par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), conformément à l'article L.1121-10 du CSP.

## **15 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

### **15.1 Règle générale**

L'étude IMPULSION, en tant qu'étude pilote nationale, dispose de ses propres règles de publications qui sont ci-annexées. Ces règles définissent également les modalités d'approbation et les contreparties pour les études ancillaires.

De manière générale, toute publication intégrant des données de l'étude devra formellement avoir été approuvée par les deux co-investigateurs principaux, comprenant notamment la validation de l'authorship de la publication. Il en va de même pour toute soumission d'un résumé à tout congrès académique.

### **15.2 Pour les auteurs appartenant à l'AP-HP : mention de l'affiliation de l'AP-HP**

Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance. Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule. L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « **AP-HP** » en premier dans l'adresse suivi précisément par : **AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France**

### **15.3 Mention des financeurs dans les "acknowledgments" du manuscrit**

La mention suivante doit systématiquement être apposée dans la section "acknowledgement": "This study was fully granted by the following French government bodies: national cancer institute (INCa), Ministry of Health (DGS, ARS), and National Health insurance (Assurance Maladie)".

## **15.4 Mention du promoteur AP-HP (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit**

"The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation)".

Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>.

**16 LISTE DES ANNEXES**

<b>N° annexe</b>	<b>Dénomination</b>
A	Description du Système d'information
B	Liste des centres investigateurs
C	Script de la vidéo d'information
D	Formulaire d'enregistrement du participant sur le SI
E	Formulaire d'inclusion initiale
F	Auto-questionnaire initial
G	Auto-questionnaires de suivi
H	Auto-questionnaire initial pour la cohorte « Panel »
I	Auto-questionnaires de suivi pour la cohorte « Panel »
J	Messages et verbatim utilisés pour la communication sur l'étude, quels que soient les supports et la mise en forme.
K	Messages adressés aux participants selon le résultat du scanner
L	Messages de rappel adressés aux participants.
M	Liste des membres du consortium de recherche
N	Politique de gestion des études ancillaires
O	Règles relatives à la publication
P	Livret d'information pratique INCa
Q	Vidéo populations cibles (médecine du travail)

## 17 **BIBLIOGRAPHIE**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
2. Luo G, Zhang Y, Etxeberria J, Arnold M, Cai X, Hao Y, et al. Projections of Lung Cancer Incidence by 2035 in 40 Countries Worldwide: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill.* 17 févr 2023;9:e43651.
3. Debieuvre D, Asselain B, Cortot A, Couraud S, Duval Y, Falchero L, et al. Étude KBP-2020-CPHG : recueil des nouveaux cas de cancer bronchique primitif diagnostiqués dans les services de pneumologie et de pneumo-cancérologie des centres hospitaliers généraux du 01/01/2020 au 31/12/2020. *Rev Mal Respir Actual.* janv 2020;12(1):136.
4. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 4 août 2011;365(5):395-409.
5. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 6 févr 2020;382(6):503-13.
6. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2019;30(10):1672.
7. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med.* 4 août 2011;365(5):395-409.
8. Bonney A, Malouf R, Marchal C, Manners D, Fong KM, Marshall HM, et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Lung Cancer Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 3 août 2022 [cité 8 juin 2023];2022(8). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013829.pub2>
9. Potter AL, Rosenstein AL, Kiang MV, Shah SA, Gaissert HA, Chang DC, et al. Association of computed tomography screening with lung cancer stage shift and survival in the United States: quasi-experimental study. *BMJ.* 30 mars 2022;e069008.
10. Poon C, Wilsdon T, Sarwar I, Roediger A, Yuan M. Why is the screening rate in lung cancer still low? A seven-country analysis of the factors affecting adoption. *Front Public Health.* 9 nov 2023;11:1264342.
11. Baldwin DR, Brain K, Quaife S. Participation in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res.* févr 2021;10(2):1091-8.
12. Maki KG, Tan NQP, Toumazis I, Volk RJ. Prevalence of Lung Cancer Screening Among Eligible Adults in 4 US States in 2021. *JAMA Netw Open.* 21 juin 2023;6(6):e2319172.
13. Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G. Socioeconomic status and site-specific cancer incidence, a Bayesian approach in a French Cancer Registries Network study. *Eur J Cancer Prev.* juill 2018;27(4):391-8.
14. Pouchin P, Michaël G, Simona B, Nicolas V, Launoy G, Bryère J. Geographical variability in cancer incidence explained by the socioeconomic environment: an example of lung cancer in northwestern France. *J Epidemiol Community Health.* 1 nov 2024;jech-2024-222704.
15. Shin D, Fishman MDC, Ngo M, Wang J, LeBedis CA. The Impact of Social Determinants of Health on Lung Cancer Screening Utilization. *J Am Coll Radiol.* janv 2022;19(1):122-30.
16. Kim RY, Rendle KA, Mitra N, Saia CA, Neslund-Dudas C, Greenlee RT, et al. Racial Disparities in Adherence to Annual Lung Cancer Screening and Recommended Follow-Up Care: A Multicenter Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* sept 2022;19(9):1561-9.
17. Delva F, Laurent F, Paris C, Belacel M, Brochard P, Bylicki O, et al. LUCSO-1—French pilot study of Lung Cancer Screening with low-dose computed tomography in a smokers population exposed to Occupational lung carcinogens: study protocol. *BMJ Open.* mars 2019;9(3):e025026.
18. Revel MP, Abdoul H, chassagnon G, Canniff E, Durand-Zaleski I, Wislez M. Lung Cancer Screening in French women using low-dose CT and Artificial intelligence for DEtection: the CASCADE study protocol. *BMJ Open.* déc 2022;12(12):e067263.
19. Benzaquen J, Hofman P, Lopez S, Leroy S, Padovani B, et al. Integrating artificial intelligence into lung cancer screening: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open.* févr 2024;14(2):e074680.
20. Boulate D, Fidelle M, Caramella C, Issard J, Planché O, Pradère P, et al. Epidemiological Study to Assess the Prevalence of Lung Cancer in patients with smoking-associated atherosclerotic cardiovascular diseases: PREVALUNG study protocol. *BMJ Open.* 26 déc 2022;12(12):e067191.
21. European commission. European Health Union: Commission welcomes adoption of new EU cancer screening recommendations. 2022.
22. Health.ec.europa.eu. Strengthening the screening of Lung Cancer in Europe.

23. SOLACE - European Commission [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: [https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/cancer/europes-beating-cancer-plan-eu4health-financed-projects/projects/solace\\_en](https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/cancer/europes-beating-cancer-plan-eu4health-financed-projects/projects/solace_en)
24. Appel à candidatures 2024 Dépistage des cancers du poumon - Programme pilote - Appels à projets - en cours professionnels [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/DEPKPOUMON24>
25. Xu DM, Gietema H, de Koning H, Vernhout R, Nackaerts K, Prokop M, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. nov 2006;54(2):177-84.
26. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer Amst Neth*. oct 2007;58(1):50-8.
27. Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J*. déc 2013;42(6):1659-67.
28. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*. 2017;72(1):48-56.
29. Crosbie PA, Balata H, Evison M, Atack M, Bayliss-Brideaux V, Colligan D, et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based « Lung Health Check » pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax*. avr 2019;74(4):405-9.
30. Crosbie PA, Balata H, Evison M, Atack M, Bayliss-Brideaux V, Colligan D, et al. Second round results from the Manchester « Lung Health Check » community-based targeted lung cancer screening pilot. *Thorax*. juill 2019;74(7):700-4.
31. Balata H, Ruparel M, O'Dowd E, Ledson M, Field JK, Duffy SW, et al. Analysis of the baseline performance of five UK lung cancer screening programmes. *Lung Cancer Amst Neth*. nov 2021;161:136-40.
32. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whyne DK, Devaraj A, Brain KE, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax*. févr 2016;71(2):161-70.
33. Veronesi G, Maisonneuve P, Rampinelli C, Bertolotti R, Petrella F, Spaggiari L, et al. Computed tomography screening for lung cancer: Results of ten years of annual screening and validation of cosmos prediction model. *Lung Cancer*. déc 2013;82(3):426-30.
34. Leleu O, Basille D, Auquier M, Clarot C, Hoguet E, Baud M, et al. Results of Second Round Lung Cancer Screening by Low-Dose CT scan - French Cohort Study (DEP-KP80). *Clin Lung Cancer*. janv 2022;23(1):e54-9.
35. Viguier J, Morère JF, Pivot X, Touboul C, Lhomel C, Couraud S, et al. Fluctuating Behavior of the French Population in Cancer Screening: 5th Edition of the EDIFICE Survey. *Curr Oncol Rep*. 05 2018;20(Suppl 1):14.
36. Quintin C, Rogel A. Évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein : résultats et évolution des indicateurs de performance depuis 2004 en France métropolitaine [Internet]. *Santé Publique France*; 2019 sept [cité 15 août 2024] p. 48. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/evaluation-du-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-resultats-et-evolution-des-indicateurs-de-performance-depuis-2004-en-france-metro>
37. Lopez-Olivo MA, Maki KG, Choi NJ, Hoffman RM, Shih YCT, Lowenstein LM, et al. Patient Adherence to Screening for Lung Cancer in the US: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 16 nov 2020;3(11):e2025102.
38. Lin Y, Fu M, Ding R, Inoue K, Jeon CY, Hsu W, et al. Patient Adherence to Lung CT Screening Reporting & Data System—Recommended Screening Intervals in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. janv 2022;17(1):38-55.
39. Lam ACL, Aggarwal R, Cheung S, Stewart EL, Darling G, Lam S, et al. Predictors of participant nonadherence in lung cancer screening programs: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. août 2020;146:134-44.
40. Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, Silva M, Sabia F, Boeri M, et al. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2019;118:142-8.
41. Saghiri Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax*. avr 2012;67(4):296-301.
42. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2009;180(5):445-53.

43. Pegna AL, Picozzi G, Falaschi F, Carrozzi L, Falchini M, Carozzi FM, et al. Four-Year Results of Low-Dose CT Screening and Nodule Management in the ITALUNG Trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 22 avr 2013;
44. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer*. 15 mars 2020;146(6):1503-13.
45. © Programme pilote de dépistage organisé des cancers du poumon / Argumentaire scientifique [Internet]. Institut National du Cancer; 2024 juill [cité 2 août 2024]. (Recommandations et référentiels). Disponible sur: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
46. Feng X, Alcalá K, Guida F, Goldberg M, Zins M, Leleu O, et al. Eligibility criteria for lung cancer screening in France: a modelling study. *Lancet Reg Health Eur*. avr 2025;51(April 2025).
47. Sands J, Tammemägi MC, Couraud S, Baldwin DR, Borondy-Kitts A, Yankelevitz D, et al. Lung Screening Benefits and Challenges: A Review of The Data and Outline for Implementation. *J Thorac Oncol*. janv 2021;16(1):37-53.
48. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. janv 2016;11(1):39-51.
49. Raz DJ, Zell JA, Ou SHI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural History of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. juill 2007;132(1):193-9.
50. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med*. oct 2006;355(17):1763-71.
51. Pastorino U, Boffi R, Marchianò A, Sestini S, Munarini E, Calareso G, et al. Stopping Smoking Reduces Mortality in Low-Dose Computed Tomography Screening Participants. *J Thorac Oncol*. mai 2016;11(5):693-9.
52. Tammemägi MC, Berg CD, Riley TL, Cunningham CR, Taylor KL. Impact of Lung Cancer Screening Results on Smoking Cessation. *JNCI J Natl Cancer Inst*. juin 2014;106(6).
53. Piñeiro B, Simmons VN, Palmer AM, Correa JB, Brandon TH. Smoking cessation interventions within the context of Low-Dose Computed Tomography lung cancer screening: A systematic review. *Lung Cancer*. août 2016;98:91-8.
54. Iaccarino JM, Duran C, Slatore CG, Wiener RS, Kathuria H. Combining smoking cessation interventions with LDCT lung cancer screening: A systematic review. *Prev Med*. avr 2019;121:24-32.
55. Harris RP, Sheridan SL, Lewis CL, Barclay C, Vu MB, Kistler CE, et al. The Harms of Screening. *JAMA Intern Med*. févr 2014;174(2):281.
56. Koning HJ de, Aalst CM van der, Jong PA de, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. févr 2020;382(6):503-13.
57. Leleu O, Storme N, Basille D, Auquier M, Petigny V, Berna P, et al. Lung cancer screening by low-dose CT scan in France: final results of the DEP KP80 study after three rounds. *eBioMedicine*. nov 2024;109:105396.
58. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*. août 2011;365(5):395-409.
59. Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med*. nov 2007;357(22):2277-84.
60. Black WC, Chiles C, Church TR, Garden OF, Gierada DS, Mahon I. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol*. oct 2019;14(10):1732-42.
61. Mascalchi M, Mazzone LN, Falchini M, Belli G, Picozzi G, Merlini V, et al. Dose exposure in the ITALUNG trial of lung cancer screening with low-dose CT. *Br J Radiol*. août 2012;85(1016):1134-9.
62. Brody AS, Guillerman RP. Don't let radiation scare trump patient care: 10 ways you can harm your patients by fear of radiation-induced cancer from diagnostic imaging. *Thorax*. août 2014;69(8):782-4.
63. McCunney RJ, Li J. Radiation Risks in Lung Cancer Screening Programs. *Chest*. mars 2014;145(3):618-24.
64. KANASHIKI M, TOMIZAWA T, YAMAGUCHI I, KURISHIMA K, HIZAWA N, ISHIKAWA H, et al. Volume doubling time of lung cancers detected in a chest radiograph mass screening program: Comparison with CT screening. *Oncol Lett*. sept 2012;4(3):513-6.
65. Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, Rampinelli C, Durlì I, Bertolotti R, et al. Estimating Overdiagnosis in Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *Ann Intern Med*. déc 2012;157(11):776.
66. Paci E, Puliti D, Pegna AL, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*. sept 2017;72(9):825-31.
67. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, et al. Overdiagnosis in Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *JAMA Intern Med*. févr 2014;174(2):269.
68. Heleno B, Siersma V, Brodersen J. Estimation of Overdiagnosis of Lung Cancer in Low-Dose Computed Tomography Screening. *JAMA Intern Med*. oct 2018;178(10):1420.

69. Couraud S, Greillier L, Milleron B, IFCT Lung Cancer Screening Group. Estimating overdiagnosis in lung cancer screening. *JAMA Intern Med.* juill 2014;174(7):1197.
70. Infante M, Berghmans T, Heuvelmans MA, Hillerdal G, Oudkerk M. Slow-growing lung cancer as an emerging entity: from screening to clinical management. *Eur Respir J.* déc 2013;42(6):1706-22.
71. Patz EF Jr, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 30 nov 2000;343(22):1627-33.
72. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemägi MC, et al. Overdiagnosis in Low-Dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *JAMA Intern Med.* 9 déc 2013;
73. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JWJ, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol.* nov 2014;15(12):1342-50.
74. Slatore CG, Sullivan DR, Pappas M, Humphrey LL. Patient-Centered Outcomes among Lung Cancer Screening Recipients with Computed Tomography: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* juill 2014;9(7):927-34.
75. Taghizadeh N, Tremblay A, Cressman S, Peacock S, McWilliams AM, MacEachern P, et al. Health-related quality of life and anxiety in the PAN-CAN lung cancer screening cohort. *BMJ Open.* 17 janv 2019;9(1):e024719.
76. Brain K, Lifford KJ, Carter B, Burke O, McRonald F, Devaraj A, et al. Long-term psychosocial outcomes of low-dose CT screening: results of the UK Lung Cancer Screening randomised controlled trial. *Thorax.* nov 2016;71(11):996-1005.
77. Freiman MR, Clark JA, Slatore CG, Gould MK, Woloshin S, Schwartz LM, et al. Patients' Knowledge, Beliefs, and Distress Associated with Detection and Evaluation of Incidental Pulmonary Nodules for Cancer: Results from a Multicenter Survey. *J Thorac Oncol.* mai 2016;11(5):700-8.
78. Rasmussen JF, Siersma V, Pedersen JH, Brodersen J. Psychosocial consequences in the Danish randomised controlled lung cancer screening trial (DLCST). *Lung Cancer.* janv 2015;87(1):65-72.
79. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer.* nov 2014;120(21):3401-9.
80. Hussey MA, Hughes JP. Design and analysis of stepped wedge cluster randomized trials. *Contemp Clin Trials.* févr 2007;28(2):182-91.
81. Merville O, Launay L, Dejardin O, Rollet Q, Bryère J, Guillaume É, et al. Can an Ecological Index of Deprivation Be Used at the Country Level? The Case of the French Version of the European Deprivation Index (F-EDI). *Int J Environ Res Public Health.* 17 févr 2022;19(4):2311.
82. Launay L, Guillot F, Medjkane M, Launoy G, Dejardin O. Spatial Accessibility to Primary Care in Metropolitan France: Results Using the SCALE Spatial Accessibility Index for All Regions. *Int J Environ Res Public Health.* 28 févr 2024;21(3):276.
83. Rollet Q, Exarchakou A, Launoy G, Merville O, Rubio FJ, Belot A. Functional forms of socio-territorial inequities in breast cancer screening – A French cross-sectional study using hierarchical generalised additive models. *Prev Med.* août 2023;173:107587.
84. Goodley P, Balata H, Alonso A, Brockelsby C, Conroy M, Cooper-Moss N, et al. Invitation strategies and participation in a community-based lung cancer screening programme located in areas of high socioeconomic deprivation. *Thorax.* janv 2024;79(1):58-67.
85. Chiarantano RS, Vazquez FL, Franco A, Ferreira LC, Cristina da Costa M, Talarico T, et al. Implementation of an Integrated Lung Cancer Prevention and Screening Program Using a Mobile Computed Tomography (CT) Unit in Brazil. *Cancer Control.* nov 2022;29:10732748221121385.
86. Guillaume E, Rollet Q, Launay L, Beuriot S, Dejardin O, Notari A, et al. Evaluation of a mobile mammography unit: concepts and randomized cluster trial protocol of a population health intervention research to reduce breast cancer screening inequalities. *Trials.* déc 2022;23(1):562.
87. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology.* oct 2015;277(1):192-205.
88. Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, Yip R, Farooqi AO, Cham MD, et al. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest is predictive of death from cardiovascular disease. *Radiology.* nov 2010;257(2):541-8.
89. Jin GY, Lynch D, Chawla A, Garg K, Tammemagi MC, Sahin H, et al. Interstitial lung abnormalities in a CT lung cancer screening population: prevalence and progression rate. *Radiology.* août 2013;268(2):563-71.
90. Mackintosh JA, Marshall HM, Slaughter R, Reddy T, Yang IA, Bowman RV, et al. Interstitial lung abnormalities in the Queensland Lung Cancer Screening Study: prevalence and progression over 2 years of surveillance. *Intern Med J.* juill 2019;49(7):843-9.
91. Tsai EB, Chiles C, Carter BW, Godoy MCB, Shroff GS, Munden RF, et al. Incidental Findings on Lung Cancer Screening: Significance and Management. *Semin Ultrasound CT MRI.* juin 2018;39(3):273-81.

92. Huang JF, Tan QC, Bai H, Wang J, Bergman M, Wu Z. Bone mineral density, osteopenia and osteoporosis among US adults with cancer. *QJM Int J Med.* 25 oct 2022;115(10):653-60.
93. Toumazis I, Bastani M, Han SS, Plevritis SK. Risk-Based lung cancer screening: A systematic review. *Lung Cancer Amst Neth.* sept 2020;147:154-86.
94. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection Criteria for Lung-Cancer Screening. *N Engl J Med.* 21 févr 2013;368(8):728-36.
95. Tammemägi MC, Ruparel M, Tremblay A, Myers R, Mayo J, Yee J, et al. USPSTF2013 versus PLCOm2012 lung cancer screening eligibility criteria (International Lung Screening Trial): interim analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* janv 2022;23(1):138-48.
96. Liao W, Coupland CAC, Burchardt J, Baldwin DR, Gleeson FV, Hippisley-Cox J, et al. Predicting the future risk of lung cancer: development, and internal and external validation of the CanPredict (lung) model in 19·67 million people and evaluation of model performance against seven other risk prediction models. *Lancet Respir Med.* août 2023;11(8):685-97.
97. Payne NWS, Brown KF, Delon C, Kotrotsios Y, Soerjomataram I, Shelton J. Socio-economic deprivation and cancer incidence in England: Quantifying the role of smoking. *PLoS One.* 2022;17(9):e0272202.
98. Hiscock R, Bauld L, Amos A, Fidler JA, Munafò M. Socioeconomic status and smoking: a review. *Ann N Y Acad Sci.* févr 2012;1248:107-23.
99. Sidorchuk A, Agardh EE, Aremu O, Hallqvist J, Allebeck P, Moradi T. Socioeconomic differences in lung cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC.* mai 2009;20(4):459-71.
100. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med.* 21 févr 2013;368(8):728-36.
101. Debievre D, Molinier O, Falchero L, Locher C, Templement-Grangerat D, Meyer N, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000-2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. *Lancet Reg Health Eur.* nov 2022;22:100492.
102. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 9 mars 2021;325(10):971.
103. Shore RE, Beck HL, Boice JD, Caffrey EA, Davis S, Grogan HA, et al. Implications of recent epidemiologic studies for the linear nonthreshold model and radiation protection. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot.* sept 2018;38(3):1217-33.
104. Smith-Bindman R, Chu PW, Azman Firdaus H, Stewart C, Malekheadayat M, Alber S, et al. Projected Lifetime Cancer Risks From Current Computed Tomography Imaging. *JAMA Intern Med.* 14 avr 2025;e250505.
105. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology.* mai 2004;231(2):440-5.
106. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Karantanis A, Damilakis J. Radiation burden and associated cancer risk for a typical population to be screened for lung cancer with low-dose CT: A phantom study. *Eur Radiol.* oct 2018;28(10):4370-8.
107. Rampinelli C, Preda L, Maniglio M, Sirica L, Travaini LL, Veronesi G, et al. Extrapulmonary malignancies detected at lung cancer screening. *Radiology.* oct 2011;261(1):293-9.
108. Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Vliegthart R, Groen HJM, Greuter MJW, et al. Lung cancer screening with low-dose CT: Simulating the effect of starting screening at a younger age in women. *Eur J Radiol.* mars 2022;148:110182.
109. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 9 mars 2021;325(10):962-70.
110. Lowenstein M, Vijayaraghavan M, Burke NJ, Karliner L, Wang S, Peters M, et al. Real-world lung cancer screening decision-making: Barriers and facilitators. *Lung Cancer Amst Neth.* juill 2019;133:32-7.
111. Demb J, Chu P, Yu S, Whitebird R, Solberg L, Miglioretti DL, et al. Analysis of Computed Tomography Radiation Doses Used for Lung Cancer Screening Scans. *JAMA Intern Med.* 1 déc 2019;179(12):1650-7.
112. Martini K, Chassagnon G, Frauenfelder T, Revel MP. Ongoing challenges in implementation of lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res.* mai 2021;10(5):2347-55.
113. Kubo T, Ohno Y, Kauczor HU, Hatabu H. Radiation dose reduction in chest CT--review of available options. *Eur J Radiol.* oct 2014;83(10):1953-61.
114. Messerli M, Kluckert T, Knitel M, Wälti S, Desbiolles L, Rengier F, et al. Ultralow dose CT for pulmonary nodule detection with chest x-ray equivalent dose - a prospective intra-individual comparative study. *Eur Radiol.* août 2017;27(8):3290-9.
115. Takahashi EA, Koo CW, White DB, Lindell RM, Sykes AMG, Levin DL, et al. Prospective Pilot Evaluation of Radiologists and Computer-aided Pulmonary Nodule Detection on Ultra-low-Dose CT With Tin Filtration. *J Thorac Imaging.* nov 2018;33(6):396-401.

116. Eberhard M, Stocker D, Milanese G, Martini K, Nguyen-Kim TDL, Wurnig MC, et al. Volumetric assessment of solid pulmonary nodules on ultralow-dose CT: a phantom study. *J Thorac Dis.* août 2019;11(8):3515-24.
117. Koetzier LR, Mastrodicasa D, Szczykutowicz TP, van der Werf NR, Wang AS, Sandfort V, et al. Deep Learning Image Reconstruction for CT: Technical Principles and Clinical Prospects. *Radiology.* mars 2023;306(3):e221257.
118. Jiang B, Li N, Shi X, Zhang S, Li J, de Bock GH, et al. Deep Learning Reconstruction Shows Better Lung Nodule Detection for Ultra-Low-Dose Chest CT. *Radiology.* avr 2022;303(1):202-12.
119. Jo GD, Ahn C, Hong JH, Kim DS, Park J, Kim H, et al. 75% radiation dose reduction using deep learning reconstruction on low-dose chest CT. *BMC Med Imaging.* 11 sept 2023;23(1):121.
120. Zheng Z, Ai Z, Liang Y, Li Y, Wu Z, Wu M, et al. Clinical value of deep learning image reconstruction on the diagnosis of pulmonary nodule for ultra-low-dose chest CT imaging. *Clin Radiol.* août 2024;79(8):628-36.
121. Bocquet W, Bouzerar R, François G, Leleu A, Renard C. Detection of Pulmonary Nodules on Ultra-low Dose Chest Computed Tomography With Deep-learning Image Reconstruction Algorithm. *J Thorac Imaging.* 13 sept 2024;
122. Jungblut L, Euler A, Landsmann A, Englmaier V, Mergen V, Sefirovic M, et al. Pulmonary nodule visualization and evaluation of AI-based detection at various ultra-low-dose levels using photon-counting detector CT. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. oct 2024;65(10):1238-45.
123. Couraud S, Milleron B. Lung cancer screening: what is new since the NLST results? *Curr Pulmonol Rep.* juin 2016;5(2):130-9.
124. Robbins HA. Multicancer Early Detection Tests — Keeping a High Bar for Evidence of Benefit. *N Engl J Med.* 25 juill 2024;391(4):292-4.
125. Seijo LM, Peled N, Ajona D, Boeri M, Field JK, Sozzi G, et al. Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges. *J Thorac Oncol.* mars 2019;14(3):343-57.
126. Chu GCW, Lazare K, Sullivan F. Serum and blood based biomarkers for lung cancer screening: a systematic review. *BMC Cancer.* déc 2018;18(1):181.
127. Sullivan FM, Mair FS, Anderson W, Armory P, Briggs A, Chew C, et al. Earlier diagnosis of lung cancer in a randomised trial of an autoantibody blood test followed by imaging. *Eur Respir J.* juill 2020;2000670.
128. Chen X, Gole J, Gore A, He Q, Lu M, Min J, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nat Commun.* déc 2020;11(1):3475.
129. Sestini S, Boeri M, Marchiano A, Pelosi G, Galeone C, Verri C, et al. Circulating microRNA signature as liquid-biopsy to monitor lung cancer in low-dose computed tomography screening. *Oncotarget.* oct 2015;6(32):32868-77.
130. Feng X, Wu WYY, Onwuka JU, Haider Z, Alcalá K, Smith-Byrne K, et al. Lung cancer risk discrimination of prediagnostic proteomics measurements compared with existing prediction tools. *J Natl Cancer Inst.* 7 sept 2023;115(9):1050-9.
131. Amundsen T, Sundstrøm S, Buvik T, Gederaas OA, Haaverstad R. Can dogs smell lung cancer? First study using exhaled breath and urine screening in unselected patients with suspected lung cancer. *Acta Oncol.* mars 2014;53(3):307-15.
132. Kant KD van de, Sande LJ van der, Jöbsis Q, Schayck OC van, Dompeling E. Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review. *Respir Res.* 2012;13(1):117.
133. Peng G, Hakim M, Broza YY, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, et al. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors. *Br J Cancer.* août 2010;103(4):542-51.
134. O'Dowd EL, Tietzova I, Bartlett E, Devaraj A, Biederer J, Brambilla M, et al. ERS/ESTS/ESTRO/ESR/ESTI/EFOMP statement on management of incidental findings from low dose CT screening for lung cancer. *Eur Respir J* [Internet]. 1 oct 2023 [cité 21 sept 2024];62(4). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/62/4/2300533>
135. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. p. <http://www.goldcopd.com>.
136. Delmas M, Bénézet L, Ribet C, Iwatsubo Y, Zins M, Nadif R, et al. Underdiagnosis of obstructive lung disease: findings from the French CONSTANCES cohort. *BMC Pulm Med.* 2021;21:319.
137. Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenegre A, Neukirch F, et al. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1227-33.
138. Han MK, Agusti A, Celli BR, Criner GJ, Halpin DMG, Roche N, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2021;203(4):414-23.
139. Roche N. [Improving diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in the general population]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 3 déc 2005;34(21):1612-4.
140. Kaaks R, Christodoulou E, Motsch E, Katzke V, Wielpütz MO, Kauczor HU, et al. Lung function impairment in the German Lung Cancer Screening Intervention Study (LUSI): prevalence, symptoms, and

- associations with lung cancer risk, tumor histology and all-cause mortality. *Transl Lung Cancer Res.* sept 2022;11(9):1896-911.
141. Balata H, Harvey J, Barber PV, Colligan D, Duerden R, Elton P, et al. Spirometry performed as part of the Manchester community-based lung cancer screening programme detects a high prevalence of airflow obstruction in individuals without a prior diagnosis of COPD. *Thorax.* août 2020;75(8):655-60.
  142. de-Torres JP, Wisnivesky JP, Bastarrika G, Wilson DO, Celli BR, Zulueta JJ. Exploring the Impact of Lung Cancer Screening on Lung Cancer Mortality of Smokers With Obstructive Lung Disease: Analysis of the NLST-ACRIN Cohort. *Arch Bronconeumol.* janv 2021;57(1):36-41.
  143. Kyaw TW, Tsai MK, Wen CP, Shu CC, Su TC, Wu X, et al. Impaired lung function and lung cancer risk in 461 183 healthy individuals: a cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 7 mai 2024;11(1):e001936.
  144. Patz EF, Greco E, Gatsonis C, Pinsky P, Kramer BS, Aberle DR. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol.* mai 2016;17(5):590-9.
  145. Pastorino U, Boffi R, Marchianò A, Sestini S, Munarini E, Calareso G, et al. Stopping Smoking Reduces Mortality in Low-Dose Computed Tomography Screening Participants. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2016;11(5):693-9.
  146. Fucito LM, Czabafy S, Hendricks PS, Kotsen C, Richardson D, Toll BA, et al. Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: A clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco. *Cancer.* 15 avr 2016;122(8):1150-9.
  147. Wolf AMD, Oeffinger KC, Shih TY, Walter LC, Church TR, Fontham ETH, et al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* janv 2024;74(1):50-81.
  148. Iaccarino JM, Duran C, Slatore CG, Wiener RS, Kathuria H. Combining smoking cessation interventions with LDCT lung cancer screening: A systematic review. *Prev Med.* avr 2019;121:24-32.
  149. Moldovanu D, de Koning HJ, van der Aalst CM. Lung cancer screening and smoking cessation efforts. *Transl Lung Cancer Res.* févr 2021;10(2):1099-109.
  150. 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.* avr 2004;44(1):13-21.
  151. Williams PJ, Philip KE, Alghamdi SM, Perkins AM, BATTERY SC, Polkey MI, et al. Strategies to deliver smoking cessation interventions during targeted lung health screening - a systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2023;20:14799731231183446.
  152. Fu SS, Rothman AJ, Vock DM, Lindgren BR, Almirall D, Begnaud A, et al. Optimizing Longitudinal Tobacco Cessation Treatment in Lung Cancer Screening: A Sequential, Multiple Assignment, Randomized Trial. *JAMA Netw Open.* 1 août 2023;6(8):e2329903.
  153. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* juill 2017;284(1):228-43.
  154. Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, Brambilla C, Thony F, Coulomb M, et al. Pulmonary nodule detection on MDCT images: evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection. *Eur Radiol.* déc 2007;17(12):3148-56.
  155. Rubin GD, Lyo JK, Paik DS, Sherbondy AJ, Chow LC, Leung AN, et al. Pulmonary nodules on multi-detector row CT scans: performance comparison of radiologists and computer-aided detection. *Radiology.* janv 2005;234(1):274-83.
  156. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):e754-66.
  157. Murphy A, Skalski M, Gaillard F. The utilisation of convolutional neural networks in detecting pulmonary nodules: a review. *Br J Radiol.* oct 2018;91(1090):20180028.
  158. Comptes rendus structurés de scanner de dépistage | Société d'Imagerie Thoracique [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.sit-radiologie.fr/depistage-cancer-du-poumon/comptes-rendus-structures-de-scanner-de-depistage>
  159. Park C, Lee BC, Jeong WG, Park WJ, Jin GY, Kim YH. Coronary Artery Calcification on Low-Dose Lung Cancer Screening CT in South Korea: Visual and Artificial Intelligence–Based Assessment and Association With Cardiovascular Events. *Am J Roentgenol.* mai 2024;222(5):e2430852.
  160. Tanoue LT, Sather P, Cortopassi I, Dicks D, Curtis A, Michaud G, et al. Standardizing the Reporting of Incidental, Non-Lung Cancer (Category S) Findings Identified on Lung Cancer Screening Low-Dose CT Imaging. *Chest.* juin 2022;161(6):1697-706.
  161. O'Dowd EL, Tietzova I, Bartlett E, Devaraj A, Biederer J, Brambilla M, et al. ERS/ESTS/ESTRO/ESR/ESTI/EFOMP statement on management of incidental findings from low dose CT screening for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 4 oct 2023;64(4):ezad302.

162. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 29 sept 2024;45(36):3415-537.
163. Correction to: 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 22 avr 2025;46(16):1565.
164. Hall GL, Filipow N, Ruppel G, Okitika T, Thompson B, Kirkby J, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J*. mars 2021;57(3):2000289.
165. Lam S, Bai C, Baldwin DR, Chen Y, Connolly C, de Koning H, et al. Current and Future Perspectives on Computed Tomography Screening for Lung Cancer: A Roadmap From 2023 to 2027 From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. janv 2024;19(1):36-51.
166. Behr C, Koffijberg H, IJzerman M, Kauczor HU, Revel MP, Silva M, et al. Willingness to participate in combination screening for lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in four European countries. *Eur Radiol*. 7 déc 2023;34(7):4448-56.
167. Leleu O, Basille D, Auquier M, Clarot C, Hoguet E, Pétigny V, et al. Lung Cancer Screening by Low-Dose CT Scan: Baseline Results of a French Prospective Study. *Clin Lung Cancer*. mars 2020;21(2):145-52.
168. Leleu O, Basille D, Auquier M, Clarot C, Hoguet E, Baud M, et al. Results of Second Round Lung Cancer Screening by Low-Dose CT scan - French Cohort Study (DEP-KP80). *Clin Lung Cancer*. janv 2022;23(1):e54-9.
169. LCS Project | ESTI - European Society of Thoracic Imaging [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.myeesti.org/lungcancerscreeningcertificationproject/>