

SERVICE ÉVALUATION ÉCONOMIQUE ET SANTÉ PUBLIQUE

**Cancer du poumon :
évaluation de la pertinence d'un dépistage des
populations fortement exposées au tabac en France**

Point de situation :
analyse critique des études contrôlées randomisées

Note de cadrage

Date de validation par le collège : 25 septembre 2014

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

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

Sommaire

Résumé	4
1. Saisine	6
2. Synthèse du contexte scientifique.....	7
2.1 Cancers broncho pulmonaires	7
2.1.1 Description	7
2.1.2 Principaux facteurs de risque.....	7
2.1.3 Principaux aspects épidémiologiques	9
2.1.4 Prévention primaire	11
2.2 Dépistage du cancer du poumon par scanographie thoracique	12
2.2.1 Scanner thoracique « à faible dose non injecté »	12
2.2.2 Caractéristiques du scanner thoracique comme test de dépistage.	13
2.2.3 Rappel sur la démarche diagnostique (hors contexte de dépistage)	14
2.2.4 Prise en charge spécialisée en oncologie thoracique	14
2.3 Autres examens de dépistage du cancer du poumon.....	16
2.4 Littérature sur les bénéfices et les risques liés au dépistage du cancer du poumon par scanographie thoracique (à faible dose <i>de radiations</i> , sans injection de produit de contraste).....	17
2.4.1 Revues systématiques publiées sur les études d’efficacité	17
2.4.2 Recommandations sur le dépistage du cancer du poumon	19
2.4.3 Autres études menées en France	22
3. Principaux enjeux.....	24
3.1 3 ^{ème} plan Cancer 2014-2019	24
3.2 Principaux enjeux associés au dépistage du CBP.....	24
3.3 Autres travaux.....	25
4. Analyse de la demande.....	26
4.1 Problématique de l’évaluation	26
4.2 Plan de travail proposé.....	28
4.2.1 Intitulé envisagé	28
4.2.2 Objectif et portée du rapport, questions traitées	28
4.2.3 Méthodologie.....	28
Bibliographies	30
Participants	32
Annexe 1. Réunion de cadrage	33
Annexe 2. Recherche documentaire	36

Résumé

La HAS a été sollicitée par des professionnels de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), groupe d'experts médicaux pluridisciplinaire, la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF), la Société Française de Radiologie (SFR) et la Société d'Imagerie Thoracique (SIT) pour une « *évaluation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par scanner thoracique non injecté faiblement dosé* ».

Le cancer broncho pulmonaire (CBP) se situe au 4ème rang des cancers incidents en France et représente la 1ère cause de décès par cancer. Il a été estimé 39 500 nouveaux cas en France en 2012 (71 % chez les hommes) et 29 950 décès (72 % chez les hommes). Le type le plus fréquent est le cancer du poumon non à petites cellules. Moins fréquent, le cancer du poumon à petites cellules évolue plus rapidement. Le cancer du poumon est classé parmi les cancers de mauvais pronostic, avec des taux de survie à 5 ans parmi les plus faibles (14 % tous stades confondus). En France, l'âge médian au diagnostic a été estimé à 66 ans chez l'homme et à 65 ans chez la femme, l'âge médian au décès à 68 ans chez l'homme et à 67 ans chez la femme en 2012.

Le tabagisme est le plus important facteur de risque de CBP. Il est associé à 93% des décès par cancer en France. L'enquête Baromètre santé INPES 2010 chez des personnes de 15 à 75 ans a rapporté une proportion de fumeurs quotidiens de 29 % en 2010 (27 % en 2005, $p < 0,001$). Il existe d'autres facteurs de risque dont le tabagisme passif, l'exposition à divers agents (dont l'amiante, certains hydrocarbures polycycliques aromatiques, les radiations ionisantes (dont rayons X, rayons gamma issues de l'imagerie médicale), le radon, l'arsenic, le nickel, le chrome, la silice, le cadmium).

Le Plan cancer 2014-2019 a souligné que si des travaux récents ont montré un intérêt du dépistage du CBP par scanner thoracique à faible dose, les résultats doivent être confirmés et les modalités de réalisation, la répétition des examens dans le temps doivent encore être précisées.

Un important corpus d'essais comparatifs (une dizaine d'études publiées ou en cours) porte sur le dépistage du CBP par scanner thoracique « à faible dose ». Parmi eux, un important essai, mené aux Etats Unis auprès de volontaires fortement exposés au tabac a montré une efficacité du dépistage par scanner thoracique à faible dose par rapport à un dépistage par radio thoracique en termes de diminution de mortalité par CBP et de mortalité toute cause. En revanche, d'autres études d'effectifs plus limités menées dans différents pays européens chez des personnes fortement exposées au tabac et selon différents protocoles, n'ont pas rapporté de bénéfices d'un dépistage par scanographie thoracique à faible dose par rapport à l'absence de dépistage. Plusieurs autres études sont en cours en Europe.

Si la réalisation d'un scanner thoracique « à faible dose » sans injection de produit de contraste, qui ne fait pas l'objet d'une définition consensuelle est associée à une sensibilité élevée pour la détection de nodules, sa spécificité est faible avec un taux de faux positifs élevé et peut amener à la réalisation d'explorations complémentaires. L'interprétation des images tomodensitométriques peut être complexe et renvoie à différents algorithmes pour la mise en œuvre ou non d'explorations complémentaires (imagerie complémentaire, traitements antibiotiques, etc.), avant réalisation éventuelle d'examens invasifs nécessaires pour une confirmation diagnostique par examen anatomopathologique des tissus.

Des recommandations sur le dépistage du CBP par scanner thoracique à faible dose ont été formulées par certains organismes professionnels mais aucun avis indépendant reposant sur une analyse rigoureuse du corpus d'études disponibles n'est à ce jour disponible en France.

Les essais ont été conduits auprès de fumeurs fortement exposés à la fumée du tabac, avec des variations notamment sur les niveaux d'exposition au tabac, les tranches d'âge, la définition d'une image positive, les examens ultérieurs pour les cas positifs ou indéterminés, la durée, la fréquence, le suivi. Parmi les inconvénients et les risques, sont cités l'exposition aux radiations, le taux élevé de faux positifs, le sur diagnostic, l'impact psychologique du dépistage.

Après examen par la Commission d'Evaluation Economique et Santé Publique de la HAS, et au vu de l'hétérogénéité des positions exprimées dans la littérature et des nombreuses questions qui se posent sur ce dépistage, la HAS a validé la nécessité de réaliser un point de situation sur la pertinence d'un dépistage par scanographie thoracique « à faible dose » en France à partir d'une analyse critique des essais contrôlés randomisés documentant ; a) l'efficacité, les inconvénients et les risques associés à ce dépistage ; b) l'impact de ce dépistage sur les comportements tabagiques ; c) les enseignements qui peuvent en être tirés pour le contexte français.

La méthode de travail repose sur la réalisation d'une revue de littérature, réalisée en collaboration avec une équipe de méthodologistes de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement. Elle est fondée sur une analyse critique des essais contrôlés randomisés portant sur le dépistage du CBP par scanner thoracique « à faible dose », avec une synthèse des résultats documentant l'efficacité, les inconvénients et les risques associés à ce dépistage réalisé avec un groupe d'appui méthodologique. Le document sera ensuite soumis à un groupe de lecture à distance, avant examen par la CEESP puis le Collège de la HAS.

1. Saisine

L'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT), groupe d'experts médicaux pluridisciplinaire, la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF), la Société Française de Radiologie (SFR) et la Société d'Imagerie Thoracique (SIT) ont sollicité la HAS pour une « *Evaluation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par scanner thoracique non injecté faiblement dosé* ».

Selon les demandeurs « *L'incidence et la gravité du cancer du poumon en font un bon candidat pour le dépistage car il est facile de définir les sujets à risque, que sont les fumeurs et les anciens fumeurs et parce que, alors que les formes évoluées sont presque toujours fatales, les formes précoces sont curables dans plus de 80% des cas. Ceci explique qu'une recherche clinique très active ait eu lieu durant ces 40 dernières années. Celle-ci a démontré que la radiologie pulmonaire et l'examen cytologique des expectorations n'étaient d'aucune utilité mais que le scanner faiblement dosé était plus sensible que la radiographie pulmonaire pour la détection de cancers de stade précoce et donc de bon pronostic mais qu'il était aussi très peu spécifique, décelant beaucoup de faux positifs. Plusieurs études randomisées ont alors été menées, dont certaines sont encore en cours comparant au scanner, soit la radiographie pulmonaire, soit rien avec comme objectif principal une diminution de la mortalité spécifique.*

La démonstration de la diminution significative de la mortalité spécifique par cancer broncho-pulmonaire, a été apportée par la publication récente des résultats du National Lung Screening Trial (NLST). Cet essai a comparé chez plus de 53 000 volontaires, scanner faiblement dosé et radiographie standard. Les participants âgés de 55 à 74 ans étaient fumeurs (≥30PA) ou anciens fumeurs (arrêt < 15 ans). Trois scanners étaient réalisés. Comme les études ouvertes précédemment publiées, la démonstration était faite que le scanner décelait beaucoup d'anomalies non spécifiques. Le fait essentiel est que la mortalité spécifique était réduite de 20 % (p=0,004) et même la mortalité globale de 6,7 % (p=0,02). Cet essai est le premier au monde qui montre un bénéfice significatif d'une technique de dépistage du cancer broncho-pulmonaire. Aucun autre essai terminé ou en cours n'aura, compte tenu des effectifs de ces essais, la même puissance et la méta-analyse de ceux-ci ne réunira au mieux que la moitié des effectifs du NLST. Ceci a conduit l'ASCO, le NCCN, l'ACCP et l'AATS à établir des recommandations en faveur du dépistage. Il appartient donc aux instances de santé publique françaises d'envisager comment il faut transposer ces résultats dans notre quotidien. »

Les experts médicaux à l'origine de la demande ont joint à celle-ci une publication sur le dépistage du cancer broncho pulmonaire¹ réalisée à partir d'une revue non systématique de la littérature, sur la base des résultats de l'essai National Lung Screening Trial (NLST) mené aux Etats Unis, et de l'essai NELSON, en cours, menée en Belgique et aux Pays Bas.

Le sujet est inscrit au programme de travail 2014 de la HAS.

¹ « *From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice ? Couraud et al. Annales d'oncologie 2013*

2. Synthèse du contexte scientifique

2.1 Cancers broncho pulmonaires

2.1.1 Description

Le cancer du poumon ou cancer broncho-pulmonaire (CBP) désigne une prolifération de cellules malignes survenant dans les voies respiratoires ou les tissus pulmonaires. Le CBP renvoie à un ensemble hétérogène de tumeurs, en termes de localisations et de caractéristiques histologiques, et peut correspondre à une atteinte primitive ou secondaire. Cette dernière peut être consécutive à une autre tumeur, en particulier cancer de la vessie et cancers ORL, qui peuvent également avoir une étiologie liée à une exposition à la fumée de tabac.

Deux grandes catégories histologiques sont décrites : les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC), et les cancers broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC), représentant respectivement, selon des données américaines, près de 85 % et 15 % des cas (1), selon des données françaises, 82,4 % et 13,5 % (autres 4,2 %) (2).

Le CBP non à petites cellules est une désignation qui regroupe des formes hétérogène avec des sous-ensembles selon les caractéristiques histologiques (dont carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome à grandes cellules²), et selon l'étiologie et la localisation dans l'arbre bronchique et en fonction du sexe et de l'exposition au tabac. Des tumeurs individuelles peuvent montrer des caractéristiques de plusieurs de ces sous-types (1, 3). L'adénocarcinome est le sous-type le plus commun et son incidence a augmenté dans la dernière décade (1, 2).

Le CBP à petites cellules est constitué de cellules de petite taille et a généralement une croissance très rapide et une tendance marquée à la formation de métastases. La distinction avec les autres types histologiques est essentielle pour le choix du traitement car les CBP à petites cellules ne relèvent généralement pas d'un traitement chirurgical (3).

L'Organisation Mondiale de la Santé a récemment révisé les classifications histologiques de cancer du poumon, en intégrant plusieurs nouvelles lésions pré-invasives dans la classification d'adénocarcinome (4, 5).

Les différents stades de tumeurs sont classés selon le système TNM³. La désignation des stades a été récemment révisée, avec une nouvelle répartition des principaux cancers de stade précoce T1a (≤ 2 cm) ou T1b (2 à 3 cm). Le stade IA CBNPC correspond à une tumeur inférieure ou égale à 3 cm dans sa plus grande dimension, sans envahissement de la plèvre ou des bronches dans les limites de 3 cm de la carène principale, et sans preuve d'envahissement des ganglions lymphatiques ou de métastases (6).

Comme d'autres types de tumeurs, le CBP est en général asymptomatique au début de son évolution. En raison de son caractère généralement agressif qui peut rapidement engendrer des métastases, le CBP est souvent diagnostiqué à un stade avancé.

2.1.2 Principaux facteurs de risque

Les facteurs de risque de CBP sont de différentes natures : comportementale, environnementale, liée à des expositions domestique et/ou professionnelles.

La **fumée du tabac**⁴ est le **principal facteur de risque avéré et évitable** de survenue de ce cancer, qu'il s'agisse d'une exposition liée à un **tabagisme actif** (facteur comportemental) ou **passif** (facteur environnemental). Les fumeurs n'ayant pas arrêté de fumer ont environ 20 fois plus de risque de cancer du poumon que des personnes n'ayant jamais fumé (9). Les résultats d'une revue des études cas-

2 Selon des données américaines : adénocarcinome 38,5% de l'ensemble des CBP, carcinome épidermoïde 20% et carcinome à grande cellule 2,9% (1) ; selon des données recueillies dans les services de pneumologie des centres hospitaliers généraux en 2010 en France, adénocarcinome 45,4%, carcinome épidermoïde 26,3% et carcinome à grande cellule 10,7%, cancer à petites cellules 13,5%, autres 4,2% (2).

3 le T (tumeur) représente l'extension loco-régionale de la tumeur le N (node = ganglion en anglais) représente l'extension ganglionnaire de la tumeur, le M (métastase) représente l'extension à distance de la tumeur

4 Reste en 2013, la principale cause de décès évitables dans le monde ; près de 6 millions de personnes chaque année, soit près de 10 % de la mortalité mondiale (7), dont 600 000 par tabagisme passif (8). En France, 73 000 décès toute cause confondues attribuable au tabac

contrôles menées en Europe (1988-1994) sur le lien entre tabagisme et CBP rapportent des OR élevés (23,9 pour les hommes, 8,7 pour les femmes) (10). Concernant le tabagisme passif, des estimations de RR de CBP en population adulte de 1,27 [1,17-1,37] à la maison (femmes non fumeuses, exposées au tabac) et de 1,24 [1,18-1,29] au travail ont été rapportés (11, 12, 13).

L'usage du tabac abolit peu à peu les défenses que les poils du nez, le mucus et les cils des voies respiratoires dressent contre les agents irritants chimiques et biologiques. La fumée de cigarette paralyse les cils qui évacuent le mucus des voies respiratoires, permettant ainsi aux agents irritants et aux agents pathogènes de s'accumuler. Les agents cancérigènes et radicaux libres présents dans la fumée du tabac, peuvent à la longue engendrer un CBP.

Le cannabis fumé et inhalé peut être un facteur de risque de cancer du poumon. Cependant l'imprécision des évaluations de l'exposition ne permet pas de conclure avec précision.

La mortalité par cancer du poumon est un des principaux indicateurs des conséquences du tabagisme⁵.

Selon les estimations les plus récentes, le nombre annuel de décès par cancers attribuables au tabac en France est d'environ 44 000 (ou 30 % des décès par cancer) dont près de 60 % par cancers de poumon (hors cancers liés au tabagisme passif également pourvoyeur de cancers bronchiques).

93% des décès par cancer du poumon sont imputables au tabac (16).

Des cancers broncho-pulmonaires peuvent également survenir chez des non-fumeurs (définis comme ayant fumé moins de 100 cigarettes dans leur vie et se distinguant des ex-fumeurs, définis comme ayant fumé plus de 100 cigarettes dans leur vie mais ayant stoppé leur consommation et des fumeurs actifs). Selon des données du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), et dans le monde, près de 25 % des CBP seraient diagnostiqués chez des non-fumeurs (en 2002). En France, les données sont rares (17).

Selon l'enquête prospective observationnelle (N=7051) KBP 2010 CPHG menée au sein de 104 services de pneumologie d'hôpitaux généraux français sur les cancers primitifs broncho-pulmonaires a retrouvé une proportion de personnes n'ayant jamais fumée de 10,9 % en 2010 (7,2 % en 2000, p<0,0001), ces données reflétant principalement selon les auteurs, une augmentation du pourcentage d'hommes non-fumeurs, 4,7 % (2,5 % en 2000, p<0,0001) alors que le % de femmes non fumeuses est resté stable de 34,2 % (32,3 % en 2000, p =0,32) (2).

Selon la plupart des auteurs, les CBP du non-fumeur surviennent essentiellement chez les femmes, sont en majorité des adénocarcinomes, et concernent essentiellement des populations asiatiques. Il s'agit d'une forme de CBP mal connue, particulièrement en Europe, où il est probable que son épidémiologie soit différente de celle observée en Asie ou en Amérique du Nord (17).

La classification du CIRC répertorie les substances cancérigènes pour l'Homme selon différents niveaux de dangerosité (avéré, probable ou possible, non classable, non probable) et les localisations concernées. Concernant les CBP, parmi les substances carcinogènes avérées figurent, outre la fumée de tabac : **l'amiante, certains hydrocarbures polycycliques aromatiques** (gaz d'échappement des moteurs diesels, ...), les **radiations ionisantes** (dont rayons X, rayons gamma issues de l'imagerie médicale), le **radon, l'arsenic, le nickel, le chrome, la silice, le cadmium...**

Selon l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS)⁶, les CBP sont les cancers professionnels les plus fréquents. Chez les hommes, 15 % des cancers du poumon sont d'origine professionnelle. L'amiante est en cause dans 5 à 7 % des cas. Ces cancers peuvent être pris en charge au titre de maladies professionnelles.

L'exposition domestique au radon, classé comme carcinogène certain, serait à l'origine de 1200 à 2900 CBP en France chaque année, soit une entre 5 % et 12 % des décès par CBP en France (18).

La pollution atmosphérique est associée de manière significative à la survenue des CBP. Dans les études américaines, l'association concerne plutôt l'exposition chronique aux particules fines et dans les études européennes, celles au dioxyde d'azote. Selon l'étude CAFE (19), pour l'année 2002, 600 à

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

6 INRS, 2013 Principaux cancers d'origine professionnelle <http://www.inrs.fr/accueil/accidents-maladies/maladie-professionnelle/cancer/principaux-cancers-pro.html>, consulté le 24/04/2014

1100 décès par cancer du poumon pourraient être associés à la pollution atmosphérique en France (2 % de la mortalité par cancer du poumon). L'AFSSE a évalué en 2004 à 10 % la fraction attribuable des CBP aux particules fines (diamètre inférieur à 2,5 µm) (20).

La clarification des liens entre cancer et environnement fait l'objet d'une recherche active. Celle-ci reste toutefois une tâche complexe en raison des difficultés liées aux expositions combinées de durée variable, ou encore pour établir des seuils de toxicité, ou examiner la part de risques environnementaux et leurs interactions avec les facteurs biologiques et socio comportementaux (20).

2.1.3 Principaux aspects épidémiologiques

► **Incidence et mortalité dans le monde :** le CBP est le cancer le plus fréquent dans le monde depuis plusieurs décennies. Le nombre de nouveaux cas a été estimé à 1,8 millions en 2012 (12,9 % du total) dont 58% dans les régions les moins développées. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez les hommes à travers le monde (1,2 millions, 16,7 % du total) avec les plus hauts taux estimés d'incidence standardisée selon l'âge, en Europe centrale et orientale (53,5/100 000) et en Asie de l'Est (50,4/100 000). Les taux d'incidence faibles sont observés notamment en Afrique occidentale et centrale (2,0 et 1,7/100 000 respectivement). Chez les femmes, les taux d'incidence sont généralement plus faibles et la répartition géographique est un peu différente, reflétant principalement l'exposition historique différente au tabagisme. Ainsi, les plus hauts taux estimés se retrouvent en Amérique du Nord (33,8) et en Europe du Nord (23,7) avec un taux relativement élevé en Asie de l'Est (19,2) et les taux les plus bas en Afrique occidentale et centrale (1,1 et 0,8 respectivement)⁷.

Selon les données GLOBOCAN, les 5 pays avec les taux d'incidence pour 100 000 (standardisés monde) les plus élevés de cancer du poumon au niveau mondial en 2012 sont pour les hommes, la Hongrie (76,6), l'Arménie (72,9), la Macédoine (71,3), la Serbie (70,3), la Turquie (63,9), et pour les femmes, le Danemark (37,5), le Canada (34,4), les Etats-Unis (33,7), la Corée du Sud (33,4), la Hongrie (33,2). La France (métropole) se situe au 13^{ème} rang (52) pour les hommes, et au 12^{ème} rang pour les femmes (20,2).

Le cancer du poumon est la cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde, estimé à l'origine de près d'1 décès/5 (1,59 million de décès, 19,4% du total). En raison de son fort taux de létalité (ratio global de mortalité à l'incidence de 0,87) et de la relative absence de variabilité de la survie dans les différentes régions du monde, les tendances géographiques de la mortalité suivent de près celles de l'incidence.

► **Incidence, mortalité et survie en France :** diverses sources sont disponibles : données observées d'incidence des registres départementaux du réseau Francim (couvrant ~18 % de la population), données de mortalité observées du Cépi DC de l'Inserm (exhaustives), synthèse des estimations nationales d'incidence et de mortalité par cancers en France entre 1980 et 2012 « *Partie 1 : tumeurs solides* », InVS, rapports de synthèse INCA (21).

Incidence: avec environ **39 495 nouveaux cas estimés en 2012 (71 % chez l'homme)**, le CBP se situe au 4ème rang des cancers, et représente 11 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers tous sexes confondus.

Chez l'homme, 28 211 nouveaux cas estimés en 2012, au 2e rang des cancers masculins (14,1 % de l'ensemble des cancers incidents masculins, derrière le cancer de la prostate (56 841 cas).
--

Chez la femme, 11 284 nouveaux cas estimés en 2012, au 3^{ème} rang des cancers incidents (7,3 % de l'ensemble des cancers féminins, après le cancer du sein (48 763) et le cancer colorectal (18 926)).
--

Les taux d'incidence (standardisés monde) en 2012 sont estimés à 51,7/100 000 personnes-années chez l'homme et à 18,6/100 000 chez la femme, soit un rapport homme/femme de 2,8

Près de la moitié (44 % chez l'homme et 49 % chez la femme) des nouveaux cas de cancer du poumon se déclare avant 65 ans.

7 IARC, GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Quel que soit l'âge, le taux d'incidence du cancer du poumon est plus élevé chez l'homme que chez la femme (**rapport homme/femme de 1,5 à 4 selon les classes d'âge**). Par ailleurs, en 2012, le **pic du taux d'incidence** est atteint chez les hommes de la **classe d'âges 70-74 ans** avec un taux spécifique de 355,9/100 000.

L'âge médian au diagnostic pour 2012 est estimé à **66 ans chez l'homme** et à **65 ans chez la femme**.

<p>Chez l'homme, le risque d'être atteint d'un CBP entre 0 et 74 ans varie peu selon la cohorte de naissance entre 1920 et 1950 (entre 6 % et 6,5 %), contrairement à ce que l'on observe chez la femme.</p> <p>L'incidence de ce cancer chez l'homme est quasiment stable depuis 1980. En effet, le taux d'incidence standardisé augmente de 0,1 % par an entre 1980 et 2012 (50 cas/100 000 personnes- années en 1980 contre 51,7 cas en 2012).</p> <p>Une tendance à la baisse est constatée depuis 2005 (en moyenne - 0,3 % par an)</p>	<p>Chez la femme, ce risque augmente de façon constante passant de 0,49 % pour les cohortes nées en 1920 à 2,51 % pour celles nées en 1950.</p> <p>L'incidence de ce cancer chez la femme est en forte augmentation depuis 1980. Le taux d'incidence standardisé croît de 5,3 %/ an entre 1980 et 2012 (3,5/100 000 en 1980 contre 18,6/100 000 en 2012) et de 5,4 %/ an entre 2005 et 2012.</p>
---	--

Mortalité: avec environ **29 949 décès estimés en 2012** (dont 72 % chez l'homme), le cancer du poumon constitue, tous sexes confondus, la **1^{ère} cause de décès par cancer en France**, loin devant le cancer colorectal (17 722 décès) et le cancer du sein (11 886 décès) et représente **20,1 % de l'ensemble des décès par cancer**.

<p>Chez l'homme, le CBP est la 1^{ère} cause de décès (21 326 décès soit 25 % de l'ensemble des décès masculins par cancer).</p>	<p>Chez la femme, le CBP représente pour la 1^{ère} fois, la 2nd cause de décès par cancer (8 623 décès soit près de 14 % de l'ensemble des décès féminins par cancer), après celui du sein (11 886 décès) et juste devant le cancer colorectal (8 447 décès).</p>
---	--

Plus de 40 % des décès par CBP surviennent avant l'âge de 65 ans (38 % chez l'homme et 42 % chez la femme).

La mortalité par CBP est faible avant 50 ans et assez similaire pour les deux sexes. Elle augmente ensuite avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme. À partir de 65 ans, le taux de mortalité masculin devient 2,5 à près de 5 fois plus important que le taux féminin selon les classes d'âges.

Les taux de mortalité (standardisés monde) par CBP en 2012 sont estimés à 37,0 /100 000 chez l'homme et à 12,9/100 000 chez la femme, soit un rapport homme / femme de 2,86.

L'âge médian au décès pour 2012 est estimé à **68 ans chez les hommes** et **67 ans chez les femmes**.

Sur la période 2005-2009, en moyenne 8 927 décès prématurés avant 65 ans liés à un CBP ont été observés chez l'homme (2 706 chez la femme) chaque année, soit un taux standardisé à la population mondiale de 23,0 décès/100 000 hommes (6,8 décès /100 000 femmes). Pour les décès prématurés par CBP avant 75 ans, les chiffres sont respectivement de 15 019 décès pour un taux de 35,2/100 000 chez l'homme et 4 087 décès pour un taux de 9,0/100 000 chez la femme.

<p>Le risque de décéder de ce cancer entre 0 et 74 ans diminue chez l'homme à partir de la cohorte 1930 (4,98 cohorte de 1920 ; 4,43 cohorte de 1950).</p> <p>Chez l'homme, la mortalité a globalement diminué entre 1980 et 2012, chutant d'un taux maximal de 47,7 atteint en 1990 à un taux de 37 en 2012, avec une accentuation de cette diminution entre 2005 et 2012 (diminution annuelle moyenne</p>	<p>Il augmente de façon importante chez la femme notamment pour les cohortes les plus récentes (0,49 cohorte de 1920 ; 1,69 cohorte de 1950).</p> <p>Chez la femme, la mortalité augmente de façon assez semblable à l'incidence de 3,7 % par an en moyenne entre 1980 et 2012, avec une majoration sur la période récente pour laquelle on constate une augmentation annuelle moyenne de la mortalité de + 4,6 % entre 2005 et 2012.</p>
---	---

de - 0,5 % entre 1980 et 2012 et de - 2,2 % entre 2005 et 2012)	
---	--

Pronostic et survie : l'évolution dépend du type et du stade de la tumeur. De façon globale, le CBP est classé parmi les cancers à pronostic sombre (survie nette <33%) (21).

En France, la survie nette des patients diagnostiqués entre 1989 et 2004 est respectivement de **14 % à 5 ans** et de **9 % à 10 ans** (tous stades confondus). La survie nette est légèrement supérieure chez la femme par rapport à l'homme (18 % versus 13 % à 5 ans et 12 % versus 9 % à 10 ans) (21, 22).

La survie nette à 5 ans **diminue avec l'âge** passant de **21 % chez les 15-44 ans** (30 % chez la femme versus 17 % chez l'homme) à **8 % chez les 75 ans et plus** (10 % chez la femme et 8 % chez l'homme). De même, la survie nette à 10 ans diminue de 17 % chez les plus jeunes (25 % chez la femme et 13 % chez l'homme) à 5 % chez les plus âgés (4 % chez la femme et 5 % chez l'homme).

Aucune amélioration de la survie nette à 5 ans n'a été observée en France entre 1989-1991 et 2000-2004. Toutefois, une amélioration de la survie à 1 et 3 ans est observée chez la femme (21, 22).

Les meilleurs taux de survie sont observés pour les stades précoces. Selon les données américaines, la survie relative à 5 ans des patients diagnostiqués en 1999-2005 est estimée à 52,6 % pour le stade local contre 3,5 % pour le stade métastatique⁸.

Seul un diagnostic précoce autorise une chirurgie curative du cancer pulmonaire. Or, les symptômes n'apparaissent en général, qu'à un stade avancé de la maladie (21).

2.1.4 Prévention primaire

La meilleure arme pour lutter contre la survenue des CBP et réduire la mortalité associée reste la prévention, en agissant en particulier contre le tabagisme.

- Le Plan cancer 2014-2019 cherche en premier lieu à renforcer la lutte contre le tabagisme, déjà présente dans les précédents plans. Pour cela, le Programme national de réduction du tabagisme est lancé avec deux priorités de santé affichées : éviter l'entrée dans le tabagisme, en priorité chez les jeunes, et favoriser l'arrêt du tabac pour tous. La réduction de la consommation d'alcool, la promotion de l'alimentation équilibrée et de l'activité physique font également partie des volontés et actions fortes de ce Plan.

- L'INPES a mis en ligne en février 2014 un nouveau chapitre thématique issu de l'analyse du Baromètre santé 2010 : Le tabagisme en France (enquête menée du 22 octobre 2009 au 3 juillet 2010, auprès de 27 653 personnes interrogées sur plus de vingt-cinq thématiques) qui révèle notamment (20) :

-« *Une hausse de la consommation du tabac... : alors qu'il était en baisse depuis plus de vingt ans, le tabagisme a augmenté entre 2005 et 2010, la proportion de fumeurs quotidiens passant de 27,0 % à 29,1 %. Une tendance qui se confirme notamment chez les femmes âgées de 45 à 65 ans, et qui s'accompagne d'un recul des craintes exprimées à l'égard des maladies liées au tabac (26,8 % en 2010 contre 29,3 % en 2005).*

- *... mais une baisse du tabagisme passif : l'enquête révèle cependant une baisse du nombre moyen de cigarettes fumées par jour, conséquence d'une diminution de la consommation des gros fumeurs, probablement en lien avec l'interdiction de fumer dans les lieux publics, en particulier sur le lieu de travail. Cette interdiction semble par ailleurs avoir eu un effet sur la diminution du tabagisme passif à l'intérieur du domicile, notamment en présence d'enfants, en favorisant une prise de conscience des risques. En 2010, 40 % des sondés déclarent ainsi ne jamais fumer chez eux. Les mesures législatives et réglementaires de lutte contre le tabac semblent en outre avoir contribué à une dé-normalisation du tabac : désormais, les fumeurs ne sont plus que 26,9 % à penser que « Fumer permet d'être plus à l'aise dans un groupe », contre 36,6 % en 2005.*

- *Chez les jeunes : la forte baisse du tabagisme chez les jeunes (15-19 ans), observée depuis la fin des années 1990, s'interrompt en 2010, avec un écart entre filles (20,7 %) et garçons (26,5 %) pour l'usage quotidien. L'initiation au tabagisme semble cependant de plus en plus tardive : 16,4 ans sur la période 2005-2010, contre 16 ans en 2000-2005 et 15,6 ans en 1995-*

⁸ Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.

2000. Cette évolution pourrait être attribuée à l'interdiction de vente de tabac aux moins de 16 ans en 2004, puis à l'ensemble des mineurs depuis 2009, ainsi qu'aux hausses de prix successives depuis 2007.

- Des inégalités sociales de santé qui se creusent : le tabagisme apparaît associé à un niveau socioéconomique moins élevé en termes de diplôme, de revenu, de profession ou de situation professionnelle, en particulier pour la situation de chômage. Ainsi, 61,5 % des demandeurs d'emploi sans diplôme sont des fumeurs réguliers, contre 33,6 % des chômeurs dont le diplôme le plus élevé est supérieur au bac. Parmi les actifs, les ouvriers comptent 47,0 % de fumeurs, suivis par les artisans, commerçants et chefs d'entreprise (40,1 %), les employés (36,3 %), les professions intermédiaires (30,1 %), les cadres et professions intellectuelles supérieures (24,6 %) et les agriculteurs exploitants (19,6 %).
- Des publics prioritaires pour la prévention : si l'envie d'arrêter de fumer semble relativement homogène au sein des sondés, les ouvriers, les moins diplômés, les personnes disposant de faibles revenus et les chômeurs affichent moins de réussite en matière de sevrage. Ces publics constituent de ce fait des cibles prioritaires des actions de prévention et d'éducation à la santé.
- Des recommandations de bonne pratique pour l'arrêt du tabac élaborées par la HAS sont disponibles (23)

2.2 Dépistage du cancer du poumon par scanographie thoracique

2.2.1 Scanner thoracique « à faible dose non injecté »

La tomodensitométrie (TDM), ou scanographie, CT-scan (*CT : computed tomography*), ou simplement scanner pour l'appareil, est une technique d'imagerie médicale qui consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus enregistrée par une couronne de détecteurs puis, par traitement informatique, à numériser et enfin reconstruire des images en 2 ou 3 dimensions (2D ou 3D) des structures anatomiques. Pour acquérir les données, on emploie la technique d'analyse tomographique ou « par coupes », en soumettant le patient au balayage d'un faisceau de rayons X.

Le principe de la TDM consiste ainsi à effectuer une rotation autour du patient à l'aide d'un ensemble tube-détecteurs, afin d'obtenir des valeurs d'atténuation du même objet, selon différents angles. La reconstruction d'images 2D ou 3D des structures anatomiques est possible par traitement informatique. Lors de cette étape, des filtres optimisent l'image reconstruite selon la structure étudiée.

Concernant le tube, un collimateur permet de calibrer l'épaisseur et la largeur du faisceau de rayon X afin de n'exposer que le volume nécessaire à la production de l'image et ainsi ne pas sur-irradier le patient. La tranche obtenue, traitée informatiquement, se compose de parallélépipèdes (voxels), l'image reconstruite se compose d'éléments en deux dimensions (pixels). Du côté de la couronne de détection, les détecteurs traduisent les rayons X en signaux électriques (...). Selon le spectre de rayons X, les coefficients d'atténuation linéique obtenus sont variables. L'ordinateur attribue à chaque pixel d'image une valeur d'échelle de gris directement proportionnelle à l'absorption des rayons X par le volume corporel correspondant. La densité est mesurée en unités Hounsfield (UH, va de - 1000 pour l'air à + 1000 pour l'os dense cortical, - 50 pour la graisse et 0 pour l'eau. La codification en échelle de gris reprend celle utilisée pour les films radiologiques, le noir correspondant à une absence d'atténuation et le blanc à une forte atténuation (os, métal). Afin d'augmenter le contraste, une sélection permet de déplacer les pixels contenus dans la fourchette d'UH définis (24).

En TDM, plusieurs critères interagissent en permanence dans le cadre d'un compromis entre dose délivrée (de rayonnements ionisants), paramètres techniques et qualité de l'image obtenue. La résolution en densité (le contraste) est améliorée par l'utilisation d'une dose plus élevée, d'un filtre mou et la reconstruction d'images épaisses. La résolution spatiale (les détails) est améliorée par l'utilisation d'un filtre dur et des images fines. La résolution temporelle (qui fige « le mouvement ») augmente avec la vitesse de rotation du tube (24).

L'apparition des scanners multi-détecteurs et multi-coupes permet des acquisitions hélicoïdales de l'ensemble du thorax en moins d'une seconde, ce qui permet de diminuer au minimum la durée de l'apnée et la réalisation d'examen avec une grande résolution spatiale et temporelle. Selon certains, l'extrême rapidité et la facilité apparente de mise en œuvre pourraient avoir comme conséquence de multiplier les examens et les acquisitions sans véritable justification. Par ailleurs, l'incertitude théorique concernant les risques éventuels de faibles ou de très faibles doses de rayonnements ionisants, a con-

duit les constructeurs à développer des outils de réduction de dose (*Low dose Computed Tomography LDCT*) (dont le contrôle de l'exposition automatique, la sélection automatique de la tension la plus adaptée, une collimation dynamique dans l'axe z, la reconstruction itérative et les techniques de réduction de bruit). D'autres techniques sont en développement portant notamment sur la technologie des détecteurs, avec des objectifs affichés de réalisation d'explorations tomographiques avec une dose efficace de rayonnements ionisants inférieure à 1mSev. Les scanners de dernière génération permettent d'identifier des micronodules pulmonaires avec des doses efficaces de 1 mSev (24).

Il n'existe pas de définition consensuelle d'un scanner à faible dose (25).

Pour le groupe de travail de l'IFCT⁹, de la SIT¹⁰ et du GOLF¹¹, compte tenu de la diversité des techniques, « *il n'est pas proposé de limite en termes de voltage et de milli ampérage, mais plutôt en termes de produit dose longueur (PDL), avec une limite supérieure admissible de 150 mGy.cm pour un adulte de poids moyen (70kg), à adapter à la corpulence du sujet. L'épaisseur des coupes natives doit être inférieure à 1,25 mm. Selon ce groupe, la lecture doit se faire sur console, à partir des coupes natives en incidence axiale, et avec reconstruction multi planaire. Une analyse en mode MIP (maximum intensity projection) en coupes 5 à 10 mm doit être réalisée pour la recherche de nodules. Il existe des logiciels d'aide au diagnostic (Computer Aided Diagnosis – CAD) qui ne sont pas recommandés par le groupe de travail de l'IFCT, de la SIT, du GOLF (25).* »

Le dépistage du CBP est conduit avec le scanner thoracique (ou tomographie) à faible dose, réalisé sans injection de contraste. Le sujet est couché sur le dos, bras au-dessus de la tête, et l'acquisition des images se fait sur un appareil multi barrette, lors d'une apnée en inspiration profonde, des apex aux récessus pleuraux.

2.2.2 Caractéristiques du scanner thoracique comme test de dépistage.

► Définition d'un test positif

L'imagerie par TDM faible dose recherche les nodules pulmonaires à risque de malignité. L'objectif visé est de détecter les lésions à un stade suffisamment précoce pour permettre une intervention à visée curative (càd une résection chirurgicale pour les cancers du poumon non à petites cellules). Une imagerie positive est caractérisée par la taille et la consistance de l'anomalie observée sur le cliché. Son évolutivité pourrait être également prise en compte.

► Performances du TDM comme test de dépistage

La TDM « à faible dose » se caractérise par une bonne sensibilité pour la détection de nodules, mais également une faible spécificité ; et donc un taux de faux positifs relativement élevé. Outre les nodules pulmonaires solides suspects de caractère malin, d'autres anomalies peuvent être retrouvées : opacités en verre dépoli, calcifications artérielles, emphysème, etc.

Selon une revue systématique publiée en 2013, la sensibilité du TDM, rapportée dans un essai contrôlé randomisé et dans 5 études de cohorte était comprise entre 80 et 100 % (le plus fréquemment >90 %) ; cependant sa méthode de détermination variait selon les études. La spécificité, rapportée dans deux études contrôlées randomisées et dans 5 études de cohorte variait de 28% à 100% ; là encore avec des variations de définition selon les études. La VPP d'un résultat anormal (positif ou indéterminé) du TDM pour la détection d'un CBP variait de 2,2 % à 42 %. La VPP calculée pour une biopsie ou une chirurgie fondée sur le scanner pour la recherche d'un cancer du poumon variait de 50 % à 92 %.

La sensibilité de la radiographie de thorax par rapport au scanner thoracique était de 25%, alors que la spécificité n'a pas été évaluée. Aucune étude n'a rapporté les performances d'une cytologie des expectorations (26).

► Interprétation des images tomographiques

L'interprétation des images tomographiques peut être complexe et renvoie à différents algorithmes pour la poursuite ou non d'explorations complémentaires (imagerie complémentaire, traite-

9 IFCT Intergroupe francophone de cancérologie thoracique

10 SIT société d'imagerie thoracique

11 GOLF groupe d'oncologie de langue française

ments antibiotiques, etc.), avant réalisation éventuelle des prélèvements nécessaires pour une confirmation diagnostique après examen anatomo-pathologique des tissus.

2.2.3 Rappel sur la démarche diagnostique (hors contexte de dépistage)

Les points clés des étapes de la démarche diagnostique (hors contexte de dépistage) présentées dans le guide du parcours de soins « *Tumeurs maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hémato poïétique - cancers broncho pulmonaires* » sont rappelés ci-dessous (5).

Points clés .

- *Toute hémoptysie ou autre symptomatologie thoracique persistante ou résistante au traitement, en particulier chez un patient fumeur ou ancien fumeur, doit faire rechercher un cancer broncho-pulmonaire. Un cancer broncho-pulmonaire peut aussi se manifester par une symptomatologie extra-pulmonaire liée notamment à une métastase (cérébrale, osseuse, hépatique) ou à un syndrome paraneoplasique. L'absence de facteur de risque, dont le tabagisme, n'exclut pas l'éventualité d'un cancer bronchique.*
- *Une suspicion de cancer broncho-pulmonaire doit faire pratiquer une radiographie thoracique puis un scanner thoracique, avec injection de produit de contraste en l'absence de contre-indication.*
- *En cas d'anomalie radiologique thoracique ou de forte suspicion clinique de cancer malgré un bilan radiologique normal, une consultation spécialisée doit être organisée.*
- *Il n'existe pas d'indication pour le dosage de marqueurs tumoraux sériques, que ce soit pour le dépistage, pour le diagnostic ou pour le suivi.*

2.2.4 Prise en charge spécialisée en oncologie thoracique

Les étapes de la prise en charge spécialisée en oncologie thoracique et les points clés de la prise en charge partagée sont disponibles dans le guide du parcours de soins « *Tumeurs maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hémato poïétique - cancers broncho pulmonaires* » et sont synthétisées ci-dessous (5).

- ▶ **Confirmation du diagnostic :** *le diagnostic du cancer broncho-pulmonaire repose sur l'examen anatomopathologique. Les prélèvements sont réalisés à partir de la tumeur et/ou des adénopathies associées (selon le contexte), d'un site métastatique accessible ou encore d'un épanchement pleural. (...)*

Le compte rendu anatomopathologique doit contenir des données minimales définies par l'Institut National du Cancer en collaboration avec la Société française de pathologie :

- *le type histologique de la tumeur (annexe 3) et notamment: cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC), cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC);*
- *le sous-type histologique pour les CBNPC chaque fois que possible : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, etc. (annexe 2 de (5)).*

En cas de carcinome non à petites cellules non épidermoïde localement avancé ou métastatique, cet examen permet également :

- *de rechercher une mutation du gène EGFR¹² dont la présence est une indication à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (cf. Autorisation de mise sur le marché des produits concernés) ;*
- *d'effectuer des analyses complémentaires, à la recherche de bio marqueurs, dans le cadre du programme INCa 2011 (27); (translocation ou inversion du gène codant pour l'EML4-ALK ou encore recherche de mutations KRAS, BRAF, HER2, PI3KCA).*

¹² EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor. «Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon: mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées Institut national du cancer Février 2010.

- **Bilan d'extension d'un cancer broncho-pulmonaire** : le bilan d'extension doit préciser la taille et l'extension locorégionale de la tumeur (T), la présence de métastases ganglionnaires (N) ou de métastases thoraciques ou extra-thoraciques (M).

Le bilan doit apprécier systématiquement l'extension locorégionale de la tumeur sur le scanner thoracique et la fibroscopie bronchique.

En cas de tumeur a priori accessible à un traitement locorégional :

- la recherche de lésion cérébrale est systématique pour les CBNPC par scanner injecté ou IRM;
- la recherche de lésion extra-cérébrale viscérale ou ganglionnaire est effectuée par TEP-TDM;
- l'exploration hépatique et surrénalienne est réalisée par TDM abdominale

La scintigraphie osseuse n'est pas indiquée si une TEP-TDM a été réalisée.

En cas d'image suspecte, une confirmation histologique doit être discutée.

En cas de tumeur métastatique (M+) d'emblée au scanner thoracique ou cérébral, la TEP-TDM n'est pas indiquée.

Particularité du bilan en cas de CBPC

- L'exploration de la moelle osseuse est systématique (hémogramme en première intention). En cas de perturbation de l'hémogramme, non expliquée par ailleurs, une ponction ou une biopsie médullaire est réalisée.
- Le choix et la séquence des examens sont orientés par la clinique: la découverte d'un premier site métastatique justifie l'arrêt des explorations.
- La TEP-TDM n'est réalisée qu'en dernière intention, en l'absence de suspicion de métastase à l'issue des examens précédents.

- **Bilan pré thérapeutique** : le bilan pré thérapeutique identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options de traitement discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le bilan comprend systématiquement :

- une détermination du score de performance (PS) du patient (annexe 4) ;
- une évaluation nutritionnelle comprenant le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et la recherche d'un amaigrissement au cours des 3 mois précédents ;
- une évaluation du tabagisme et l'encouragement et l'accompagnement au sevrage tabagique. Il est recommandé d'informer les patients que le tabagisme entraîne une augmentation du risque de morbi-mortalité après une chirurgie thoracique et une diminution des chances de guérison

D'autres explorations peuvent être nécessaires selon le projet de soins, elles sont prescrites par l'équipe spécialisée : • évaluation de la fonction respiratoire ; • évaluation du risque cardio-vasculaire.

- **Prise en charge thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire** : la stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce et fait l'objet d'un accord mutuel. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient (cf. (5)).

Les stratégies thérapeutiques sont résumées ci-dessous

Traitement du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC)

Tableau 1 : résumé des modalités thérapeutiques de prise en charge d'un cancer non à petites cellules selon son stade.

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

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

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

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

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

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

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

Source : HAS, 2013 (5)

Traitement du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC)

Le CBPC représente une urgence thérapeutique. L'approche thérapeutique du CBPC repose sur :

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

La chirurgie est réservée à des cas très particuliers.

En complément, l'irradiation cérébrale prophylactique est indiquée chez les patients en rémission complète.

Points clés

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

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

-La stratégie thérapeutique d'un cancer broncho-pulmonaire dépend de son type histologique: cancer non à petites cellules (CBNPC) ou cancer à petites cellules (CBPC), éventuellement des anomalies moléculaires, de l'extension de la maladie, de l'âge et des comorbidités du patient.

La prise en charge curative comporte une exérèse chirurgicale qui est éventuellement associée à une chimiothérapie et/ou à une radiothérapie.

. Pour les CBPC, la chirurgie a peu de place. Le traitement repose surtout sur la chimiothérapie qui est associée à la radiothérapie thoracique chez les patients non métastatiques.

La participation à des essais thérapeutiques appropriés doit être encouragée. Il importe d'offrir les soins de support appropriés pour le maintien d'une qualité de vie.

- Il est nécessaire d'encourager et d'accompagner le sevrage tabagique car le tabac majore notamment le risque de complications des traitements et de second cancer.

2.3 Autres examens de dépistage du cancer du poumon

Des tests biologiques de nature très variée, cytologie des expectorations avec techniques d'analyse morpho métrique automatisées, analyse spectrométrique des condensats exhalés, analyse d'autoanticorps sériques, analyse dans le sang circulant des peptides issues de la dégradation de protéines relarguées par les cellules tumorales par spectrométrie de masse, quantification d'ADN circulant dans le sang, analyse de micro ARN circulant, ont été proposées comme alternative ou complément d'un dépistage radiologique du cancer du poumon.

Selon Zalcman et al, les études fondées sur le recueil de l'expectoration ou de bio marqueurs (ADN, microARN) se heurtent à la difficulté du recueil d'une expectoration représentative chez une fraction non négligeable de personnes. L'étude des condensats exhalés semble disqualifiée par son manque de représentativité de l'épithélium bronchique (28).

Selon ces mêmes auteurs, les marqueurs sur le sang circulant semblent emporter l'adhésion par leur facilité de mise en œuvre. Les études protéomiques permettent surtout de définir de nouveaux panels de peptides circulants, dont la valeur prédictive doit être évaluée sur de larges essais prospectifs avec des méthodes simples de type ELISA. Ce sont surtout les signatures de micro ARN plasmatiques qui ont donné les résultats les plus significatifs, notamment dans les cohortes italiennes et vont nécessiter

la mise en œuvre de nouveaux essais prospectifs, en complément du scanner faiblement irradiant. Ils pourront rentrer dans des algorithmes décisionnels d'explorations plus invasives des nodules suspects détectés par scanner, afin de réduire de façon fiable le pourcentage de faux positifs (28).

L'IFCT a mis sur pied avec le soutien du GOLF et de la SIT un groupe de travail qui a formalisé à partir de la littérature des suggestions pour un dépistage de routine et qui réfléchit à la mise en place d'un essai de ce type en France. Cet essai s'articulera sur des collaborations académiques et industrielles pour un test micro ARN mais nécessitera un financement des scanners faiblement irradiants (28).

Selon Humphrey et al, il existe, dans le cadre de recherche, un intérêt important dans l'utilisation de biomarqueurs pour augmenter les bénéfices et minimiser les inconvénients du dépistage du CBP. Le but de ces recherches est de focaliser les TDM FD chez les personnes avec les risques les plus élevés de maladie, fournir une distinction plus précise entre les nodules pulmonaires bénins et malins, et trouver des indicateurs précoces de maladie agressive. De nombreuses études ont examiné le rôle des biomarqueurs dans ces contextes (26).

Aucune étude n'a été retrouvée évaluant l'efficacité de l'utilisation de ces bio marqueurs comme test de dépistage. Dans un futur proche, il est peu probable que ceux-ci puissent s'avérer efficaces pour définir des cohortes à risque pour cibler les personnes à dépister (...) (26).

Des bio marqueurs seront probablement identifiés pour aider à distinguer les nodules bénins et malins, à l'origine de la majorité des résultats faux positifs du TDM FD. Toutefois, les experts recommandent actuellement le suivi des nodules avec des scans répétés, même pour les patients avec un risque relativement faible de cancer du poumon. La valeur prédictive négative de ces bio marqueurs nécessitera d'être très élevée afin de réduire sensiblement le nombre de patients qui reçoivent l'imagerie de suivi ou le nombre de balayages reçus (26).

A l'heure actuelle, les examens biologiques visant au dépistage du CBP s'inscrivent uniquement dans le cadre de travaux de recherches.

2.4 Littérature sur les bénéfices et les risques liés au dépistage du cancer du poumon par scanographie thoracique (à faible dose de radiations, sans injection de produit de contraste)

2.4.1 Revues systématiques publiées sur les études d'efficacité

Le dépistage du cancer du poumon chez des fumeurs par TDM FD a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés randomisés, menés aux Etats-Unis mais aussi en Europe, déjà publiés ou en cours, comparant le dépistage par TDM, soit à un dépistage par radiographie thoracique, comme c'est le cas dans l'essai NLST, soit à l'absence de dépistage (cf. infra).

Plusieurs revues systématiques sur le dépistage du CBP ont été réalisées, dont deux publiées en 2013, l'une dans le cadre de l'actualisation d'une revue Cochrane (29), l'autre sous l'égide de l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) dans le cadre de l'actualisation des recommandations de l'USPSTF (26). Deux autres revues non systématiques ont également été publiées en 2013 (30, 31).

- Les auteurs de la revue Cochrane la plus récente (essais contrôlés randomisés sur le dépistage du CBP par radiographie, scanographie thoracique, analyse des expectorations à nov 2012) concluent que les données actuelles ne sont pas en faveur du dépistage du CBP par radio thoracique ou cytologie des expectorations. **Un dépistage par TDM à faible dose annuel est associé à une réduction de mortalité due au CBP chez des fumeurs à haut risque, mais des données supplémentaires sont nécessaires sur le coût-efficacité du dépistage et ses avantages et inconvénients pour différents groupes à risque et situations (29).**

Les auteurs renvoient à des implications en termes de recherches : études de dépistage par TDM à faible dose en cours en Europe ; données supplémentaires sur la généralisation des résultats de l'étude NLST menée aux Etats-Unis (DANTE;DLCST;ITALUNG;LUSI;MILD;NELSON 2003). Ces études fourniront d'autres éléments sur la fréquence du dépistage, les stratégies de prise en charge des nodules et les taux de sur-diagnostic. **Cependant, il est probable que la faible spécificité du dépistage par TDM faible dose restera un obstacle majeur à la mise en place d'un dépistage dans la pratique clinique et d'un programme de dépistage.** Les recherches futures devraient se concentrer sur le développement de stratégie de dépistage par TDM ciblé

vers des populations à très haut risque en prenant en compte non seulement le statut de fumeur, mais aussi la présence de maladie pulmonaire chronique obstructive, d'emphysème, et d'autres facteurs cliniques (Raji 2012;Wilson 2008). Des modèles intégrant âge, tabagisme, facteurs génétiques et données spirométriques sont actuellement en cours de développement (Young 2012) (....) (29).

- La revue menée sous l'égide de l'AHRQ a porté sur les essais randomisés contrôlés de langue anglaise ou études de cohorte évaluant les interventions de dépistage ou de traitement pour le CBP et ayant documenté des résultats de santé (MEDLINE (2000 à 2012), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* et *Cochrane Database of Systematic Reviews* (par quatrième trimestre 2012), Scopus, listes de référence) (26).

En synthèse, quatre études ont rapporté des données sur l'efficacité du dépistage du CBP par TDM FD chez des patients exposés à la fumée du tabac : **selon l'étude NLST, considérée comme de bonne qualité (selon les critères de l'USPSTF), le dépistage a été associé à une réduction de la mortalité par CBP et de la mortalité toutes causes de 20% (IC95 %, 6,8 à 27,6) et de 6,7% (IC 95 % 1,2 à 13 ,6), respectivement. Trois essais européens de plus faibles effectifs (deux de qualité acceptable et un de qualité faible) n'ont montré aucun bénéfice du dépistage.** Selon une méta-analyse des trois essais (de qualité bonne ou acceptable), le risque relatif de mortalité par CBP était de 0,81 (IC 95%, 0,72 à 0,91). Lorsque l'ensemble des essais était inclus, le RR de mortalité par CBP était de 0,98 (IC95 %,0, 68 à 1,40).

Un essai a évalué le dépistage par radio thoracique chez plus de 150 000 participants en population générale et n'a rapporté aucun bénéfice du dépistage dans ce groupe ou dans un sous-groupe exposé à la fumée de tabac.

La sensibilité rapportée du TDM FD pour détecter le CBP était comprise entre 80 et 100% et la spécificité entre 28 et 100%, au sein de six études; chaque étude variait dans la méthode d'évaluation.

Les inconvénients et risques associés au dépistage du TDM FD incluent **l'exposition aux radiations** allant de 0,61 à 1,5 mSv, un **certain degré de sur-diagnostic** variable selon les études, et un **taux élevé d'exams faux positifs**, généralement exploré avec davantage d'imagerie. La plupart des patients avec des résultats positifs qui ont subi une procédure invasive ont été diagnostiqués avec un CBP. L'abandon du tabac n'a pas été significativement affecté par le dépistage, bien que les individus avec des résultats positifs ou indéterminés aient montré une tendance à la réduction du tabagisme ou à une abstinence soutenue. Chez des patients avec des résultats positifs ou indéterminés, **une augmentation à court terme d'anxiété et de détresse** a été observée, mais pas à long terme dans cinq études évaluant ces aspects. Les patients avec des images négatives avaient une diminution de l'anxiété. Enfin, aucune étude comparant le traitement du cancer non à petites cellules du poumon à l'absence de traitement n'a été menée. Cependant, la survie associée à la résection chirurgicale a été évaluée dans 11 études chez des patients essentiellement symptomatiques et non sélectionnés qui ont montré des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 71 à 90% pour les CBP non à petites cellules de stade IA et 42 à 75% pour ceux de stade IB et que la résection chirurgicale correspond à la prise en charge standard aux États-Unis. Les inconvénients et risques des traitements des CBP non à petites cellules de stade I ont été mal rapportés et variaient entre les études qui les ont déclarés.

Plusieurs limites sont rapportées par les auteurs, notamment sur les résultats de NLST obtenus chez des volontaires pour la plupart de grands centres universitaires avec des résultats non généralisables à la plupart des personnes qui pourraient choisir d'être dépistées.

Les taux de complication de la biopsie associée ont été rarement décrits dans les études examinées. En outre, l'évaluation des bénéfices et des dommages associés au traitement du CBP à un stade précoce, n'a pu s'appuyer sur aucun ECR examinant la résection chirurgicale vs. l'observation. Les avantages et les inconvénients de la résection chirurgicale du CBP rapportés dans la revue sont issus de grandes séries chez des patients symptomatiques non sélectionnés atteints de CBP non à petites cellules de stade I traités chirurgicalement (...) (26).

Les auteurs concluent qu'il existe des données montrant qu'un dépistage par TDM FD peut réduire significativement la mortalité par CBP. Cependant, il existe d'importants inconvénients et risques qui doivent être mis en balance avec les bénéfices. Plus d'efforts pour réduire les exams faussement positifs sont d'une importance primordiale et l'arrêt du tabagisme reste la méthode la plus importante pour réduire la mortalité par CBP.

Au cours des prochaines années, l'étude NELSON publiera des informations sur les avantages et les inconvénients du dépistage par TDM FD. En outre, le suivi d'essais de faibles effectifs contributifs à l'essai NELSON devrait être disponible. Enfin, d'autres analyses de NLST vont aider à définir s'il existe d'éventuels sous-groupes qui pourraient bénéficier ou non d'un dépistage du TDM FD. En outre, de nouvelles études de modélisation des risques pourraient faciliter l'identification des patients à haut risque qui pourraient bénéficier de façon différentielle du dépistage par TDM FD (26).

- La recherche documentaire (2000 à février 2014) a identifié 9 essais, finalisés ou en cours, comparant :

le dépistage du CBP par TDM FD à celui par radio thoracique, menés aux Etats-Unis :

- NLST National Lung Screening Trial, publiée en 2011 avec une étude pilote préliminaire, Lung Screening Study (LSS);

le dépistage du CBP par TDM FD à l'absence de dépistage, menés en Europe :

- DANTE Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essay Trial, publiée.
- DLSCT Danish Lung Cancer Screening Trial, publiée
- MILD Multi-Centric Italian Lung Detection, publiée
- ITALUNG, publiée (bras dépisté par TDM seulement)
- NELSON Nederlands- Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek, en cours ;
- LUSI, en cours ;
- UK Lung screening UKLS, en cours ;

Parmi les publications postérieures à 2012, la recherche documentaire (à février 2014) a notamment permis d'identifier : 2 publications sur NLST en 2013 sur les résultats à T0 et T1 T2, et une en 2014 sur le sur diagnostic, 1 publication sur DLCST, sur les habitudes tabagiques après 5 années de dépistage et 1 publication sur NELSON sur les caractéristiques des cancers détectées par scanographie.

2.4.2 Recommandations sur le dépistage du cancer du poumon

Suite à la publication des résultats de l'étude contrôlée randomisée NLST, de nombreuses organisations ont mené des réflexions sur le dépistage du CBP.

Ainsi entre 2012 et février 2014, pas moins de 13 publications ont été identifiées par la recherche documentaire, émises par des sociétés savantes [7], groupes d'experts [3] et organismes d'évaluation d'actions de prévention [2], la majorité provenant d'organisations nord-américaines (Etats-Unis [6], Canada (Ontario) [1], quatre émanant d'organisations européennes (Suisse, France, Royaume Uni), 1 d'Australie. Les conclusions de ces publications s'inscrivent dans divers contextes épidémiologiques et renvoient à des systèmes de santé et des modalités d'organisation et de financement des dépistages spécifiques.

Les conclusions de ces travaux, dont la qualité méthodologique n'a pas été évaluée, sont synthétisées ci-dessous.

En France : deux publications émises sous l'égide de l'IFCT, du GOLF et du SIT ont été identifiées.

- L'IFCT et le GOLF ont réuni un groupe de pneumologues, radiologues, oncologues, chirurgiens thoraciques, médecin généraliste, spécialistes en méthodologie pour examiner à partir d'une revue non systématique de la littérature, « comment les données récentes des études contrôlées randomisées pourraient être mises en œuvre à un niveau individuel », dans le cadre d'un workshop (février 2012), financé par les laboratoires Roche. La publication (32) aborde les questions suivantes : à qui le dépistage par scanner devrait-il être proposé ? Comment informer les personnes sur le dépistage ? Quelle durée de suivi optimale et quel intervalle de dépistage ? Quelles sont les modalités techniques du dépistage ? Qu'est-ce qu'un dépistage positif ? Comment devraient être examinés les sujets avec un dépistage positif ?

Ces experts sont favorables à un dépistage individuel en France dans certaines conditions et après avoir informé les sujets des avantages et des risques. La population cible comprend les sujets âgés de 55-74 ans, fumeurs ou avec antécédents de tabagisme de 30 PA, qui doivent être

informés sur les avantages de l'arrêt du tabac. Le dépistage doit mobiliser le scanner à faible dose avec des modalités spécifiques. Des critères de positivité de la scanographie thoracique et des algorithmes pour les examens positifs sont donnés.

Les auteurs indiquent que le dépistage individuel nécessite une évaluation rigoureuse et une recherche précise afin de potentiellement développer une politique de dépistage du CBP.

Les auteurs rappellent néanmoins que beaucoup de questions restent non résolues et indiquent « être unanimement en faveur d'une évaluation rigoureuse et d'un suivi de ces propositions de mise en œuvre, de l'incidence du CBP et de l'évolution des cas positifs; du sur-diagnostic, de l'efficacité réelle du dépistage en termes de mortalité spécifique ou globale, de la fréquence et des résultats des examens conduits après un dépistage positif. 5 autres thèmes associés à des questions non résolues sont évoqués: « i) l'évaluation médico économique du dépistage individuel de ce cancer dans le système de soins français (...).

ii) La fréquence et la durée optimale du dépistage, qui demandent à être étudiées

iii) La valeur d'une double lecture et des systèmes informatiques d'aide au diagnostic qui devraient être évalués, bien que ces systèmes ne semblent pas être « efficaces » lorsqu'ils sont utilisés pour la lecture initiale.

iv) L'étude de critères de bénignité qui peut réduire les investigations inutiles (...)

v) Finalement, il pourrait être utile d'évaluer d'autres techniques de dépistage ». Selon les auteurs, « la découverte du micro ARN en tant que signature prédictive de malignité apparaît prometteuse » (17).

- A la suite de ce travail, des experts de ce même groupe (25) ont publié des recommandations sur « le dépistage individuel du CBP en pratique. Perspectives sur les propositions du groupe de travail pluridisciplinaire de l'Intergroupe Francophone de cancérologie thoracique, de la société d'imagerie thoracique et du groupe d'oncologie de langue française ». Les auteurs suggèrent de proposer en France un dépistage individuel du CBP aux sujets éligibles, par scanner faible dose. « Notre groupe n'ayant pas la compétence d'organiser un dépistage collectif dans le cadre d'une campagne de grande ampleur, il est proposé de réaliser un dépistage « individuel » opportuniste lors de la consultation par un clinicien formé et chez les personnes volontaires, prêtes à s'engager dans une démarche de sevrage tabagique ».

En Europe, et depuis la parution de ces articles, d'autres groupes d'experts médicaux ont publié sous l'égide de l'European Society For Medical Oncology (ESMO), de l'Expert Panel of the Swiss University Hospital. Au Royaume Uni, le National Screening Committee (NSC UK policy) s'est également prononcé sur le dépistage du CBP.

- L'ESMO indique début 2014 que les conditions d'une mise en œuvre d'un dépistage du cancer du poumon à grande échelle ne sont pas réunies au vu des questions non résolues soulevées sur la définition de la population à risque, la période, l'intervalle et la méthode de TDM (en particulier par rapport à l'évaluation 2D 3D), la façon de gérer des résultats faux-positifs, et surtout le coût – efficacité par rapport à l'arrêt du tabac (33).

Le dépistage par TDM peut être effectué en dehors d'un essai clinique à condition qu'il soit proposé dans le cadre d'un programme dédié, avec un contrôle de qualité, dans un centre ayant de l'expérience dans le dépistage par TDM, un grand volume d'activité en oncologie thoracique, et une prise en charge multidisciplinaire des résultats suspects. Les personnes concernées sont les gros fumeurs ou ex-fumeurs (≥ 30 paquets-années ou ≤ 15 années depuis l'arrêt du tabac) âgées de 55 ans à 74 ans, bien informés sur les avantages et les risques potentiels du dépistage. Une orientation systématique vers un programme d'arrêt du tabac est proposée.

Il est également mentionné que le dépistage par TDM ne devrait pas être proposé sur une base individuelle, mais les patients demandant à être dépistés devraient être orientés vers un programme dédié, comme recommandé ci-dessus (33).

Les autres méthodes de dépistage, telles que la radiographie de thorax, l'analyse des expectorations ou des bios marqueurs, ne sont pas recommandées pour une utilisation clinique (33).

- l'Expert Panel of the Swiss University Hospital conclut en janvier 2014 que sur la base de l'état actuel des connaissances, le dépistage du cancer du poumon en Suisse doit être effectué exclusivement dans le cadre d'une étude observationnelle nationale afin d'apporter des réponses à plusieurs questions essentielles avant d'envisager un large dépistage du CBP en population (34).

- Au Royaume Uni, le *National Screening Committee* ne recommande pas de programme de dépistage de cancer du poumon et indique que le dépistage de ce cancer ne doit pas être proposé, en précisant que cette position sera revue après la publication des résultats de l'étude NELSON prévue en 2015¹³..

En Europe, les positions sont globalement plus réservées qu'aux Etats Unis, à la fois du fait de l'attente des résultats d'études en cours qui sembleraient mobiliser d'autres techniques de scannographie (lecture en 3D), mais également en raison de nombreuses questions non résolues tant en termes de stratégie de dépistage optimale que de conditions de réalisation (ESMO, NSC policy).

Aux Etats Unis : l'American Association for Thoracic Surgery (AATS), le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), l'American Cancer Society (ACS) et l'American College of Chest Physician (ACCP) ainsi que l'American Lung Association (ALA) ont pris position sur le sujet ; pour les Etats Unis, l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) a également énoncé des recommandations sur ce dépistage en population américaine.

- L'AATS préconise en 2012 un dépistage annuel du cancer du poumon, pour les Nord-américains gros fumeurs et ex-fumeurs fortement exposés (≥ 30 PA), âgés de 55 à 79 ans, et dès 50 ans si l'exposition au tabac est estimé à ≥ 20 PA et qu'il existe un risque cumulé supplémentaire de développer un CBP de 5% et plus dans les 5 années ultérieures (35).
- L'ALA énonce en 2012 des recommandations provisoires en faveur du dépistage du CBP dans une population similaire à celle de NLST. Des incertitudes majeures sont mentionnées sur le manque d'information sur les caractéristiques de maladie pulmonaire des participants de NLST, le rendement du dépistage selon l'état de la fonction pulmonaire, les taux de complication selon la fonction pulmonaire des participants de NLST, la qualité des images, l'évaluation des résultats positifs, l'identification des fumeurs à haut risque de ce cancer, le cout-efficacité global et par sous-groupe, l'impact du dépistage sur la qualité de vie, les risques liés à l'irradiation (36).
- L'ACS préconise en 2013 un dépistage du cancer du poumon par scanographie, sous condition de réalisation dans un programme structuré et d'une organisation avec un accès à une équipe pluridisciplinaire compétente pour l'évaluation, le diagnostic, la prise en charge des anomalies et le traitement des lésions pulmonaires. Les auteurs indiquent parmi les questions non résolues: l'âge de début et de fin de dépistage, l'existence d'une synergie ou non entre âge de début, durée et intensité du tabagisme et âge au dépistage, l'intervalle optimal de dépistage; les caractéristiques de performance du dépistage (37).
- L'ACCP propose en mars 2013, un dépistage annuel pour les fumeurs et ex-fumeurs, exposés à ≥ 30 PA, ayant arrêté dans les 15 dernières années, âgés de 55 et 74 ans et seulement dans un contexte où les soins d'aval similaires à ceux de l'étude NLST peuvent être réalisés. En revanche, le dépistage du CBP par radiographie thoracique, ou par examen cytologique des expectorations n'est pas recommandé. L'importance d'un programme structuré de sélection de la population (à risque suffisant et avec peu de comorbidités), de réalisation et d'interprétation du test, d'évaluation et de gestion d'un nombre relativement élevé d'anomalies bénignes est également soulignée (38).
- Le NCCN recommande en juin 2013 le dépistage du CBP par TDM FD, sur les fondements des résultats de NLST, mais pour une population plus large que celle de l'étude : gros fumeurs ou ex-fumeurs, exposés à ≥ 30 PA, ayant cessé de fumer depuis moins de 15 ans ou dès 50 ans et exposés à ≥ 20 PA et en plus porteurs d'un facteur de risque supplémentaire (autre que le tabagisme passif) : exposition documentée au radon, expositions professionnelles (agents carcinogènes ciblant les poumons : silice, cadmium, amiante, arsenic, béryllium, chrome, fumées de diesel, nickel, fumée de charbon, suie). En revanche, le dépistage n'est pas recommandé pour les personnes à risque modéré, de 50 ans et plus, avec une exposition au tabac ≥ 20 PA mais sans facteur de risque supplémentaire, ou faible, de moins de 50 ans, < 20 PA d'exposition au tabac. Plusieurs risques associés à ce dépistage sont abordés : détection inutile de tumeurs agressives ou de tumeurs indolentes ; anxiété par rapport aux résultats ; complications physiques du suivi diagnostique ; résultats faux positifs ; résultats faux négatifs ; examens et procédures inutiles ;

¹³ The UK NSC policy on Lung cancer screening in adult cigarette smokers. <http://www.screening.nhs.uk/lungcancer>, consulté le 11/04/2014

exposition aux radiations ; coûts ; détection fortuite d'autres lésions (dont infections, calcifications artérielles coronariennes, BPCO, lésions au niveau rénal, des surrénales, hépatique).

L'importance d'une réalisation par des équipes multidisciplinaires, dédiées et expérimentées est soulignée (39).

- L'*US Preventive Services Task Force* a énoncé en décembre 2013 des recommandations pour la population américaine: dépistage annuel du cancer du poumon par tomodensitométrie faible dose chez les adultes âgés de 55 à 80 ans avec des antécédents de tabagisme de 30 paquets-années ou plus et fumeurs ou ayant arrêté de fumer dans les 15 dernières années. Le dépistage doit être arrêté dès qu'une personne n'a pas fumé pendant 15 ans ou développe un problème de santé qui limite considérablement l'espérance de vie ou la capacité ou la volonté d'avoir une chirurgie curative du poumon (40).

Au Canada : en Ontario, le *Cancer Care Ontario Program* s'est prononcé en avril 2013 en faveur du dépistage du cancer du poumon par TDM FD pour les personnes à risque élevé correspondant aux critères d'inclusion de l'étude NLST, âgées de 55-74 ans, avec une forte exposition au tabac (30 PA), fumeurs ou ex fumeurs (arrêt dans les 15 années précédentes). Il est mentionné l'importance majeure d'un dépistage organisé et les risques d'un dépistage opportuniste (exposition à des doses élevées d'irradiation, procédures invasives pour lésions bénignes). La définition d'un test positif (taille de nodule ≥ 5 mm au lieu de 4 mm dans NLST) et le choix d'un intervalle de dépistage tous les 2 ans après 3 dépistages annuels négatifs visant à diminuer le taux de faux positifs et l'exposition aux radiations sont retenus (41).

En Australie : Le *Lung Cancer Screening Working Party of the Statewide Cancer Clinical Network* indique en septembre 2013, que le dépistage du CBP en population n'est pas recommandé comme politique de santé publique et n'est pas indiqué au plan clinique. Il est recommandé d'autres recherches pour déterminer les coûts, les risques, les bénéfices et les stratégies de mise en œuvre de ce dépistage (42).

En synthèse, une littérature abondante et hétérogène a été publiée sur le dépistage du CBP par TDM à faible dose suite aux résultats de l'étude NLST, amenant à des conclusions contrastées. Ces publications s'appuient essentiellement sur les résultats à 3 ans de l'étude NLST menée aux Etats-Unis auprès d'une population américaine de gros fumeurs âgés de 55 à 74 ans, dans le cadre d'une étude contrôlée randomisée dans 33 sites spécialisées dans la prise en charge de ce cancer, ainsi que sur l'étude NELSON en Europe, qui s'appuie sur une analyse volumétrique des nodules et dont les résultats ne sont pas attendus avant 2015.

Le caractère complexe et controversé de ce dépistage est relevé par plusieurs organisations (NCCN, ACCP). Au vu des interactions complexes (valeur du test de dépistage, intervalle entre les tests, disponibilité d'un traitement efficace, risque de complications ou de dommages à la suite de dépistage, et degré d'observance des individus dépistés aux recommandations de dépistage et de traitement), de nombreuses questions demeurent sur la façon de mettre en œuvre efficacement le dépistage sur une plus grande échelle que celle de l'étude NLST (ACCP).

Plusieurs organismes insistent sur l'importance d'une réalisation du dépistage par des équipes multidisciplinaires, dédiées et expérimentées, certaines équipes considérant même qu'il ne peut être envisagé en dehors d'un programme organisé.

L'impact du dépistage sur l'arrêt du tabac est également évoqué.

La question des coûts élevés associés à ce dépistage est abordée à plusieurs reprises, en soulignant la nécessité de le limiter aux personnes à haut risque de ce cancer, ce qui a un effet limitant sur la réalisation d'exams inutiles et donc sur les coûts, et en l'absence de données disponibles sur d'autres groupes.

2.4.3 Autres études menées en France

Des informations issues d'études de différentes natures sont ou ont été menées en France sur le dépistage du CBP et sont rappelés ci-dessous (ordre chronologique).

- **Une étude de faisabilité**, DEPISCAN, essai contrôlé randomisé pilote sur le dépistage du cancer du poumon par TDM faible dose vs radiographie thoracique (RXC), menée entre octobre 2002 et décembre 2004, auprès de 765 fumeurs ou ex fumeurs, a mis en évidence des difficultés de mise en œuvre (difficultés de recrutement et taux élevé de personnes non compliantes au protocole de dépistage). Les auteurs indiquent que ce pilote a permis d'estimer que les nodules non calcifiés

étaient 10 [6,36 à 17,07] fois plus souvent détectés à partir d'un examen par TDM que par RXC (43).

- ▶ **Les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique** 2011, 2012, 2013¹⁴ concernent la prise en charge des cancers du poumon diagnostiqués.

L'étude AMORCE, PHRC 2013 est actuellement en cours dans le cadre du dépistage d'une cohorte de sujets exposés professionnellement à l'amiante en Normandie (Lydia Guittet, CHU de Caen) : apport de l'Analyse MORphométrique par Cytométrie automatisée d'Expectorations bronchiques dans la surveillance des sujets ayant été Exposés professionnellement à l'amiante ; étude ancillaire exploratoire de bio marqueurs prédictifs du Cancer Broncho Pulmonaire. Selon Zalcmann et al, cette étude vise à démontrer sur une cohorte de 100 sujets la faisabilité d'une étude morphométrique de l'expectoration de ces sujets qui font par ailleurs l'objet d'un dépistage par scanner (28).

- ▶ **Une enquête en région Rhône Alpes Auvergne** auprès de médecins généralistes (155), pneumologues (52), spécialistes en oncologie thoracique (37) a été menée par le «Lyon Lung Cancer Screening Working Group » sur les connaissances sur l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage de cancer, sur la façon la plus « efficiente » de dépister le CBP (par examen des expectorations, par radio thoracique, par scannographie thoracique à faible dose, sans ou avec contraste) et les pratiques de dépistage (44). La validité interne et externe des résultats est limitée par les biais de sélection de la population, la petite taille de l'échantillon, l'auto déclaration, les biais d'interprétation. Néanmoins, les résultats mettent en évidence des connaissances hétérogènes quant à l'évaluation de l'efficacité des programmes de dépistage de cancer en général, et des pratiques diverses déclarées de dépistage. Les auteurs soulignent le besoin d'une meilleure formation sur ces sujets.

¹⁴ Présentés sur le site du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé <http://www.sante.gouv.fr/le-programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc-les-dossiers-retenus.html>

3. Principaux enjeux

3.13^{ème} plan Cancer 2014-2019

► Sur la prévention et la recherche

Le Plan cherche à marquer un pas important dans la lutte contre les cancers liés au tabac. Pour cela, le Programme national de réduction du tabagisme est lancé avec deux priorités de santé affichées : éviter l'entrée dans le tabagisme, en priorité chez les jeunes, et favoriser l'arrêt du tabac pour tous (...).

La nécessité de développer l'observation et la surveillance et améliorer la connaissance concernant les cancers liés à l'exposition environnementale en population générale est également soulignée.

► Sur le dépistage du cancer du poumon

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

Il est également indiqué la nécessité de développer et accompagner des innovations technologiques et organisationnelles en matière de dépistage des cancers (action 1.11) :

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

3.2 Principaux enjeux associés au dépistage du CBP

Ils sont synthétisés ci-dessous et renvoient notamment à des :

► Enjeux de santé publique (au sens de santé des populations)

- Liés à la diminution des décès par cancer du poumon et à l'intérêt d'une intervention de dépistage
- Liés à la sécurité et qualité du processus de dépistage
- Liés à l'impact d'une intervention de dépistage sur les actions de lutte contre le tabagisme
- Liés à la place respective des interventions de prévention primaire (lutte contre le tabagisme) et de prévention secondaire (dépistage du CBP).

► Enjeux éthiques

- Liés au caractère généralement agressif des CBP, à la nature de l'examen de dépistage envisagé dont la réalisation expose à des radiations et donc à un risque carcinogène, des inconnues et incertitudes qui peuvent être associées au résultat de l'examen et des bénéfices et risques auxquels les examens complémentaires et traitements exposent.

► Enjeux économiques

- Liés à l'efficacité du dépistage du cancer du poumon vs son diagnostic, sous réserve que son efficacité ait été établie dans une population à risque élevée, définie et atteignable
- Liés à l'impact budgétaire de la mise en œuvre du dépistage du CBP ;

► Enjeux professionnels

- Liés aux conséquences pour les industriels : fabricants de scanners, de logiciels de lecture, entreprises du dispositif et du médicament pour la prise en charge d'aval;
- Liés à l'activité de professionnels de santé impliqués en amont du dépistage et dans la prise en charge oncologique des cas diagnostiqués (dont pneumologues, chirurgiens thoraciques, radiologues, oncologues)

► Enjeux de recherche, fondamentale et clinique

- Liés à la découverte et à la validation de nouvelles techniques de biologie moléculaire, pour l'identification des populations les plus à risque de cancers du poumon; pour la distinction du caractère malin ou bénin de la tumeur ;

► Enjeux de financement

- Liés aux investissements associés au matériel d'imagerie, tel que le scanner.
- Liés à la prise en charge collective de ce dépistage.

3.3 Autres travaux

Dans le cadre de la médecine du travail, suite à une demande de la Direction Générale du Travail auprès de la Société Française de Médecine du Travail (SFMDT), des « Recommandations pour la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents carcinogènes pulmonaires », est en cours de réalisation par la SFMDT, la SPLF, et la SIT, avec une perspective de labélisation HAS-INCa.

4. Analyse de la demande

Une réunion de cadrage a été organisée avec les demandeurs et les représentants de l'INCa (cf compte rendu en annexe).

4.1 Problématique de l'évaluation

1. La demande émane d'organisations professionnelles :

- Un groupe d'experts médicaux pluridisciplinaire francophone (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique), deux sociétés savantes (Société de Pneumologie de Langue Française, Société Française de Radiologie) et groupes d'experts médicaux qui leurs sont associés, le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF) et la Société d'Imagerie Thoracique (SIT) ;
Elle concerne « l'évaluation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par scanner thoracique non injecté faiblement dosé » ;
- Les experts médicaux à l'origine de la demande sont également signataires de deux publications récentes sur les modalités de réalisation d'un dépistage du CBP par scanographie thoracique en France, élaboré à partir d'ateliers d'experts début 2012 et d'une revue non systématique de la littérature, sur les bases des résultats de NLST (Etats Unis). Une analyse critique formelle de cette étude au plan méthodologique et en termes de transposition au contexte français ainsi que de l'étude NELSON (Belgique- Pays Bas), dont les résultats en termes de diminution de la mortalité n'ont pas été encore publiés, n'ont cependant pas été réalisées.

2. Les cancers broncho pulmonaires sont des tumeurs de l'adulte relativement fréquentes, souvent agressives, en partie évitables, la fumée du tabac étant un facteur de risque avéré.

- De nombreuses études cliniques sur le dépistage du CBP ont été récemment publiées.
A ce jour, il n'a pas été réalisé d'évaluation de la pertinence du dépistage du CBP en population à risque en France.

3. L'intérêt du scanner thoracique « à faible dose » dans le dépistage du cancer broncho pulmonaire n'a pas fait l'objet d'une évaluation scientifique indépendante en France.

- Les caractéristiques techniques du scanner utilisé dans le cadre des études de dépistage semblent spécifiques par rapport au scanner utilisé dans le cadre diagnostique et ne se limitent pas à l'absence d'injection de produit de contraste. Il semble que cet examen ne fasse pas l'objet d'une définition consensuelle. La question de la standardisation de la dose de rayonnements se pose donc.
- Au vu d'une récente revue systématique de la littérature, la caractérisation des performances du scanner thoracique à faible dose se heurte à diverses difficultés, et notamment à des définitions hétérogènes de ce qu'est une image positive, variables selon les études et à des modalités d'appréciation différente de la sensibilité et de la spécificité. Selon notamment la localisation de l'anomalie détectée, l'identification des nodules malins appelle en général à la réalisation soit d'une biopsie, soit d'examen d'imagerie complémentaire, soit dans certains cas à une exérèse chirurgicale à visée diagnostique.
- Les données sur les performances de la scanographie thoracique « à faible dose » publiées font ressortir une sensibilité élevée mais une spécificité faible, avec une part de faux positifs non négligeable. L'examen amène à l'identification d'autres anomalies que les nodules suspects de CBP non à petites cellules de stade précoce, opérables et résécables, visés par le dépistage. Les questions de la définition consensuelle d'une image positive (cas positif suspect de cancer du poumon) et de la gestion des faux positifs et des résultats incidents sont soulevées.
D'autres anomalies sont identifiées : CBP de stade avancé, emphysèmes, calcifications artérielles coronariennes, etc.
- De manière plus globale, les qualités du scanner thoracique « à faible dose » (simplicité, fiabilité, validité, reproductibilité, acceptabilité) doivent être évaluées.

4. Au vu d'un premier examen de la littérature, une hétérogénéité des conclusions sur la question d'un dépistage du CBP par scanographie thoracique « à faible dose » est constatée à trois niveaux, études cliniques, revues systématiques, recommandations.

- Un corpus d'études cliniques comparatives sur le dépistage du CBP a été récemment publié. L'étude PLCO menée aux Etats Unis n'a pas montré de bénéfices liés à un dépistage par radiographie thoracique, ni en population générale ni en population exposée au tabac, par rapport à l'absence de dépistage. L'étude NLST également menée aux Etats Unis dans une population de volontaires fortement exposés au tabac a montré des bénéfices d'un dépistage par scanographie thoracique à faible dose par rapport à un dépistage par radio thoracique en termes de baisse de mortalité, par CBP et toute cause. En revanche, trois autres études d'effectifs plus limités DLSCT, MILD, DANTE menées dans différents pays européens chez des personnes fortement exposées au tabac et selon différents protocoles, n'ont pas rapporté de bénéfices d'un dépistage par scanographie thoracique à faible dose par rapport à l'absence de dépistage. Plusieurs autres études sont en cours en Europe dont l'étude NELSON, dont les résultats ne sont pas attendus avant 2015.
 - Deux revues systématiques sur l'efficacité et les risques d'un dépistage du CBP ont été publiées en 2013. Les auteurs de l'actualisation de la revue Cochrane concluent que les données actuelles ne sont pas en faveur du dépistage du CBP par radio thoracique ou cytologie des expectorations, qu'un dépistage par TDM à faible dose annuel est associé à une réduction de mortalité due au CBP chez des fumeurs à haut risque, mais que des données supplémentaires sont nécessaires sur le coût-efficacité du dépistage et ses avantages et inconvénients pour différents groupes à risque et situations. Ils soulignent qu'il est probable que la faible spécificité du dépistage par TDM faible dose restera un obstacle majeur à la mise en place d'un dépistage dans la pratique clinique et d'un programme de dépistage. Selon l'actualisation de la revue conduite sous l'égide de l'AHRQ, le dépistage a été associé à une réduction de la mortalité par CBP et toutes causes dans l'étude NLST considérée comme de bonne qualité. Trois essais européens de plus faibles effectifs (deux de qualité acceptable et un de qualité faible) n'ont montré aucun bénéfice du dépistage. Selon une méta analyse des trois essais (de qualité bonne ou acceptable), le risque relatif de mortalité par CBP était favorable au dépistage par TDM FD, résultat non retrouvé lorsque l'ensemble des essais était inclus. Des inconvénients et risques associés sont rapportés : exposition aux radiations, sur-diagnostic, taux élevé d'examens faux positifs, impact négatif au plan psychologique. Les auteurs concluent qu'il existe des données montrant qu'un dépistage par TDM FD peut réduire significativement la mortalité par CBP. Cependant, il existe d'importants inconvénients et risques qui doivent être mis en balance avec les bénéfices. Plus d'efforts pour réduire les examens faussement positifs sont d'une importance primordiale et l'arrêt du tabagisme reste la méthode la plus importante pour réduire la mortalité par CBP.
 - Le corpus d'études comparatives sur le dépistage du cancer du poumon par scanographie thoracique et notamment l'étude NLST est à l'origine de multiples recommandations, avec des positionnements différents autour de ces études. En 2014, il ressort que les conclusions sur l'intérêt d'un dépistage du CBP par scanographie thoracique à faible dose ne sont pas unanimes. La quasi-totalité souligne des inconnues ou des incertitudes de différentes natures. Pour celles qui y sont favorables, l'intervention ne concerne que les gros fumeurs, avec des variations sur les niveaux d'exposition, les tranches d'âge, la durée, la fréquence du dépistage, la définition d'une image positive, les examens ultérieurs pour les cas positifs ou indéterminés. La nécessité de le réaliser dans un cadre défini est soulignée à plusieurs reprises.
- 5. Si dans le cadre de l'élaboration d'une recommandation en santé publique, d'autres éléments sur l'évaluation de l'efficience et sur les questions de nature éthique sont à prendre en compte, au vu de l'hétérogénéité des positions exprimées dans la littérature et des nombreuses questions non résolues sur l'efficacité, les inconvénients et les risques associés à ce dépistage, une analyse exhaustive de ces dimensions apparaît prématurée à ce stade. Il est ainsi proposé la réalisation dans un premier temps d'un point de situation sur la pertinence d'un dépistage du CBP par scanographie thoracique en France à partir d'une analyse critique des études contrôlées randomisées.**

6. Les données sur l'efficacité d'un dépistage du CBP par scanographie thoracique portent toutes sur des populations fortement exposées à la fumée du tabac, fumeuses ou ex-fumeuses. Ainsi, la question de l'impact du dépistage du CBP sur l'arrêt du tabac se pose.

4.2 Plan de travail proposé

4.2.1 Intitulé envisagé

Cancer du poumon : évaluation de la pertinence d'un dépistage des populations fortement exposées au tabac en France – point de situation : analyse critique des études contrôlées randomisées

4.2.2 Objectif et portée du rapport, questions traitées

Au vu de l'hétérogénéité des positions exprimées dans la littérature et des nombreuses questions qui se posent sur l'efficacité, les inconvénients et les risques associés à ce dépistage, il s'agit de réaliser un point de situation sur la pertinence d'un dépistage du CBP par scanographie thoracique « à faible dose non injecté » en France à partir d'une analyse critique des études contrôlées randomisées.

Q1 a) A partir des essais contrôlés randomisés, que sait-on sur l'efficacité, les inconvénients et les risques associés à un dépistage du cancer du poumon par scanographie thoracique non injecté à faible dose ? b) Quels enseignements peut-on en tirer pour le contexte français ?

Q2 A partir des essais contrôlés randomisés, que sait-on de l'impact du dépistage du CBP par scanographie thoracique sur les comportements tabagiques ? b) A partir des informations sur la population des fumeurs en France en 2014, quels enseignements peut-on tirer ?

A l'issue de ce rapport d'orientation et en fonction des conclusions éventuelles sur la balance bénéfice/risque, un deuxième travail pourra être envisagé explorant les dimensions économiques, éthiques et organisationnelles selon des modalités qui devront être précisées.

Le rapport vise à fournir une analyse rigoureuse et accessible des éléments d'information issus des essais contrôlés randomisés relatifs à la pertinence du dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique « à faible dose » et une synthèse sur l'efficacité (diminution de mortalité), les inconvénients et les risques (sur diagnostic, taux de faux positifs, expositions aux radiations ionisantes, impact psychologique du dépistage). Il s'adresse en priorités aux décideurs publics, et aux professionnels de santé concernés.

L'examen de la place des bio marqueurs dans le dépistage du CBP, qui font par ailleurs l'objet de recherche, et l'élaboration de recommandation sur les modalités de réalisation de l'intervention, ne rentrent pas dans le champ de ce travail.

4.2.3 Méthodologie

► **Revue de littérature** : il est prévu la réalisation d'une analyse critique des essais contrôlés randomisés portant sur le dépistage du CBP par scanographie thoracique « à faible dose ».

Une attention particulière sera portée à la caractérisation de la population qui serait concernée par ce dépistage, la question des séquences d'explorations complémentaires et l'impact du dépistage sur le comportement tabagique.

Le travail sera conduit avec l'appui d'une équipe de chargés de projet expérimentés dans l'évaluation de la méthodologie des essais de dépistage. Une grille de lecture des publications issues des essais de dépistage sera définie afin d'analyser les critères en lien avec les questions posées. Une synthèse des résultats sur l'efficacité (mortalité), les inconvénients et les risques associés au dépistage du cancer broncho pulmonaire (l'exposition aux radiations, les faux positifs, le sur-diagnostic, l'impact psychologique du dépistage) et les enseignements pour le contexte français sera produite.

Il est prévu de réaliser une synthèse des enquêtes en population les plus récentes susceptibles de documenter les caractéristiques d'usage du tabac en France.

Source documentaire : une 1^{ère} recherche documentaire a permis d'apprécier la quantité de publications disponibles sur le sujet, à partir de laquelle la sélection des publications pour documenter les questions envisagées sera réalisée. Une analyse de la qualité méthodologique des

publications n'a pas été réalisée à ce stade. La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées en annexe

Dans le cadre de cette 1^{ère} recherche documentaire (janvier 2003 à février 2014, suivi jusqu'à juin 2014), 893 références ont été identifiées, 262 analysées.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la banque de données en santé publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie.

Groupe d'appui méthodologique : il est prévu de constituer un groupe d'appui méthodologique réunissant un pneumologue, un radiologue, deux à trois spécialistes en méthodologie des essais de dépistage et en santé publique pour l'élaboration du rapport;

Groupe de lecture : il est prévu un groupe de lecture à distance constitué de pneumologues, de radiologues, médecins généralistes, chirurgiens thoraciques, anatomopathologistes, spécialistes en santé publique, représentants de patients (usagers), de représentants d'institutions publiques concernées (DGS, INCa, InVS, INPES, IRSN, MILDT,...),

► **Calendrier prévisionnel de réalisation** : il prévoit de réunir un groupe d'appui méthodologique, une lecture externe du rapport final, un examen par la CEESP et une validation par le Collège de la HAS.

- Groupe d'appui méthodologique : décembre 2014- avril 2015
- Rapport au groupe de lecture : avril – mai 2015
- Examen et avis de la CEESP : juillet -septembre 2015
- Examen et validation par le Collège de la HAS : septembre -octobre 2015

Bibliographies

1. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32(4):605-44.
2. Locher C, Debievre D, Leveiller G, Le Tinier JY, Bernier C, Blanchon F, *et al.* Le cancer bronchopulmonaire en France : quels changements en 10 ans. *Lettre Pneumol* 2013;16(5):189-93.
3. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Cancer et environnement. Expertise collective. Paris: INSERM; 2008.
4. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Paris: Wiley-Blackwell; 2009.
5. Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancers broncho-pulmonaires. Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1652171/fr/guide-parcours-de-soins-cancers-broncho-
6. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009;136(1):260-71.
7. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2011. Warning about the dangers of tobacco. Genève: WHO; 2011.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf?ua=1
8. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377(9760):139-46.
9. American College of Chest Physicians, Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e1S-29S.
10. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, *et al.* Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91(6):876-87.
11. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007;36(5):1048-59.
12. Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smith R, Steenland K, Kreuzer M, *et al.* Lung cancer risk and workplace exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Public Health* 2007;97(3):545-51.
13. Hill C, Jouglu E, Beck F. Le point sur l'épidémie de cancer du poumon dû au tabagisme. *BEH* 2010(19-20):210-3.
14. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, *et al.* A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1033-4.
15. International Agency for Research on Cancer. Pharmaceuticals. Volume 100 A. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Genève: WHO; 2012.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100A/mono100A.pdf>
16. Hill C. Mortalité attribuable au tabac. *Actual Santé Publique* 2012(81):16-20.
17. Couraud S, Wislez M. Cancers broncho-pulmonaires des non-fumeurs. *Rev Mal Respir Actual* 2013;5(5):482-9.
18. Catelinois O, Rogel A, Laurier D, Billon S, Hémon D, Verger P, *et al.* Évaluation de l'impact sanitaire de l'exposition domestique au radon en France. *BEH* 2007(18-19):155-8.
19. International Institute for Applied Systems Analysis, Amann M, Bertok I, Cofala J, Gyarmas F, Heyes C, *et al.* Baseline scenarios for the Clean Air for Europe (CAFE) programme. Laxenburg: IIAS; 2005.
20. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Guignard R, Beck F, Richard JB, Peretti-Watel P. Le tabagisme en France. Analyse de l'enquête Baromètre santé 2010. Saint-Denis: INPES; 2013.
21. Institut national du cancer, Vongmany N. Les cancers en France Boulogne-Billancourt: INCA; 2013.
22. Réseau Francim, Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer, Grosclaude P, Remontet L, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice; Boulogne Billancourt : INVS; INCA; 2013.
http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8758
23. Haute Autorité de Santé. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Méthode recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/argumentaire_scientifique-arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf
24. Bonardel G, Lahutte M, Metivier D, Soret M, Gontier E, Teriitehau C. Imageries médicales radiologiques et nucléaires en oncologie thoracique : bases fondamentale. *Rev Mal Respir Actual* 2013;5(5):331-8.
25. Girard N, Gounand V, Mennecier B, Greillier L, Cortot AB, Couraud S, *et al.* Le dépistage individuel du cancer broncho-pulmonaire en pratique. Perspectives sur les

propositions du groupe de travail pluridisciplinaire de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société d'imagerie thoracique et du Groupe d'oncologie de langue française *Rev Mal Respir* 2014;31(1):91-103.

26. Agency for Healthcare Research and Quality, Humphrey L, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, *et al.* Screening for lung cancer: systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation Rockville : Agency for Healthcare Research and Quality ; 2013.

<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf13/lungcan/lungcanes103.pdf>

27. Institut national du cancer. Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées. Boulogne-Billancourt: INCA; 2010.

http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/12501-programme-inca-pour-la-detection-prospective-des-biomarqueurs-emergents-

28. Zalcman G, Reviron-Rabec L, Brosseau S, Levallet G, Bergot E. Le dépistage du futur du cancer bronchopulmonaire : perspectives et mythes. *Rev Mal Respir Actual* 2013;5(5):572-80.

29. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, *et al.* Screening for lung cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 6:CD001991.

30. Field JK, Oudkerk M, Pedersen JH, Duffy SW. Prospects for population screening and diagnosis of lung cancer. *Lancet* 2013;382(9893):732-41.

31. Field JK, Hansell DM, Duffy SW, Baldwin DR. CT screening for lung cancer: countdown to implementation. *Lancet Oncol* 2013;14(13):e591-600.

32. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Menecier B, Girard N, *et al.* From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the French intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol* 2013;24(3):586-97.

33. Vansteenkiste J, Crino L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, *et al.* 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: early stage non-small cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014.

34. Frauenfelder T, Puhan MA, Lazor R, von Garnier C, Bremerich J, Niemann T, *et al.* Early detection of lung cancer: a statement from an expert panel of the Swiss university hospitals on lung cancer screening. *Respiration* 2014;87(3):254-64.

35. American Association for Thoracic Surgery, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, *et al.* Development of the American Association for Thoracic Surgery guidelines for low-dose computed tomography scans to screen for lung cancer in North America: recommendations *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(1):25-32.

36. American Lung Association. Providing guidance on lung cancer screening. To patients and physicians. Chicago: ALA; 2012.

<http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancer-screening-guidelines/lung-cancer-screening.pdf>

37. American Cancer Society, Wender R, Fontham ET, Barrera E, Colditz GA, Church TR, *et al.* American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013;63(2):107-17.

38. American College of Chest Physicians, Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e78S-92S.

39. National Comprehensive Cancer Network. Lung cancer screening. NCCN guidelines version 1.2014. Fort Washington: NCCN; 2014.

40. U.S. Preventive Services Task Force, Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160(5):330-8.

41. Roberts H, Walker-Dilks C, Sivjee K, Ung Y, Yasufuku K, Hey A, *et al.* Screening high-risk populations for lung cancer: guideline recommendations. *J Thorac Oncol* 2013;8(10):1232-7.

42. Screening and early detection. Dans: South Australian lung cancer pathway. Optimising outcomes for all South Australians diagnosed with lung cancer. Adelaide: Department of Health and Ageing Government of South Australia; 2013. p. 37-40.

<http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/c5b8fb804178874996ecff67a94f09f9/Lung+Cancer+Pathway+FINAL.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=c5b8fb804178874996ecff67a94f09f9>

43. Blanchon T, Brechot JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarie E, Milleron B, *et al.* Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007;58(1):50-8.

44. Couraud S, Girard N, Erpeldinger S, Gueyffier F, Devouassoux G, Llorca G, *et al.* Physicians' knowledge and practice of lung cancer screening: a cross-sectional survey comparing general practitioners, thoracic oncologists, and pulmonologists in France. *Clin Lung Cancer* 2013;14(5):574-80.

Participants

Ce document a été réalisé par Agnès Dessaigne chef de projet au Service évaluation économique et santé publique, sous la responsabilité d’Olivier Scemama, adjoint au chef de service et de Catherine Rumeau-Pichon, chef du Service évaluation économique et santé publique,

La recherche documentaire a été effectuée par Sophie Despeyroux, documentaliste, en collaboration avec Renée Cardoso, assistante-documentaliste, sous la responsabilité de Christine Devaud, adjointe au chef de service et de Frédérique Pagès, chef de service.

L’organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Sabrina Missour, assistante au Service évaluation économique et santé publique

Annexe 1. Réunion de cadrage

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

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

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

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

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

Dr Milleron (pneumologue)

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

Pr Zalzman (pneumologue)

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

Pr Ferreti (radiologue)

- Depuis l'étude Depiscan dans les années 2000, la technologie apparaît plus mature.

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

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

Position de l'INCa (Jérôme Viguier)

- Beaucoup de questions se posent sur ce dépistage
- Qu'en est-il des aspects médico-économiques ? de la fréquence de répétition des examens d'imagerie ? de la suite à donner une fois le 1^{er} scanner réalisé ?
- La stratégie de dépistage est-elle bien définie ? Est-ce qu'il faut faire 3 scanners annuels et arrêter ? Les algorithmes de dépistage sont-ils consensuels ?
- Est-ce que l'on doit en faire une réserve d'actes ?
- Faut-il envisager l'association à d'autres examens afin d'améliorer la spécificité ?
- Est-ce que tous les praticiens concernés maîtrisent tous les aspects sémiologiques ? Est-ce qu'il y a un pré requis pour réaliser l'imagerie ?
- Quelles sont les filières de prise en charge ? Quelle préconisation en termes de quota d'actes de chirurgie thoracique, de dispositifs d'autorisation d'activité ?
- N'y-a-t-il pas des situations de perte de chance dans certains endroits du territoire ?
- Quel niveau d'organisation faut-il envisager ?
- Quel est le niveau de sur-diagnostic ? Quel est le niveau de la dose de radiation délivrée ?
- Quel est le ciblage le plus efficace de la population ?
- Quelles sont les études de recherche à envisager ? Quelles études pilotes régionales ?

Il est par ailleurs précisé qu'un appel à projets sur les cancers liés au tabac est actuellement en cours à l'INCa. Dans ce cadre, un groupe de travail s'intéresse aux études à financer dans le domaine du dépistage du CBP.

Les points suivants ont également été abordés :

Cancers broncho pulmonaires

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

Scanographie thoracique à faible dose non injecté

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

Dépistage des CBP par scanner thoracique faible dose

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

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

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

Autres points évoqués

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

Annexe 2. Recherche documentaire

1 –Base de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le *tableau 1* présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

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

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Prise en charge et dépistage du cancer du poumon			
Recommandations		01/2008 – 02/2014	138
Etape 1	Lung Neoplasms!/de OR (lung neoplasm* OR pulmonary neoplasm* OR bronchopulmonary neoplasm* OR broncho-pulmonary neoplasm* OR bronchial neoplasm* OR lung cancer* OR pulmonary cancer* OR bronchopulmonary cancer* OR broncho-pulmonary cancer* OR bronchial cancer* OR lung carcinoma* OR pulmonary carcinoma* OR bronchopulmonary carcinoma* OR broncho-pulmonary carcinoma* OR bronchial carcinoma* OR bronchogenic carcinoma* OR lung blastoma* OR pulmonary blastoma* OR bronchopulmonary blastoma* OR broncho-pulmonary blastoma* OR bronchial blastoma* OR lung tumor* OR pulmonary tumor* OR bronchopulmonary tumor* OR broncho-pulmonary tumor* OR bronchial tumor*)/ti,ab		
ET			
Etape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR Health Planning Guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt		
Dépistage du cancer du poumon			
Méta-analyses, revues systématiques		01/2003 – 03/2014	63
Etape 1			
ET			
Etape 3	(Mass Screening OR Early Detection of Cancer)/de OR screen*/ti,ab OR (test OR tests OR testing OR detection*)/ti		
ET			
Etape 4	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/ta		
Essais contrôlés randomisés		01/2003 – 03/2014	238
Etape 1 ET Etape 3			
ET			
Etape 5	(random*/ti OR (randomly OR randomized OR placebo)/ti,ab OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR (randomized controlled trial OR controlled clinical trial)/pt		
Dépistage du cancer du poumon par tomographie			
Etudes de cohortes		01/2003 – 03/2014	284
Etape 1 ET Etape 3			
ET			
Etape 6	(Tomography, X-Ray Computed OR Radiography, Thoracic)/de OR (X-ray* OR computed tomography* OR computerized tomography* OR computer assisted tomography* OR CT screen* OR radiograph* OR bronchograph*)/ti,ab		
ET			
Etape 7	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Epidemiologic Studies OR Retrospective Studies)/de		
Acceptabilité du dépistage du cancer du poumon			
Tous types d'études		01/2003 – 03/2014	88
Etape 1 ET Etape 3			
ET			
Etape 8	(Attitude to Health OR Public Opinion OR Mass Screening/psychology OR Patient Acceptance of Health Care OR Anxiety)/de OR (acceptability* OR acceptance* OR compliance* OR adherence* OR participation* OR refusal OR cooperation OR satisfaction* OR psychological OR attitude*		

OR opinion*)/ti		
Données épidémiologiques sur le cancer du poumon		
Reuves	01/2008 – 02/2014	29
Etape 1		
ET		
Etape 9	(Mortality OR Morbidity OR Prevalence OR Incidence/de OR epidemiology/subheading OR (mortality OR morbidity OR prevalence OR incidence OR epidemiolog*)/ti,ab)	
ET		
Etape 10	review*/ti OR review/pt	
Données épidémiologiques sur le cancer du poumon en France		
Tous types d'études	01/2008 – 02/2014	38
Etape 1 ET Etape 9		
ET		
Etape 11	France/de OR France/ad OR (french OR france)/ti,ab	
Données épidémiologiques sur le cancer du poumon en France en fonction de l'âge ou du stade de la maladie		
Tous types d'études	01/2008 – 02/2014	4
Etape 1 ET Etape 9 ET Etape 11		
ET		
Etape 12	(Neoplasm Staging Age Factors)/de OR (neoplasm staging OR cancer staging OR tumor staging)/ti,ab OR (staging OR staged OR age/ti)	

de : descripteur ; ti : titre ; ab : abstract ; ta : journal title

Tableau 2 : Stratégie de recherche dans la base de données Pascal:

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Epidémiologie du cancer du poumon		
Tous types d'études	01/2008 – 02/2014	49
Etape 1	Cancer du poumon/de OR (cancer* poumon* OR cancer* pulmonaire* OR cancer* bronchopulmonaire* OR cancer* bronchogénique* OR carcinom* poumon* OR carcinom* pulmonaire* OR carcinom* bronchopulmonaire* OR tumeur* poumon* OR tumeur* pulmonaire* OR tumeur* bronchopulmonaire* OR lung cancer* OR lung neoplasm* OR lung carcinoma* OR pulmonary cancer* OR pulmonary neoplasm* OR pulmonary carcinoma* OR bronchial neoplasm* OR bronchial cancer* OR bronchial carcinoma* OR bronchogenic carcinoma*)/ti,ab	
ET		
Etape 2	(Prevalence OR Incidence OR Mortality OR Morbidity)/de OR (prevalence OR mortalit* OR morbidity* OR incidence OR epidemiol*)/ti,ab	
ET		
Etape 3	France/de OR (french OR francais* OR france)/ti,ab	

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

2 – Sites consultés

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
- Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux – ANAP
- Base CODECS
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMéF
- Collège des Economistes de la Santé
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français – CNGOF
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – DREES
- Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD
- Expertise collective INSERM
- Haut conseil de la santé publique – HCSP
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé – INPES
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé – IRDES
- Institut national du cancer - INCA
- Institut de veille sanitaire – InVS
- Ministère des Affaires sociales et de la Santé
- Société française de médecine générale – SFMG
- Société de Pneumologie de Langue Française – SPLF

- Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
- Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR
- Alberta Medical Association
- American Cancer Society
- American College of Physicians – ACP
- American Society of Clinical Oncology – ASCO
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS
- Blue Cross Blue Shield Association – BCBS - Technology Evaluation Center
- BMJ Clinical Evidence
- British Columbia Cancer Agency
- British Thoracic Society
- California Technology Assessment Forum – CTAF
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
- Cancer Care Ontario
- Cancer Research UK
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- Centre for Clinical Effectiveness – CCE
- Centre for Reviews and Dissemination databases
- Clinical Practice Guidelines Portal
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA
- Conseil Supérieur de la Santé (Belgique)
- Department of Health (United Kingdom)
- Economics Search Engine
- European Lung Cancer Working Party
- European Society for Medical Oncology
- Euroscan
- Globocan
- Guideline Advisory Committee – GAC
- Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
- Guidelines International Network – GIN
- Health and Safety Executive Horizon Scanning
- Health Economics Resource Centre - University of York
- Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
- Horizon Scanning
- IDEAS Economics and Finance Research
- Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal
- Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
- Institute for Health Economics Alberta – IHE
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002) – HTAC
- National Cancer Institute
- National Comprehensive Cancer Network
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Guideline Clearinghouse – NGC
- National Health and Medical Research Council – NHMRC
- National Health Services – NHS
- National Health Services Cancer Screening Programmes
- National Health Services Evidence
- National Health Services Economic Evaluation Database
- National Health Services Scotland
- National Horizon Scanning Centre – NHSC
- National Institutes of Health – NIH
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE - Costing tools
- New Zealand Guidelines Group – NZGG
- New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA
- Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
- Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines
- Royal College of Pathologists in Australasia
- Royal College of Radiologists - Coin Guidelines
- Santé Canada
- Santé Canada - Lung Cancer
- Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Social Care Institute
- Standards and Guidelines Evidence Directory – SAGE Directory
- State of the art Oncology in Europe
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
- Thrombosis Canada
- Tripdatabase
- U.S. Preventive Services Task Force
- Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :
www.has-sante.fr