



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RAPPORT

Dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection : Actualisation de l'avis de 2016

Rapport d'orientation

Validé par le Collège le 2 décembre 2021

Table des figures

Figure 1 Les enjeux d'un rogramme de dépistage OMS, 2020 (25).....	95
--	----

Table des tableaux

Tableau 1 Liste des revues systématiques incluant ou non une méta-analyse présélectionnées sur leur bonne qualité méthodologique (classement par pays et année de publication)	28
Tableau 2 Méta-analyses de bonne qualité méthodologique retenues pour l'analyse	31
Tableau 3 Critères d'évaluation analysé dans les méta-analyses retenues comparant le dépistage par TDMfd à l'absence de dépistage.....	33
Tableau 4 Méthode d'élaboration de la revue systématique de l'INESSS : sources d'information, période et type de recherche documentaire, langue des publications, liste des références	34
Tableau 5 Classification par niveau de risque de biais des essais randomisés faite par les auteurs des méta-analyses retenues	36
Tableau 6 Résultats des revues systématiques intégrant ou non une méta-analyse.....	39
Tableau 7 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la mortalité spécifique en comparaison à l'absence de dépistage	41
Tableau 8 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la mortalité toutes causes en comparaison à l'absence de dépistage	42
Tableau 9 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur le nombre de cancers de stade I-II* identifiés en comparaison à l'absence de dépistage	43
Tableau 10 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur le nombre de cancers de stade IV* identifiés en comparaison à l'absence de dépistage	43
Tableau 11 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur le surdiagnostics en comparaison à l'absence de dépistage	45
Tableau 12 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur l'identification des CBP opérables et résécables en comparaison à l'absence de dépistage	46
Tableau 13 Synthèse des résultats des méta-analyses par critère d'évaluation.....	47
Tableau 14 Liste des recommandations internationales retenues	52
Tableau 15 Méthode d'élaboration et objectifs des recommandations internationales retenues	54
Tableau 16 Population d'évaluation, dimensions et questions d'évaluation traitées dans les recommandations ou avis internationales retenues.....	55
Tableau 17 Conclusions et préconisations des auteurs des recommandations et avis sélectionnés.....	58
Tableau 18 Objectifs du dépistage du CPB par TDMfd (efficacité, performance, limitation des risques).....	73
Tableau 19 Stratégie de recherche documentaire.....	86
Tableau 20 Grille de sélection des recommandations	88
Tableau 21 Grille de sélection des méta-analyses	89

Tableau 22 Grille de sélection des revues systématiques	91
Tableau 23 Items de la grille R-AMSTAR-2.....	93
Tableau 24 Critères de mise en œuvre d'un programme de dépistage selon l'OMS	96
Tableau 25 Évaluation méthodologique des revues systématiques, intégrant ou non une méta-analyse, à partir de la grille R-AMSTAR 2 Shea, 2017 (7).....	97
Tableau 26 Liste des revues systématiques incluant ou non une méta-analyse exclues et motif d'exclusion (classement par pays et date de publication).....	99
Tableau 27 Revues systématiques retenues intégrant une méta-analyse : sources d'information, période et type de recherche documentaire, langues de publications, type de recherche documentaire (classement alphabétique)	103
Tableau 28 Revues systématiques retenues intégrant une méta-analyse : critères d'inclusion et d'exclusion des études, résolution des désaccords sur la sélection des études, biais de sélection, nombre de références exclues (classement alphabétique des méta-analyses)	103
Tableau 29 Revues systématiques retenues intégrant une méta-analyse : population, statut tabagique, interventions comparées, critères de jugement (classement alphabétique des méta-analyses)	104
Tableau 30 Caractéristiques des essais randomisés inclus dans les méta-analyses retenues (classement alphabétique)*	106
Tableau 31 Descriptif des populations des essais randomisés inclus dans les méta-analyses retenues (classement alphabétique)*	107
Tableau 32 Principaux résultats des essais randomisés rapportés dans les revues systématiques avec ou sans méta-analyses associée et comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage.....	108
Tableau 33 Risque de biais des essais randomisés rapportés par les auteurs des méta-analyses retenues et comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage	109
Tableau 34 Publications, dont les données des essais randomisés sont issues, inclus dans les méta-analyses retenues, comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage (classement alphabétique par essai et publications afférentes).....	111
Tableau 35 Composantes des études publiées issues des essais randomisés inclus dans les méta-analyses retenues et comparant le dépistage par TDMfd à l'absence de dépistage (classement alphabétique par essai et publications afférentes).....	114
Tableau 36 Définition d'une lésion radiographique suspecte ou indéterminée rapportée dans les publications issues des essais randomisés inclus dans les méta-analyses (classement alphabétique par essai et publications afférentes).....	116
Tableau 37 Recommandations internationales non retenues car de mauvaise qualité méthodologique	119
Tableau 38 Recommandations ou avis non retenus car elles ne traitent pas explicitement du dépistage du CBP par TDMfd et de sa performance clinique	120
Tableau 39 Qualité méthodologique des recommandations internationales retenues	122

Descriptif de la publication

Titre	Dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection : Actualisation de l'avis de 2016 Rapport d'orientation
Méthode de travail	Recommandation en santé publique
Objectif(s)	L'actualisation porte sur la littérature de bonne qualité méthodologique disponible sur le dépistage du CBP en France et à l'international, notamment en ce qui concerne la performance technique et l'efficacité clinique, du scanner thoracique faible dose sans injection (ou TDMfd) dans le dépistage du cancer broncho-pulmonaire (CBP) : méta-analyses, revue systématique de la littérature, recommandations et avis d'Agence d'évaluation en santé publique et des sociétés savantes.
Cibles concernées	Institutionnels : DGS, Assurance maladie Professionnel(s) concerné(s) : tous les professionnels de santé impliqués dans le dépistage du cancer du poumon (radiologues, pneumologues, chirurgiens thoraciques, oncologues, médecins généralistes, professionnels des centres régionaux de coordination des dépistages des cancers). Patients ou usagers concernés : Personnes potentiellement éligibles au dépistage du cancer du poumon (présentant un risque élevé).
Demandeur	Auto-saisine
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé, Service de l'Evaluation en Santé Publique et de l'Evaluation des Vaccins (SESPEV)
Pilotage du projet	Coordination HAS : Annick Cohen-Akenine et Roselyne Delaveyne (cheffes de projet SESPEV) sous la direction d'Anne Doussin (adjointe au chef de service SESPEV) et de Michèle Morin-Surroca (cheffe de service), HAS Saint-Denis Secrétariat : Sabrina Missouri
Recherche documentaire	Emmanuelle Blondet, documentaliste et Yasmine Lombry, Sylvie Lascols, Maud Lefevre assistantes documentalistes, sous la direction de Frédérique Pagès, responsable du service documentation. 1er janvier 2016 à septembre 2021
Auteurs	Annick Cohen-Akenine et Roselyne Delaveyne (cheffes de projets)
Conflits d'intérêts	Aucun NA (pas de groupe de travail ou de lecture)
Validation	Version du 2 décembre 2021
Actualisation	Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France. Point de situation sur les données disponibles. Analyse critique des études contrôlées randomisées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
Autres formats	Synthèse : Téléchargeable gratuitement sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2021 – ISBN :

Sommaire

Résumé	8
1. Objectifs et méthode de l'évaluation	11
1.1. Historique de la saisine et du déroulé du projet	11
1.2. Objectifs de l'évaluation	11
1.3. Champs exclus de l'actualisation	12
1.4. Cibles du rapport	12
1.5. Modalités d'élaboration du rapport d'actualisation	12
1.5.1. Définition du périmètre de l'analyse critique et sélection de la littérature	12
1.5.1.1. Périmètre de l'analyse	12
1.5.1.2. Type de littérature sélectionnée	13
1.5.1.3. Stratégie d'actualisation de la littérature	13
1.5.2. Lecture critique des publications	13
1.6. Équipe ayant participé à l'élaboration du rapport	14
2. Contexte	15
2.1. Physiopathologie du CBP, facteurs de risque, stratégie diagnostique en cours en 2021	15
2.1.1. Les différents types de CBP	15
2.1.2. Les facteurs de risque du CBP	15
2.1.3. Les circonstances de découvertes du CBP	16
2.1.4. Les examens diagnostiques du CBP	16
2.2. Épidémiologie du CBP en France et histoire de la maladie	17
2.2.1. Incidence et prévalence du CBP	17
2.2.2. Prise en charge thérapeutique et suivi post-traitement	18
2.2.3. Mortalité liée au CBP	18
2.2.4. Survie à 5 ans du CBP	18
2.3. Rappel sur le principe et l'intérêt du dépistage du CBP	19
2.4. Enjeux du dépistage du CBP	21
2.4.1. Enjeux de santé publique	21
2.4.2. Enjeux de qualité et de sécurité	21
2.4.3. Enjeux éthiques et sociaux	22
2.4.4. Enjeux économiques	22
2.4.5. Enjeux organisationnels et sur les pratiques professionnels	22
2.5. Le scanner thoracique faible dose sans injection comme outil de dépistage du CBP	22
2.5.1. Principe général de la TDMfd	22
2.5.2. Descriptif technique de la TDMfd	23
2.5.3. Règlementation	24

2.5.4. Marché français des TDMfd	25
3. Revue critique de la littérature	27
3.1. Revues systématiques et méta-analyses sur la performance du dépistage du CBP par TDMfd	27
3.1.1. Revues systématiques intégrant ou non une méta-analyse identifiées par la recherche documentaire	27
3.1.1.1. Sélection sur la qualité méthodologique	27
3.1.1.2. Sélection sur la comparaison du dépistage par TDMfd à l'absence de dépistage	29
3.1.1.1. Sélection sur des critères d'exclusion complémentaires	29
3.1.1.1. Méta-analyses retenues	30
3.1.2. Descriptif méthodologique des revues systématiques retenues intégrant ou non une méta-analyse	32
3.1.2.1. Revues systématiques intégrant une méta-analyse	32
3.1.2.1. Revue systématique n'intégrant pas de méta-analyse	33
3.1.2.2. Essais randomisés inclus dans les méta-analyses retenues	34
3.1.2.3. Biais et limites des essais inclus dans les méta-analyses retenues	35
3.1.3. Résultats des revues systématiques intégrant ou non une méta-analyse	37
3.1.3.1. Synthèse des résultats sur l'évaluation des données non intégrées dans une méta-analyse	37
3.1.3.2. Résultats des méta-analyses retenues, comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage, présentés par critère d'évaluation	40
3.1.3.3. Conclusion et limites des méta-analyses sur la performance du dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage	47
3.2. Recommandations/avis professionnels internationaux	49
3.2.1. Situation nationale et internationale du dépistage du CBP	49
3.2.2. Recommandations/avis identifiés par la recherche documentaire	51
3.2.3. Méthode d'élaboration des recommandations/avis retenus	52
3.2.4. Préconisations des recommandations et avis retenus	56
3.2.5. Limites et portée des résultats des recommandations/avis retenus	61
4. Discussion et conclusion	64
4.1. Ce que la littérature permet de conclure sur le dépistage du CPB par TDMfd	64
4.2. Limites des résultats de la littérature	66
4.3. Mise en perspective des données de la littérature avec les attentes en termes d'efficacité, de qualité et de sécurité d'un programme national de dépistage organisé du CBP	68
4.3.1. Efficacité clinique du dépistage	69
4.3.2. Performance du dépistage	70
4.3.3. Effets délétères du dépistage	71
4.3.4. Niveau de certitude des conclusions fondées sur les données de l'actualisation de la littérature	72

4.4. Critères de validation de la mise en place d'un programme national de dépistage organisé	74
4.5. Conclusion	80
Table des annexes	82
Références bibliographiques	124
Abréviations et acronymes	132

Résumé

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2016 une revue critique de la littérature (1) sur l'évaluation de la pertinence du dépistage du cancer bronchopulmonaire (CBP). Ce rapport concluait que les conditions de mise en œuvre du dépistage (performance, qualité, efficacité, sécurité) du CBP par scanner thoracique faible dose sans injection (ou tomographie par ordinateur ou TDMfd)¹, chez des personnes fortement exposées au tabac ou l'ayant été, n'était pas recommandé en France. Depuis ce rapport, de nouvelles publications amènent à s'interroger de nouveau sur la pertinence d'un programme de dépistage du CBP par TDMfd ; ce dépistage du CBP ayant pour objet de réduire la mortalité liée à ce cancer par un diagnostic précoce qui permettra la mise en œuvre d'un traitement moins lourd et plus efficace.

La HAS a donc inscrit dans son programme de travail 2020 **"l'Opportunité de la mise en place du dépistage du cancer du poumon par TDMfd"**, afin d'actualiser la revue critique de la littérature sur le dépistage du CBP en France et à l'international en termes de performance technique et d'efficacité clinique du TDMfd dans le dépistage du CBP. Cette actualisation étant fondée sur l'analyse des publications synthétiques de bonne qualité méthodologique (c'est-à-dire analyse critique des revues systématiques avec ou sans méta-analyse associée² et des recommandations internationales) publiées entre 2016 et 2021).

Le cancer du poumon est classé parmi les cancers de mauvais pronostic (taux de survie nette standardisée à 5 ans de 20 %), car il est le plus souvent diagnostiqué à un stade tardif (diagnostic de cancers de stade IV avec extension métastatique dans 40 % à 55 % des cas). Ce cancer représente un lourd fardeau³ sur le plan de la sévérité (1ère cause de décès par cancer avec 33 100 décès annuels) et de la fréquence (3ème rang des cancers incidents avec 46 300 nouveaux cas annuels).

En France, aucun programme de dépistage organisé n'a été mis en place⁴. A l'étranger en 2021 seuls les États-Unis (dépistage ciblé par TDMfd mis en place avec un taux de participation estimé à 15 %), la Chine (dépistage ciblé par TDMfd en cours de mise en œuvre) et la Corée du Sud (incitation au dépistage avec une prise en charge financière) proposent des programmes de dépistage organisé.

Les recommandations de mise en œuvre d'un programme de dépistage du CPB par TDMfd en France et à l'étranger sont controversées : l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique, la société de pneumologie de langue française et la société d'imagerie thoracique sont en faveur de la mise en œuvre d'un programme de dépistage du CBP, tandis que l'Académie de médecine a pris position en défaveur d'un dépistage organisé (avis d'experts publié en 2021, ne reposant pas sur une revue rigoureuse systématique de la littérature) ; la majorité des institutions et sociétés savantes ayant évalué la performance du dépistage du CBP par TDMfd de façon rigoureuse :

- ne préconise pas la mise en œuvre à grande échelle du dépistage du CBP par TDMfd en l'état des connaissances en 2021 ;
- estime que la balance bénéfices-risques est dépendante du système de soin, du contexte organisationnel et social du pays, ce qui ne permet pas de garantir la capacité de

¹ La tomographie par ordinateur (TDM) est un examen médical non invasif qui utilise un équipement spécialisé à rayons X pour produire des images transversales du corps.

² Aucune analyse critique d'études individuelles n'a été effectuée en complément.

³ 80 000 personnes prises en charges pour un cancer de poumon actif et 44 700 pour cancer du poumon sous surveillance.

⁴ Seulement 4 % à 5 % des CBP sont identifiés par dépistage opportuniste avant le moindre signe d'alerte (hormis un tabagisme), et en 2020, seules 15 % à 25 % des tumeurs identifiées étaient opérables au moment de leur découverte ((2)).

reproduire en vie réelle les bénéfices et la réduction de la mortalité spécifique observés dans les études ;

- souligne l'hétérogénéité de la performance et de l'efficacité de la procédure rendant difficile la comparaison des études entre elles.

En conclusion, les auteurs des recommandations internationales (hormis les États-Unis et la Chine) sont en faveur d'un dépistage du CBP uniquement sous réserve de la mise en œuvre, au préalable, d'essais cliniques de grande envergure en vie réelle, pour affiner les modalités de dépistage (car absence de consensus sur les modalités de dépistage) et évaluer sa faisabilité.

L'analyse critique des méta-analyses et des revues systématiques, comparant la performance et l'efficacité du dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage, montre les résultats suivants :

- en termes d'efficacité clinique : une diminution de la mortalité spécifique, l'absence d'impact sur la mortalité toutes causes (ce critère manque de pertinence étant donné l'interférence des comorbidités liées au tabac et de l'âge qui augmentent la mortalité) et une diminution du taux de cancers détectés à un stade avancé ;
- en termes de performance : les critères de performance intrinsèque (sensibilité, spécificité) et extrinsèque (VPP) ne sont pas documentés dans des publications synthétiques ;
- en termes de limitation des effets délétères du dépistage : les résultats suggèrent un niveau élevé de faux positifs, des conséquences en nombre modéré liées aux examens complémentaires et une augmentation du surdiagnostique.

Les auteurs de ces publications soulignent la grande hétérogénéité de méthodologie des principaux essais cliniques randomisés publiés sur le dépistage du CBP sélectionnés dans leurs analyses (en termes de protocoles d'étude, de populations incluses [âge, définition du risque élevé de CBP], de procédures de dépistage comparées, de stratégies d'imagerie retenues, de protocoles de dépistage et d'examens diagnostiques, de traitements et de suivi). Ceci rend difficile la comparaison et la transposition des résultats de ces essais au système de soins français.

L'actualisation de la revue de la littérature (méta-analyses et revues systématiques publiées entre 2016 et 2021), confirme les résultats rapportés en 2016, à savoir que le dépistage du CBP par TDMfd diminue la mortalité spécifique, et entraîne aussi une diminution du taux de cancers détectés à un stade avancé avec un niveau de preuve élevé, ce qui est en faveur d'une pertinence d'un dépistage du CBP par TDMfd.

L'absence de limitation démontrée des effets délétères du dépistage et l'absence de données sur la performance intrinsèque et extrinsèque de la TDMfd sont à documenter avant la mise en place effective d'un programme national de dépistage organisé du CBP.

Pour permettre une évaluation complète de la pertinence de la mise en place d'un dépistage à l'échelle d'une population, d'autres éléments sont à considérer : définition des critères d'éligibilité de la population cible (notamment, au regard de l'exposition à un risque élevé de CBP), acceptation de la population cible vis-à-vis du dépistage, impact psychologique de ce dépistage, conséquences de l'exposition répétée aux rayons X, classification des nodules pulmonaires et suivi, avantages et inconvénients (organisationnels et éthiques) de la mise en œuvre d'un dépistage en routine en France, efficacité du dépistage. Ces éléments n'ont pas fait l'objet d'évaluation dans ce rapport, l'analyse critique de la littérature ayant été circonscrite à la performance et à l'efficacité de ce dépistage.

Dans un objectif de ne pas retarder l'accès des patients à un dépistage du CBP, des expérimentations françaises d'envergure sont nécessaires (comme celles de l'INCa qui coordonne des expérimentations en cours de développement). D'une part pour évaluer la performance intrinsèque et extrinsèque d'un dépistage du CBP par TDMfd appliqué à une population française, d'autre part de définir les modalités de dépistage les plus adaptées au système français (dépistage opportuniste ou organisé, fréquence et durée des cycles) et les populations cibles (catégories d'âge, exposition tabagique, autres facteurs de risque).

Différentes modalités de dépistage devront être testées en vie réelle sur une période suffisamment longue pour appréhender l'impact du rang du dépistage sur l'efficacité et les effets délétères et ainsi garantir des résultats reproductibles de façon pérenne sur la morbi-mortalité. Ces études permettront de disposer de données selon différents scénarios de dépistage (ciblé, opportuniste ou organisé) et ainsi identifier la stratégie la plus l'efficace, les éventuels problèmes organisationnels (faisabilité et impact sur les pratiques professionnelles) et éthiques.

L'INCa et la HAS poursuivront leur travail commun pour pouvoir répondre aux besoins et questionnements de la population et des professionnels de santé sur la pertinence du dépistage du cancer de poumon par scanner thoracique à faible dose, en particulier en ciblant les expérimentations à même de répondre aux questions encore en suspens.

La HAS estime que l'état des connaissances est encore incomplet et insuffisamment robuste pour la mise en place d'un dépistage organisé du CBP en France. Cependant, les données montrant une diminution de la mortalité spécifique autorisent l'engagement d'un programme pilote visant à documenter : les modalités de dépistage, la performance/efficacité et l'efficace, les contraintes organisationnelles et les dimensions éthiques et sociales, ceci en testant plusieurs scénarios possibles et sur plusieurs rangs de dépistage.

1. Objectifs et méthode de l'évaluation

1.1. Historique de la saisine et du déroulé du projet

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2016 un rapport (1) sur l'évaluation de la pertinence du dépistage du cancer bronchopulmonaire (CBP) en France, où elle concluait que les conditions de mise en œuvre du dépistage (efficacité, qualité, efficacité, sécurité) du cancer broncho-pulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection, chez des personnes fortement exposées au tabac ou l'ayant été, n'étaient pas réunies pour justifier sa mise en place. Une synthèse de ce rapport de 2016 est présentée en Annexe 1.

Depuis ce rapport, sur ces 5 dernières années, des publications d'essais cliniques amènent à s'interroger de nouveau sur la pertinence d'un programme de dépistage organisé du CBP, notamment par scanner thoracique faible dose (ou tomodensitométrie ou TDMfd).

Dans le même temps des avis internationaux, des collèges professionnels et sociétés savantes se sont prononcés en faveur ou défaveur du dépistage du cancer du poumon. Dans la continuité du 3ème plan Cancer 2014-2019⁵, l'Institut national du cancer (INCa) a défini en février 2021 dans le cadre du dernier plan stratégique décennal de lutte contre les cancers 2021-2030(3), comme priorité de santé, de développer et renforcer les programmes de dépistage des cancers de mauvais pronostic. Ainsi l'INCa a suggéré que le cancer du poumon pourrait faire l'objet d'un programme de dépistage organisé, si les données d'études démontrent une balance bénéfice/risque favorable et après avoir évalué la faisabilité d'un tel dépistage.

Au vu de ces nouvelles publications et des nombreuses questions restées en suspens sur l'efficacité, les inconvénients et les risques associés au dépistage systématique du cancer du poumon, la HAS a inscrit à son **programme de travail 2020 " l'Opportunité de la mise en place du dépistage du cancer du poumon »**.

1.2. Objectifs de l'évaluation

L'objectif de ce travail était d'actualiser l'évaluation HAS faite en 2016 en réalisant un état des connaissances issues de l'analyse critique des publications synthétiques (revues systématiques incluant ou non une méta-analyse) sur la performance et l'efficacité d'un dépistage par TDMfd dans un processus de dépistage du CBP (organisé ou opportuniste) ciblé sur la population ayant un risque élevé de CBP (notamment les populations fortement exposées au tabac).

L'actualisation porte sur les points suivants :

- synthèse des résultats de performance du TDMfd dans le dépistage du CBP issus des méta-analyses et revues systématiques ;
- synthèse des recommandations et avis internationaux sur le dépistage du CBP ;
- identification des questions restant en suspens et perspectives.

^{5 5} Ce plan a souligné que si des travaux récents ont montré l'intérêt d'un dépistage du cancer du poumon chez le fumeur par scanner faible dose, avec une réduction de la mortalité, ces résultats devaient être confirmés. De même, les modalités de réalisation, les populations cibles, la fréquence des examens et les modalités de traitement et de suivi des sujets dépistés devaient être précisées. Il a également été soulevé la nécessité de valider quelle modalité de dépistage du CBP aurait une sensibilité et une spécificité optimale à l'horizon du plan et il a été préconisé de soutenir des expérimentations en population ciblée.

1.3. Champs exclus de l'actualisation

L'analyse a été circonscrite à la performance et à l'efficacité du dépistage, les dimensions organisationnelles, éthiques, sociales et économiques n'ont pas été appréhendées dans ce rapport.

Les questions suivantes ont été considérées comme hors champ de l'évaluation :

- les personnes ayant des symptômes ou des signes cliniques évocateurs de CBP, qui doivent faire l'objet d'investigations diagnostiques immédiates ;
- le dépistage des personnes ayant un antécédent de CBP et qui font l'objet d'une surveillance spécifique ;
- l'efficacité des différents types de traitements du CPB et des protocoles thérapeutiques utilisés en pratique ;
- les nouvelles techniques de biologie moléculaire, pour l'identification des populations les plus à risque de CBP ou pour caractériser les tumeurs ;
- les problèmes d'organisation du dépistage du CBP en période de pandémie.

1.4. Cibles du rapport

Ce rapport d'orientation est destiné en premier lieu aux décideurs (Direction générale de santé, Assurance maladie). Il présente également un état des connaissances à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le dépistage du cancer du poumon ou son traitement (radiologues, pneumologues, chirurgiens thoraciques, oncologues expérimentés dans la prise en charge du cancer du poumon, médecins généralistes, professionnels des centres régionaux de coordination des dépistages des cancers).

1.5. Modalités d'élaboration du rapport d'actualisation

Deux chefs de projet de la HAS ont garanti la conformité de la méthode et assuré la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS. Aucun groupe de travail n'a été réuni, s'agissant, à ce stade d'une actualisation de la revue de la littérature sur le dépistage du CBP par scanner faible dose.

Le rapport finalisé a été présenté et discuté au cours d'une réunion de la commission évaluation économique et santé publique (CEESP) de la HAS le 12 octobre 2021. Sur proposition de cette commission, le Collège de la HAS a validé le rapport final et autorisé sa diffusion le 2 décembre 2021.

1.5.1. Définition du périmètre de l'analyse critique et sélection de la littérature

1.5.1.1. Périmètre de l'analyse

Les objectifs et le périmètre de l'analyse critique ont été définis conformément à la gille PICO ci-après :

La méthode PICO

- **P**opulation cible : personnes présentant un risque élevé de CBP (notamment la population fortement exposée au tabac)
- **I**ntervention : dépistage du CBP par TDMfd
- **C**omparateurs : absence de dépistage (stratégie française actuelle)
- **O**utcome (critères de jugement) : mortalité spécifique, mortalité toutes causes, taux de détection en fonction du stade du cancer lors de la confirmation diagnostique, détection des cancers

résécables par chirurgie⁶, faux positifs (leurs conséquences), cancers de l'intervalle, surdiagnostique, Sensibilité (Se), Spécificité (Spe), valeur prédictive positive/négative (VPP/VPN)

1.5.1.2. Type de littérature sélectionnée

La sélection de la littérature a été orientée sur les publications évaluant la performance du CBP par scanner faible dose et n'a concerné que les publications en langue française ou anglaise, de bonne qualité méthodologique, du type suivant :

- méta-analyses ;
- revues systématiques ;
- recommandations issues d'agences de santé françaises ou étrangères.

Concernant les essais randomisés publiés sur le dépistage du CBP par TDMfd, il a été décidé de ne pas faire une analyse critique exhaustive de tous les articles publiés sur chacun des essais, les méta-analyses et revues systématiques ayant intégré les résultats de ces essais dans leur analyse.

1.5.1.3. Stratégie d'actualisation de la littérature

L'évaluation proposée repose sur une revue critique de la littérature (méta-analyses, revues systématiques sans méta-analyse et recommandations et avis internationaux et nationaux) sur le champ de la performance et efficacité du dépistage du CBP. La recherche documentaire initiale a porté sur la période de janvier 2014 à juillet 2021 et a concerné l'ensemble des questions d'évaluation identifiées et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'à septembre 2021. Elle s'est limitée aux publications en langue anglaise et française. Ont été pris en compte, selon leur qualité méthodologique, les méta-analyses, les revues systématiques et les recommandations. Les sources suivantes ont été interrogées : Medline (National Library of Medicine, États-Unis), The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis), INAHTA database, Science Direct (Elsevier), Lissa database. Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Au total, 708 références et 50 sites web ont été identifiés, dont 254 références ont été analysées.

La stratégie détaillée de la recherche documentaire est présentée en Annexe 2, Tableau 19.

1.5.2. Lecture critique des publications

La sélection des publications des méta-analyses, revues systématiques et recommandations retenues a été faite par une lecture critique qui a été formalisée au moyen de tableaux d'évidence qui ont été appliqués à chaque publication selon un schéma spécifique au type de publication (voir ci-après, détail des grilles en Annexe 3, méthode d'analyse de la littérature Anaes (4), grille AGREE (5), méthode ADAPT (6). Cette méthodologie a permis de rejeter, dans un second temps, les publications de qualité méthodologique insuffisante, qui avaient été retenues lors de la première sélection.

Les publications concernant la performance du dépistage du CBP par TDMfd comparé à la radiographie pulmonaire classique n'ont pas été retenues car ne correspondant pas à la stratégie actuelle en France.

L'évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues a été faite en utilisant la grille R-AMSTAR-2 (Revised Assessing the Methodological Quality of systematic Reviews) (7) dont les critères sont détaillés en Annexe 4.

⁶ Les critères de mortalité spécifique et mortalité toutes causes pourraient être fortement corrélés au taux de détection en fonction du stade du cancer lors de la confirmation diagnostique, ou au taux de détection des cancers résécables par chirurgie.

Ont été rapporté :

- La présentation des méta-analyses, revues systématiques et recommandations sélectionnées : type, origine, questions évaluées, population, intervention, professionnels cibles, critères de jugement, contexte de soin.
- La méthode d'élaboration : sources d'information, période et type de recherche documentaire, langue des publications, liste des références, critères d'inclusion et d'exclusion des études, résolution des désaccords sur la sélection des études, biais de sélection, nombre de références incluses et exclues, motifs d'exclusion, et si recommandation, le système de gradation et adéquation des conclusions avec les résultats des études et leur niveau de preuve.
- Les questions traitées

Pour chaque question identifiée : descriptif des éléments évaluant la question concernée (type et nombre d'études, type de résultats, description de la méthode d'analyse des données, nombre, âge et sexe des sujets inclus, type et nombre de variables).

Pour chaque question identifiée : résultats de la recommandation par variable, commentaire et limites.

Pour chaque question identifiée : conclusion de la recommandation et préconisations.

1.6. Équipe ayant participé à l'élaboration du rapport

- La coordination du projet, l'analyse de la littérature et la rédaction du rapport ont été réalisées conjointement par Roselyne Delaveyne, et Annick Cohen-Akenine cheffes de projet au service de l'Évaluation en Santé Publique et de l'Évaluation des Vaccins (SESPEV).
- La recherche documentaire a été effectuée par Emmanuelle Blondet, documentaliste, Maud Lefèvre assistante documentaliste, avec l'aide de Yasmine Lombry et Sylvie Lascols, sous la direction de Frédérique Pagès, responsable du service documentation.
- Les rapporteurs CEESP étaient Claire Granon, Emmanuel Rusch.
- Le secrétariat a été assuré par Sabrina Missouri.

2. Contexte

2.1. Physiopathologie du CBP, facteurs de risque, stratégie diagnostique en cours en 2021

2.1.1. Les différents types de CBP

Plusieurs types de cancer pulmonaire sont classiquement décrits : les carcinomes à petites cellules et les carcinomes non à petites cellules (carcinomes malpighiens ou épidermoïdes, adénocarcinomes, carcinomes à grandes cellules). Les adénocarcinomes représentent environ 50 % des cancers pulmonaires ; il s'agit d'une classe de tumeurs hétérogènes sur les plans clinique, radiologique, histologique, pronostique et thérapeutique (8).

- Le cancer du poumon non à petites cellules est le type le plus courant de tumeur pulmonaire cancéreuse (80 % à 85 %).
- Le cancer à petites cellules est moins fréquent (15 % à 20 % des cas) mais est le type le plus agressif de cancer du poumon.
- Le carcinome à grandes cellules est un type très rare de cancer du poumon non à petites cellules. Il peut se développer et se propager très rapidement.

2.1.2. Les facteurs de risque du CBP

Le tabagisme (actif et secondairement passif) est le premier facteur de risque des cancers du poumon, il est responsable de près de huit cancers du poumon sur 10 (90 % des cas chez les hommes et 80 % chez les femmes). En France, le nombre de décès liés au tabagisme est estimé à 78 000/an, dont 30 000 par cancer du poumon. Une méta-analyse publiée en 2018 (totalisant sur l'ensemble des études incluses 7 millions de personnes) a montré que le tabagisme augmentait le risque de CBP d'un facteur 7 à 8 (risque relatif (RR) = 7,33 ; IC_{95 %} (intervalle de confiance à 95 %) [4,90- 10,96]) chez l'homme comme chez la femme (RR = 6,99 IC_{95 %} [5,09-9,59]) (9).

D'autres facteurs de risques ont été identifiés : des facteurs environnementaux ou professionnels (amiante, gaz d'échappement des moteurs diesel, radon, hydrocarbures polycycliques aromatiques, certains rayonnements ionisants, silice, cadmium) et les antécédents personnels ou familiaux de CBP⁷. En effet, une publication en 2018 du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (11) montre que 14,6 % des cancers broncho-pulmonaires sont attribuables à une exposition professionnelle : 2,6 % chez les femmes et 19,3 % chez les hommes, ce qui représente 5 916 cas par an. Les expositions environnementales et la pollution domestique sont aussi un facteur de risque reconnu (12).

L'arrêt du tabagisme est la mesure la plus efficace pour réduire l'incidence des CBP et le nombre d'années de vies perdues et améliorer la survie liée à ce cancer⁸. Malgré les efforts d'incitation à l'arrêt du tabagisme, la mortalité et l'incidence du CBP diminuent peu et on observe une augmentation de l'incidence chez la femme⁹. En 2019, la consommation de tabac reste élevée, la France figurant au 4e

⁷ Dans le cancer bronchique, on retrouve certaines anomalies génétiques qui peuvent être considérées comme un risque de survenue de cette pathologie : polymorphisme du cytochrome CYP1A1, polymorphisme de la glutathione S transférase M1, mutation du gène CHEK2. Dans la littérature, de rares cas de cancers familiaux de cancer bronchique ont été décrits par des mutations germinales de l'EGFR, que ce soit sur l'exon 20 ou 21(10).

⁸ Arrêter de fumer fait partie du traitement pour réduire le risque de complications pendant et après les traitements, de récurrence, de second cancer et pour augmenter la qualité de vie. Les axes majeurs de la prévention (primaire) sont : éviter que les jeunes s'initient au tabac et favoriser le sevrage tabagique.

⁹ Diminution progressive du tabagisme chez les hommes (60% de fumeurs dans les années 60 à 33% actuellement)

rang du nombre de consommateurs au sein de l'OCDE¹⁰ : d'après SpF¹¹, 31,8 % des personnes âgées de 18 à 75 ans ont déclaré fumer du tabac¹² (en 2019 la prévalence du tabagisme s'élevait à 14 % au Royaume-Uni, aux États-Unis et en Australie)¹³. Une baisse de la prévalence de fumeurs est observée dans un contexte de lutte antitabac renforcée par des plans nationaux entre 2016 et 2017 y compris chez les populations les plus défavorisées. Toutefois, des fortes inégalités sociales¹⁴ apparaissent, elles se sont accentuées ces dernières années : une augmentation de la prévalence dès 2019 parmi les populations les moins favorisées en matière de revenus est observée¹⁵. Cette hausse s'inscrit dans un contexte de crise sociale en France. Par ailleurs, on peut s'attendre à un changement brutal de comportement de consommation de tabac des Français dans un contexte de crise sanitaire, économique et sociale inédite depuis 2020. Un des enjeux sera de réinstaller une tendance à la baisse de la prévalence de fumeurs, et de renforcer encore la lutte contre les inégalités sociales face au tabagisme, qui sont encore très prononcées et semblent même marquer par un rebond depuis 2019, qui pourrait avoir des conséquences sur l'épidémiologie du CBP à moyen terme.

2.1.3. Les circonstances de découvertes du CBP

Les circonstances de découvertes du CBP font suite à une démarche diagnostique, secondaire le plus souvent à la présence ou la persistance de symptômes respiratoires évocateurs (toux, dyspnée, hémoptysie, etc.), notamment chez un fumeur ou un ancien fumeur ((13)). Ces symptômes ne sont pas spécifiques du CBP, ce qui explique qu'un diagnostic clinique précoce soit difficile à faire. Ainsi, le pourcentage de sujets diagnostiqués, selon le stade du CBP au moment du diagnostic et la survie relative à 5 ans pour ces sujets, sont les suivants ((8, 14)) :

- 15 % à 30 % des personnes sont diagnostiquées avec un cancer du poumon de stades I et II (extension localisée), et une survie à 5 ans de 53 % ;
- 20 % sont diagnostiqués avec un cancer du poumon de stade III (extension localement avancée), et une survie à 5 ans de 24 % ;
- 40 % à 55 % sont diagnostiqués avec un cancer de stade IV (extension métastatique), et une survie à 5 ans de 4 %.

2.1.4. Les examens diagnostiques du CBP

Le bilan diagnostique du CBP s'articule autour d'un examen clinique et d'une imagerie pulmonaire (radiographie, scanner, TEP-Scan). Le diagnostic sera affirmé par la réalisation de prélèvements de la tumeur (biopsies) le plus souvent par l'intermédiaire d'une fibroscopie bronchique (endoscopie bronchique), parfois une ponction transpariétale.

- L'examen clinique a pour objectif de faire un bilan de l'état général (antécédents médicaux, pathologies connexes, traitements en cours), les facteurs de risque de CBP et le niveau de dépendance au tabac ;

¹⁰ Baisse de la consommation de tabac entre 2014 et 2019 : un adulte sur quatre fume, contre un sur trois en 2014. Mais la baisse reste encore insuffisante.

¹¹ Données issues du Baromètre Santé 2021, SpF (http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2021/8/2021_8_1.html)

¹² Soit 36,2% des hommes et 27,7% des femmes ($p < 0,001$)

¹³ En 2020, la prévalence du tabagisme quotidien s'élevait à 25,5% soit 29,1% parmi les hommes et 22,0% parmi les femmes ($p < 0,001$) et celle occasionnel à 6,4% (soit 7,1% parmi les hommes et 5,7% parmi les femmes ($p < 0,01$))

¹⁴ En France, le niveau de tabagisme est marqué par un gradient social qui semble émerger à l'adolescence et être en partie lié à des différences dans la perception du tabac selon la situation sociale des personnes.

¹⁵ D'après SpF, les différences de prévalence du tabagisme quotidien selon les groupes socio-économiques restent très importantes en 2020, avec par exemple 15 points d'écart entre le tiers de la population ayant les revenus les plus bas et le tiers touchant les revenus les plus élevés.

- Une radiographie du thorax (face et profil) afin de rechercher la présence d'anomalies pulmonaires faisant suspecter un cancer). Cependant, les performances de cet examen sont limitées¹⁶ et son principal intérêt est sa facilité d'accès, pour une première orientation rapide ;
- Un scanner thoracique avec injection complète l'exploration (notamment en cas de lésion suspecte sur la radiographie thoracique) et permet de repérer la présence ou non d'une anomalie, de préciser sa localisation et d'évaluer sa taille. Le scanner ne donne aucune indication sur les caractéristiques cytologiques du cancer ;
- La confirmation diagnostique de la présence d'un CBP se fait par analyse cytologique après de prélèvements (biopsies) réalisés au cours d'une fibroscopie bronchique. La caractérisation cytologique (cancer « à petites cellules » ou « non à petites cellules ») et la recherche, dans certains cas, d'altérations moléculaires (notamment une mutation du gène EGFR ou une translocation ALK ou ROS1) sont ainsi réalisés.

2.2. Épidémiologie du CBP en France et histoire de la maladie

2.2.1. Incidence et prévalence du CBP

Le CBP se situe au 3ème rang des cancers incidents (10 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer). L'INCa a estimé que la prévalence du CBP était de 169 718 cas en 2017 (15). L'incidence a été estimée à 46 300 nouveaux cas en 2018 (dont 73 % concernent les hommes)¹⁷. L'âge médian au diagnostic est 67 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme. Si l'incidence de ce cancer diminue légèrement chez l'homme (-0,3 %/an entre 2010 et 2018), elle est en progression chez la femme (+0,5 %/an entre 2010 et 2018¹⁸) ((15, 17)¹⁹). Ces tendances sont en grande partie liées aux différences de comportement tabagique selon le sexe. L'écart observé de l'incidence entre les femmes et les hommes s'amenuise, en relation avec l'augmentation importante de la consommation de tabac chez les femmes (18).

La répartition des cas incidents de cancer du poumon selon le type histologique et le sexe a considérablement évolué au cours des 30 dernières années²⁰. Chez l'homme, l'incidence de l'adénocarcinome en augmentation (variation annuelle moyenne de +3,9 %) atteint en 2018 des taux environ deux fois plus élevés que ceux des cancers épidermoïdes (variation annuelle moyenne de -2,9 %) et environ cinq fois plus élevés que ceux des cancers à petites cellules (variation annuelle moyenne de -0,9 %) (26,2 pour 100 000 *versus* 11,3 et 5,5 respectivement) (16). Chez la femme en revanche, l'évolution

¹⁷ Au niveau mondial, le cancer du poumon représente 11,6 % des cas diagnostiqués ainsi que la première cause de décès par cancer (18,4 %) et le cancer le plus fréquent. On note 2,1 millions de nouveaux cas de cancer du poumon et 1,8 millions de décès. Parmi les hommes, le cancer du poumon est la première cause de décès dans l'ensemble des pays. Chez les femmes, il est la première cause de décès dans de nombreux pays développés, en Europe du Nord et de l'Est (Hongrie notamment) et en Asie de l'Est (Chine) chez l'homme, et en Amérique du Nord et en Europe du Nord (Danemark, Islande, Pays-Bas) chez la femme (10). Les taux d'incidence et de mortalité les plus élevés sont observés en Europe de l'Est. Les taux les plus faibles sont observés en Afrique dans les deux sexes.

¹⁸ La plus forte augmentation de l'incidence est retrouvée chez les femmes de 50 ans, mais cette augmentation semble toutefois s'atténuer à partir de 2005. (16).

¹⁹ Il n'existe pas en France d'enregistrement continu sur l'ensemble du territoire des cancers. Les nouveaux cas ou les cas existants sont issus de données des Registres des cancers départementaux du réseau Francim (14 en France : Calvados, Doubs, Gironde, Hérault, Isère, Loire Atlantique, Lille métropole, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn, Vendée, et Haute-Vienne), couvrant environ 15 % de la population (10).

²⁰ La part des cancers épidermoïdes est passée de 51,5 % en 1990 à 26,7 % en 2015 chez l'homme, et de 27,3 % à 12,7 % chez la femme. Au contraire, les adénocarcinomes, passant de 17,2 % en 1995 à 42,1 % en 2015 chez l'homme, et de 36,7 % à 56,6 % chez la femme. La part des cancers à petites cellules a diminué entre 1995 et 2015 dans les deux sexes (passant de 14,0 % à 11,3 % chez l'homme, et de 15,0 % à 11,6 % chez la femme) (16).

est marquée depuis 1990 par une augmentation des taux d'incidence de ces trois principaux types histologiques, dominée par l'augmentation des taux d'adénocarcinomes pulmonaires (variation annuelle moyenne de +7,7 %) suivie de celle des cancers à petites cellules (+4,4 %/an) puis de celle des carcinomes épidermoïdes (+2,1 %). Ces différences peuvent s'expliquer par l'usage des filtres "aérés" dans les cigarettes²¹, une modification de la composition des cigarettes avec notamment une augmentation de leur concentration en nitrosamines²², et une consommation tabagique qui diffère entre les hommes et les femmes (16).

2.2.2. Prise en charge thérapeutique et suivi post-traitement

Près de 80 000 personnes étaient prises en charge par l'Assurance maladie pour un CBP actif en 2018 et 44 700 personnes pour un CBP sous surveillance ((20, 21)). L'assurance maladie rapporte une progression plus importante du nombre de femmes prises en charge pour un CBP que chez les hommes (+38 % vs +12 % chez hommes entre 2012 et 2018). Sur les 167 milliards d'euros de dépenses totales de l'Assurance maladie en 2018, 2 086 millions d'euros (1,3 %) étaient liés à la prise en charge d'un CBP actif.

2.2.3. Mortalité liée au CBP

Le CBP était en 2018 la 1^{ère} cause de décès par cancer avec 33 100 décès (dont 72 % concernent les hommes). Chez l'homme, le CBP représente la 1^{ère} cause de décès, toutes causes confondues, entre 45 et 64 ans. La part de mortalité due au CBP (tous types histologiques et tous stades confondus) est faible avant 50 ans et assez similaire dans les deux sexes. Elle augmente ensuite avec l'âge (taux de mortalité 2,5 à 5 fois plus importants selon les classes d'âge) et de façon plus importante chez la femme aux âges de 50 et 60 ans. Comme pour l'incidence, le taux de mortalité est en augmentation chez les femmes alors qu'il est en baisse chez les hommes : +3 %/an vs -1,6 %/an entre 2010 et 2018 (15, 17, 22)),

2.2.4. Survie à 5 ans du CBP

Le cancer du poumon est classé parmi les cancers de mauvais pronostic, car ce cancer est le plus souvent diagnostiqué à un stade tardif, pour lequel un traitement curatif n'est plus possible ((23)). Le taux de survie net standardisé à 5 ans (pour 50 589 personnes diagnostiquées positives entre 2010 et 2015) est de 20 % (survie plus favorable pour les femmes comparées aux hommes : 24 % contre 18 %) quel que soit l'âge (hormis chez les personnes âgées de plus de 80 ans, survie à 5 ans de 14 %).

La survie à 5 ans est différente selon les caractéristiques histologiques : 24 % (n = 23 759) avec un adénocarcinome, 21 % (n = 11 079) avec un carcinome épidermoïde, 8 % (n = 5 557) avec un cancer petites cellules. Cependant, une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans de +11 % a été observée au cours des 25 dernières années, de façon plus marquée pour la période récente (+7 % entre 2005 et 2015). L'INCa rapportait des avancées majeures dans la prise en charge depuis plusieurs années et particulièrement pour les cancers non à petites cellules représentant près de 80 % à 90 % des cancers du poumon ((24)). Pour les personnes âgées de 50 ans et plus, la survie nette est de 10 % à 15 ans et de 8 % à 20 ans après le diagnostic.

²¹ Les fumeurs utilisant des cigarettes avec filtre "ventilés" auraient une inhalation plus profonde d'une part, et d'autre part ces filtres modifieraient la combustion du tabac à l'origine de d'avantage de particules fines qui atteignent les parties les plus profondes des poumons où se développent le plus souvent les adénocarcinomes d'où une pénétration des petites particules carcinogènes dans les bronches terminales (19)

²² Famille de composés chimiques cancérigènes.

Le pronostic de la maladie est corrélé au stade de la maladie, à la résecabilité de la tumeur, au type histologique, à la rapidité de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, et à l'état général du patient.

Chiffres clé du CBP en France (2018) (15, 17, 20-23)

- 46 363 nouveaux cas annuels (67 % d'hommes) : 3ème rang des cancers incidents
- Incidence des cancers avec adénocarcinome deux fois plus élevée que celle des cancers épidermoïdes et environ cinq fois plus élevée que celle des cancers à petites cellules (26,2 pour 100 000 vs 11,3 et 5,5 respectivement)
- Evolution de l'incidence différente selon le type histologique de cancer et le sexe (homme vs. femme) : adénocarcinome (+3,9 % vs. +7,7 %/an), cancers épidermoïdes (-2,9 % vs. +4,4 %/an) et cancers à petites cellules (-0,9 % vs. +2,1%/an)
- 15 % à 30 % des personnes diagnostiquées avec un cancer du poumon de stade I-II et 40 % à 55 % avec un cancer de stade IV
- 33 100 décès annuels (73 % d'hommes) : 1^{ère} cause de décès par cancer et 1^{ère} cause de décès (toutes causes confondues) pour les hommes de 45 à 64 ans
- Evolution préoccupante pour les femmes : incidence +0,5 %/an et mortalité +3 %/an
- 169 718 cas prévalents (en 2017)
- 80 000 personnes prises en charge pour un cancer de poumon actif et 44 700 pour cancer du poumon sous surveillance
- Taux de survie net standardisé à 5 ans :
 - 20 % chez les personnes avec un diagnostic de CBP (cancer à mauvais pronostic)
 - 14 % chez les personnes âgées de plus de 80 ans
 - 53 % avec un cancer du poumon de stade I-II et 4 % avec un cancer de stade IV
 - 24 % avec un adénocarcinome, 21 % avec un carcinome épidermoïde, 8 % avec un cancer petites cellules

2.3. Rappel sur le principe et l'intérêt du dépistage du CBP

L'objectif du dépistage est de détecter les personnes qui, dans une population apparemment en bonne santé, présentent un risque supérieur de contracter une maladie ou un problème de santé, de façon qu'un traitement ou une intervention puisse être plus efficace. Ainsi le test de dépistage²³ (TDMfd pour le CBP) permet que les personnes dépistées positives, personnes qui ont accepté de se soumettre au dépistage après une information claire et objective, bénéficient d'un ou plusieurs examens complémentaires diagnostiques (IRM, biopsie ou bronchoscopie suivies d'une analyse cytologique) puis d'une prise en charge adaptée selon le diagnostic qui sera confirmé. Le dépistage n'est pas similaire au diagnostic précoce. Le dépistage invite les personnes n'ayant pas de symptômes à entreprendre un test, alors que le diagnostic précoce vise à dépister une maladie le plus tôt possible chez les personnes présentant des symptômes.

²³ Les tests de dépistage se distinguent des tests diagnostiques d'au moins deux façons :

premièrement, l'objectif du test de dépistage est d'estimer la probabilité d'existence d'une maladie, et non pas de déterminer la présence ou l'absence d'une maladie (test diagnostique). Les programmes de dépistage opèrent en deux temps, avec une première phase de tri (test de dépistage), suivie d'une seconde phase diagnostique ;

une deuxième différence est que les tests de dépistage sont conçus pour s'appliquer aux individus asymptomatiques. En revanche, les tests diagnostiques peuvent s'appliquer aux individus asymptomatiques et symptomatiques.

Pour rappel, les différentes modalités de dépistage possibles sont les suivantes : un dépistage opportuniste dans une population recrutée lors d'un recours aux soins²⁴ ou un dépistage organisé, proposé dans le cadre de campagnes de dépistage et s'appuyant sur la participation volontaire des sujets²⁵, permettant d'offrir et de recommander des examens de dépistage à l'ensemble de population cible²⁶ avec la garantie d'un accès égal au dépistage sur l'ensemble du territoire avec un niveau de qualité identique.

Selon les critères décrits par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la mise en œuvre d'un dépistage du cancer du poumon pourrait montrer un intérêt, en raison (25) :

- de la gravité et de la fréquence de la pathologie : le taux de survie nette standardisé à 5 ans est de 20 % et le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer chez l'homme en France ;
- d'une population à risque bien définie : par exemple, le tabagisme est la cause de 80 % des cancers du poumon et une personne qui fume 20 cigarettes par jour pendant 30 ans a un risque, comparativement à un sujet non-fumeur, multiplié par 15 à 20. Toutefois, d'autres critères doivent être étudiés pour définir avec exactitude la population cible et il n'existe pas de consensus sur ces derniers ;
- de l'existence d'une période où la maladie est asymptomatique : la durée de la période de développement, entre le moment où une anomalie évocatrice d'un nodule suspect de CBP est décelable à l'examen de dépistage et l'apparition de symptômes, n'est pas clairement établie et varie selon les formes histologiques²⁷ (certaines formes de CBP sont à croissance rapide, d'autres non). Or, l'importance des bénéfices pour la population dépistée dépend directement de la proportion des cancers ayant une longue phase latente. La proportion de CBP ayant une longue phase de latence est à estimer ;
- de la nécessité de pouvoir détecter le cancer le plus tôt possible : un diagnostic précoce permet généralement une chirurgie curative efficace (les cancers du poumon sont souvent diagnostiqués à un stade avancé). La chirurgie guérit dans plus de 80 % des cas le cancer du poumon détecté à un stade très précoce ;
- de disposer d'un test de dépistage : depuis 2005, de nombreux essais cliniques ont évalué la TDMfd comme examen de dépistage du CBP, dont certains ont eu des résultats prometteurs qui restent à confirmer en termes de performance, d'efficacité, de sécurité et de faisabilité.

Il est important de rappeler que si la fréquence et la gravité de la maladie sont un justificatif nécessaire pour la mise en place d'un dépistage, ces critères décisionnels ne sont pas suffisants : les caractéristiques de la maladie dépistée, l'examen envisagé comme méthode de dépistage, les options thérapeutiques efficaces disponibles pour modifier le cours de la maladie et améliorer l'état de santé doivent également être prises en compte.

Ces différents critères pour la mise en œuvre du dépistage sont à établir avec précision au regard des nouvelles données disponibles. En complément, l'efficacité d'un programme de

²⁴ Ce dépistage peut être ciblé sur une population à haut risque de CBP, la population étant recrutée et sélectionnée sur des critères préalablement définis (exemple : âge, genre, tabagisme chronique). Dans un contexte de dépistage opportuniste, il est difficile de garantir que toutes les personnes ayant un risque élevé bénéficieront du dépistage d'une part et que, d'autre part, des personnes n'ayant pas un risque élevé participeront au dépistage (personnes anxieuses, définitions imprécises du tabagisme chronique) : il peut en résulter une augmentation des faux positifs, un recours à des examens diagnostiques inappropriés et coûteux

²⁵ Il peut être ciblé sur une caractéristique populationnelle (ex. : âge, genre, tabagisme chronique).

²⁶ Sous réserve d'une bonne acceptation de ce dépistage et d'un taux de participation élevé.

²⁷ Sur le plan histologique, les quatre types de CBP sont les carcinomes à petites cellules et, au sein du groupe des carcinomes non à petites cellules, les carcinomes malpighiens ou épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules.

dépistage organisé est garantie par les autres éléments suivants : acceptation, participation, diffusion de l'information, suivi de la qualité et sécurité.

L'ensemble de ces éléments prérequis à la mise en œuvre d'un programme de dépistage organisé ont été rappelés dans un guide publié par l'OMS en 2020 (Annexe 5).

2.4. Enjeux du dépistage du CBP

La mise en place d'un dépistage organisé du cancer broncho-pulmonaire par TDMfd soulève de nombreux enjeux : impact en santé publique en termes de prévention et prise en charge du CBP, qualité et sécurité du programme de dépistage du CBP, problèmes éthiques et sociétaux de mise en œuvre du programme de dépistage, enjeux économiques (coût du dépistage et de la prise en charge des patients dépistés), enjeux organisationnels et impact sur les pratiques professionnelles.

2.4.1. Enjeux de santé publique

- Liés à une prise en charge plus précoce du CBP, permettant une diminution de l'impact du traitement sur la qualité de vie des sujets dépistés précocement, une diminution des décès par cancer du poumon, une diminution de la charge financière de cette maladie pour la société et une mobilisation optimale des ressources médicales pour la prise en charge de cette pathologie.
- Liés à la valorisation des actions de lutte contre le tabagisme (prévention primaire : incitation à la non-entrée dans le tabagisme chronique, incitation au sevrage tabagique) en parallèle au dépistage du CBP (prévention secondaire).

2.4.2. Enjeux de qualité et de sécurité

- Liés à la nature des examens radiologiques de dépistage qui exposent au risque de faux positifs générant des examens complémentaires inutiles et des effets secondaires des traitements du CBP diagnostiqué ayant des effets secondaires (les bénéfices/risques du dépistage sont à évaluer).
- Liés à une disparité possible des pratiques et une variabilité de performance, de qualité, de fiabilité et de sécurité des dispositifs selon les dispositifs et fabricants, mais également selon la formation des professionnels utilisant ces dispositifs.

Selon le principe de bienfaisance/non-malfaisance, proposer des interventions de dépistage qui peuvent être suivies d'explorations et interventions invasives à des patients qui ne les ont pas demandées nécessite de s'assurer que les avantages dépassent les risques. Dans le cas du CBP, des examens d'imagerie médicale ou de médecine nucléaire complémentaires post-dépistage sont effectués [IRM, Pet Scan] suivis d'un examen histologique de confirmation diagnostique après ponction ou biopsie (par endoscopie bronchique, ponction transthoracique). Ces examens invasifs ne sont pas dénués d'effets secondaires (pneumothorax, hémorragie intra-alvéolaire parfois associé à une hémoptysie, d'embolie gazeuse, dissémination tumorale le long du trajet de l'aiguille)²⁸.

²⁸ Dans un rapport publié en 2014 la HAS rapportait un taux d'effets indésirables graves estimé à 0,05 % pour l'échoendoscopie bronchique avec ponction transbronchique à l'aiguille (26). Une revue de formation médicale continue publiée en 2016 (27) rapporte comme complication la plus fréquente de la biopsie transthoracique guidée par TDM le pneumothorax (incidence de 20 %-26 %) et une hémorragie intra-alvéolaire (41 %) qui peut nécessiter une hospitalisation (< 1 %) et est parfois associé à une hémoptysie (5 %) ; des complications rares sont également observées à type d'embolie gazeuse (0,06 % des cas) pouvant engager le pronostic vital, d'hémothorax, d'une dissémination tumorale le long du trajet de l'aiguille.

2.4.3. Enjeux éthiques et sociaux

- Liés aux risques de disparités en termes d'égalité d'accès au dépistage sur l'ensemble du territoire, notamment pour les plus populations dites socialement vulnérables (le tabagisme chronique étant fortement associé au statut socioéconomique)²⁹ ou pour les personnes éloignées du système de santé pour d'autres raisons (facteurs psychosociaux personnels, appartenance à une minorité linguistique ou culturelle, faible degré de littératie).
- Liés au respect de l'autonomie, en offrant une information complète et neutre sur les avantages, les limites et les inconvénients possibles du dépistage afin de permettre une décision éclairée pour chaque sujet sollicité de participer ou non au programme. À noter que l'objectif d'efficacité par l'atteinte d'un taux de participation optimal est difficilement conciliable avec l'approche de la décision éclairée.
- Le processus de dépistage doit garantir également, pour chaque personne, un niveau de qualité élevé et pérenne, quel que soit le lieu de dépistage.

2.4.4. Enjeux économiques

- Liés à l'efficacité de la stratégie de dépistage du cancer du poumon versus une stratégie diagnostique, sous réserve que son efficacité ait été établie dans une population à risque élevé, définie et atteignable. D'un côté, un des effets du programme sera d'augmenter la prévalence, donc le poids médico-économique du CBP sur le système de santé ; d'un autre côté, un programme efficace va réduire la létalité, augmenter la fréquence des guérisons et peut favoriser des prises en charge plus légères et moins coûteuses.
- Liés à l'impact budgétaire de la mise en œuvre du dépistage du CBP (coût des investissements associés au matériel d'imagerie, tel que le scanner ; coût de la prise en charge des patients dépistés ; coût de la mise en place d'un dépistage).

2.4.5. Enjeux organisationnels et sur les pratiques professionnels

- Liés à la charge de travail générée par le programme de dépistage pour les professionnels de santé impliqués en amont du dépistage (soins primaires) ou en aval dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des sujets ayant une lésion suspecte (pneumologues, chirurgiens thoraciques, radiologues, oncologues).
- Liés aux ressources nécessaires tant en formation des professionnels pratiquant les examens de dépistage et leur interprétation, qu'en termes d'équipement de scanners et de maintenance de ces dispositifs.

2.5. Le scanner thoracique faible dose sans injection comme outil de dépistage du CBP

Ce chapitre a été rédigé à partir des sources d'informations suivantes : (28-30).

2.5.1. Principe général de la TDMfd

La tomodynamométrie (TDM) est une technique d'imagerie médicale qui consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus au moyen des photons détectés par une couronne de détecteurs puis,

²⁹ Les taux de tabagisme étant plus élevés et l'initiation au tabagisme se faisant à un plus jeune âge chez les personnes ayant un faible SSE

par traitement informatique, à numériser et reconstruire des images en 2 ou 3 dimensions (2D ou 3D) des structures anatomiques.

La TDM utilise une source de rayons X émise par un arceau rotatif au sein duquel glisse le lit d'examen sur lequel se trouve allongé le patient. La reconstruction des images tomодensitométriques en coupe nécessite que la source et les détecteurs, effectuent une rotation au moins de 180° autour du patient afin de disposer d'un ensemble de projections. Cette imagerie en coupe permet d'éviter les zones d'ombre contrairement à l'examen radiologique standard. Grâce à l'air pulmonaire, la résolution en contraste est meilleure pour l'étude du parenchyme pulmonaire et la résolution spatiale du scanner thoracique est élevée.

Cependant, la dose d'exposition étant élevée dans ce type d'examen, un scanner thoracique à faible dose (TDMfd) (ou tomographie axiale à faible dose) a été développé dès 2005, dont le principal objectif est d'obtenir des images utilisables avec un niveau d'exposition équivalent à celui d'une radiographie thoracique standard.

L'objectif de la TDMfd par rapport à la TDM standard est de réduire la dose d'exposition tout en maintenant un niveau de qualité d'image acceptable. Cependant, il n'existe pas de définition consensuelle d'un scanner faible dose. Compte tenu de la diversité des machines utilisées, il n'est pas proposé de limite en termes de voltage ou d'ampérage, mais plutôt en termes d'indice de dose scanographique volumique (IDSV).

2.5.2. Descriptif technique de la TDMfd

L'ensemble des éléments de la chaîne d'instrumentation qui constitue la TDMfd comporte :

- la génération du signal (source de rayons X) ;
- une acquisition du signal (détecteur) ;
- un traitement du signal (logiciels de traitement d'image) ;
- la visualisation des images reconstruites (Moniteur) ;
- l'archivage des images (stockage PACS).

Différents paramètres techniques concourent à l'optimisation de la qualité image et de la dosimétrie : en effet, la qualité intrinsèque d'une image est multiparamétrique : celle-ci dépend en particulier du couple KVolt (kilovolts) mAS (milliampère par seconde) appliqué au tube, de la technique d'acquisition, des processus complexes de reconstructions et de filtrages.

- Le kilovoltage (kV) détermine l'énergie maximale du faisceau : une réduction des kV se traduira par un meilleur contraste des images, mais une augmentation significative du bruit par la réduction du nombre de photons détectés.
- Les milliampères.secondes (mAs) caractérisent le flux de photons : une augmentation des mAs engendrera un meilleur rapport signal sur bruit et donc une meilleure qualité visuelle.
- L'épaisseur de collimation choisie pour l'acquisition conditionne l'épaisseur de coupe reconstruite : une épaisseur plus large permet de disposer d'un meilleur rapport signal sur bruit et donc potentiellement d'une réduction des mAs ;
- Le nombre de détecteurs : lors de l'utilisation d'un TDM multi-coupe et malgré la présence d'une collimation primaire, une partie des photons émis en avant et en arrière des détecteurs selon l'axe Z, ne contribuent pas à la formation de l'image. L'augmentation du nombre de détecteurs aura tendance à optimiser la proportion de photons utiles (over-beaming).

- Le pas (ou pitch) caractérise l'étiement de l'hélice en acquisition hélicoïdale : un pitch élevé correspond à une dose plus faible ;
- La longueur du champ exploré : la dose est directement proportionnelle à la longueur de la zone explorée.
- L'épaisseur de coupe reconstruite et la distance inter-coupe : afin de réduire le bruit présent dans les coupes millimétriques il peut être intéressant de doubler l'épaisseur de coupe, mais de maintenir une distance inter-coupes millimétrique.
- L'algorithme de reconstruction (reconstruction itérative) qui permet une réduction de la dose délivrée ou une amélioration de la qualité image par la modélisation statistique et la soustraction du bruit dans les projections et/ou les images reconstruites.

Les outils de modulation d'intensité agissent sur la modulation des mAs. Ils permettent d'adapter le flux de photons pour maintenir un niveau de bruit homogène en fonction de la morphologie du patient, de la zone anatomique explorée (modulation cranio-caudal) ou de la position de l'ensemble tube-détecteur par rapport au patient (modulation lors de la rotation).

La rapidité de l'examen tomodensitométrie thoracique (4 à 5 secondes) et la synchronisation respiratoire réduisent au maximum les artéfacts de mouvement.

Selon les choix techniques faits par le constructeur, l'indice de référence de modulation peut différer et une attention toute particulière doit être portée sur ces systèmes. En effet, pour les patients de forte corpulence, certains logiciels peuvent augmenter significativement les mAs et donc la dose absorbée.

Le compromis dose/qualité d'image recherché repose sur la maîtrise des paramètres d'acquisition (kV, collimation, pitch...) qui influencent la dose, et des paramètres de reconstruction (matrice de reconstruction, pas d'incrémentation...).

De nombreux constructeurs intègrent les technologies émergentes d'IA (Intelligence Artificielle), comme le *Deep Learning*. Dans le futur, les logiciels devraient être capable de segmenter la lésion, la comparer dans une base de données pour la caractériser.

2.5.3. Règlementation

Les technologies de l'imagerie médicale sont concernées par les exigences réglementaires françaises et européennes relatives aux dispositifs médicaux³⁰ : les fabricants d'équipements et de logiciels doivent être marqué CE après obtention auprès d'un organisme d'un certificat CE en application de la directive 93/42/CEE ou, à compter du 26 mai 2021, du règlement (UE) 2017/745 . Au niveau européen, le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux met à jour des règles relatives à la mise sur le marché, à la mise à disposition et à la mise en service dans l'Union européenne (UE) des dispositifs médicaux³¹ :

- les fabricants sont soumis à des obligations plus claires et plus rigoureuses afin de surveiller la qualité, les performances et la sécurité des dispositifs ;
- les fabricants doivent mettre en place un système de gestion de la qualité et un système de surveillance après commercialisation proportionnés à la classe de risque et au type de dispositif en question ;

³⁰ Et notamment les dispositifs médicaux d'acquisition des images, au sens de l'article L. 5211-1 du code de la santé publique, émetteur ou récepteur de rayonnements ionisants.

³¹ Entré en vigueur le 25 mai 2017. Suite au règlement modificatif (UE) 2020/561, il a été appliqué à partir du 26 mai 2021 (31) (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:4301046>).

- le règlement introduit un système d'enregistrement des dispositifs et des fabricants, importateurs et mandataires afin de garantir la traçabilité des dispositifs tout au long de la chaîne d'approvisionnement par l'intermédiaire d'un système d'identification unique des dispositifs (IUD)³².

La dose reçue par les poumons lors d'un examen radiologique pulmonaire standard est 100 fois inférieure à celle reçue lors d'un scanner thoracique standard (0,2 mGy vs 20 mGy) (32). Les directives Accès (Access, Accuracy, Efficiency) qui avaient été publiées en 2014 (doses légales en TDM thoracique de 8 mSv (475 mGy.cm)³³) ont été revues depuis en juillet 2019.

Il n'existe pas de niveau précis pour la dose permettant de définir l'appellation de TDMfd, l'examen affiche un taux de radiation de l'ordre de 1/10e à 1/20e du percentile 25 du niveau de référence (NRD) fixé par l'Autorité de sécurité nucléaire (ASN)³⁴.

À titre d'information, les doses optimisées rapportées dans les publications varient selon la morphologie des patients (mince, normal, obèse) entre 100 et 500 mGy.cm. Lors des journées françaises de radiologie il était précisé en 2014 que les doses du TDMfd varient selon la morphologie des patients entre 50 et 150 mGy.cm (33).

2.5.4. Marché français des TDMfd

Un grand nombre de fabricants³⁵ ont mis sur le marché des TDM (notamment pour certains avec une technologie faible dose). Il n'est pas possible en 2021 de connaître le nombre et le type de machines disponibles sur le marché français, ces données ne sont colligées par aucune institution publique³⁶.

Concernant les différences de niveau de qualité selon les fabricants et les choix constructeurs, l'ANSM effectue des contrôles qualité a posteriori, mais n'a pas prévu d'évaluation comparative des performances des différents dispositifs. Selon le règlement (UE) 2017/745, c'est au fabricant de démontrer que les dispositifs médicaux qu'il met en circulation répondent aux exigences générales de sécurité et de performance pour la destination ou l'indication revendiquée.

Points clés sur le scanner thoracique faible dose sans injection

- Objectif de la TDMfd vs la TDM standard : réduire la dose d'exposition tout en maintenant un niveau de qualité d'image acceptable.
- Définition de la faible dose : absence de définition consensuelle sur le niveau d'exposition et la définition de la « faible dose ».
- Dose/qualité image : le compromis dose/qualité image repose sur la maîtrise des différents paramètres d'acquisition (variation selon les choix du constructeur et du radiologue).
- Niveau de dose d'exposition : en théorie, la dose reçue par les poumons avec la TDMfd serait de 0,2 mGy vs 20 mGy pour la TDM standard.

³² Un système centralisé, appelé [base de données européenne sur les dispositifs médicaux \(Eudamed\)](#), sera développé afin de fournir aux pays de l'UE, aux opérateurs économiques, aux patients, aux professionnels de la santé et au grand public des informations relatives aux dispositifs médicaux disponibles dans l'UE.

³³ L'exposition humaine au rayonnement ionisant est mesurée en gray (Gy), lorsqu'on parle de la dose absorbée, en mGy.cm lorsqu'on parle de produit dose-longueur ou en millisieverts (mSv) quand on parle de dose effective.

³⁴ La décision de l'ASN n° 2019-DC-0667 du 18 avril 2019 a mis à jour les niveaux de référence diagnostique (NRD) pour les actes en radiologie et notamment en scanographie.

³⁵ Liste des fabricants et/ou distributeurs de scanners exploités en France en 2020 (source : ANSM, 2021) : FUJI, GEHC, NEUSOFT, PHILIPS, PLANMED, SAMSUNG, SIEMENS, STRYKER, TOSHIBA.

³⁶ L'ANSM dispose de la liste des fabricants et dispositifs de TDM disponibles sur le marché français en 2020, sans distinction de ceux à faible dose.

- Parc de TDMfd : absence de données 2021 sur le nombre et le type de dispositifs de TDMfd disponibles sur le marché français.
- Contrôle qualité : absence d'évaluation comparative selon les fabricants et les choix constructeurs (contrôles qualité *a posteriori* de l'ANSM).

3. Revue critique de la littérature

Pour rappel, la revue critique de la littérature n'a concerné que les méta-analyses, les revues systématiques et les recommandations et avis professionnels internationaux portant sur la performance du TDMfd dans le dépistage du CBP.

3.1. Revues systématiques et méta-analyses sur la performance du dépistage du CBP par TDMfd

3.1.1. Revues systématiques intégrant ou non une méta-analyse identifiées par la recherche documentaire

L'actualisation de la recherche documentaire entre janvier 2016 et juillet 2021 sur la TDMfd dans le dépistage du cancer du poumon a permis d'identifier 46 revues systématiques intégrant ou non une méta-analyse :

- 25 ont été initialement sélectionnées car elles concernaient l'évaluation de la performance du TDMfd dans le dépistage du CBP ;
- 21 ont été exclues car elles concernaient le traitement du CBP, les marqueurs biologiques, les facteurs d'adhésion au dépistage du CBP, les examens d'imagerie complémentaires dans le dépistage du CBP, etc.

3.1.1.1. Sélection sur la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique de ces 25 revues systématiques incluant ou non une méta-analyse a été faite à l'aide des items de la grille R-AMSTAR-2 (7) et est présentée en Annexe 6, Tableau 25. Selon les critères de cette grille, 15 revues systématiques incluant ou non une méta-analyse ont été retenues et 11 ont été exclues du fait de leur qualité insuffisante. La liste des revues systématiques incluant ou non une méta-analyses qui ont été exclues dans cette présélection (avec leur motif d'exclusion) est présentée en Annexe 7, Tableau 26.

Cette présélection, fondée sur la qualité méthodologique, a permis de sélectionner une revue systématique n'intégrant pas de méta-analyse et 14 revues systématiques intégrant une méta-analyse (Tableau 1).

Ces revues systématiques, incluant ou non une méta-analyse, étaient issues des pays suivants :

- Allemagne (Hunger 2021 (34), IQWIG 2020 (35)) ;
- Chine (Fu 2016 (36), Huang 2019 (37), Wang 2016 (38)) ;
- Canada (INESSS (39), Usman Ali 2016 (40)).
- Danemark (Brodersen 2020 (41)) ;
- États-Unis (Ebell 2020 (42), Hoffman 2020 (43)) ;
- France (Sadate 2020 (44)) ;
- Italie (Passiglia 2021 (45)) ;
- Royaume-Uni (Field 2021 (46), Snowsill 2018 (47)) ;
- Europe (EUNETHA 2020 (48)).

Elles ont été publiées :

- en 2021 pour 3 d'entre elles (Field (46), Hunger (34), Passiglia (45)) ;

- en 2020 pour 7 autres (Brodersen (41), EUNETHA (48), Ebell (42), Hoffman (43), INESSS (39), IQWIG (35), Sadate 2020 (44)) ;
- en 2019 (Huang (37)) ;
- en 2018 (Snowsill (47)) ;
- et en 2016 pour les trois dernières (Fu (36), Usman Ali (40), Wang (38)).

Tableau 1 Liste des revues systématiques incluant ou non une méta-analyse présélectionnées sur leur bonne qualité méthodologique (classement par pays et année de publication)

Pays	Année de publication	1 ^{er} auteur ou institution, référence	Titre
Allemagne	2021	Hunger (34)	Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis
	2020	IQWIG (35)	Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie
Canada	2019	INESSS (39)	Pertinence du dépistage du cancer du poumon par la tomographie axiale à faible dose
	2016	Usman Ali (40)	Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis
Chine	2019	Huang 2019 (37),	Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis
	2016	Fu (36)	A meta-analysis: Is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population?
	2016	Wang (38)	Can CT screening give rise to a beneficial stage shift in lung cancer patients? Systematic review and metaanalysis
Danemark	2020	Brodersen (41)	Overdiagnosis of lung cancer with low-dose computed tomography screening: meta-analysis of the randomised clinical trials
États-Unis	2020	Ebell (42)	Cancer-Specific Mortality, All-Cause Mortality, and Overdiagnosis in Lung Cancer Screening Trials: A Meta-Analysis
	2020	Hoffman (43)	Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis
Europe	2020	Eunehta (48)	Lung cancer screening in risk groups
France	2020	Sadate (44)	Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography
Italie	2021	Passiglia (45)	Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis
Royaume-Uni	2021	Field (46)	Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis
	2018	Snowsill (47)	Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation

3.1.1.2. Sélection sur la comparaison du dépistage par TDMfd à l'absence de dépistage

Trois types de procédures sont comparées dans les revues systématiques incluant une méta-analyse :

- le dépistage par TDMfd versus absence de dépistage (à noter que dans certaines études, un bilan radiologique standard peut être effectué en cas de suspicion de cancer pour des sujets qui resteront dans l'étude en cas de résultat négatif) ;
- le dépistage par TDMfd versus le dépistage par radiographie thoracique standard ;
- le dépistage par TDMfd versus l'agrégation des études avec absence de dépistage et celles avec un dépistage par radiographie thoracique standard.

Seuls les résultats concernant la comparaison de la performance du dépistage par TDMfd à l'absence de dépistage ont été retenus et présentés ci-après.

- En effet les comparaisons de la TDMfd à la radiographie thoracique standard n'ont pas de pertinence clinique, la radiographie thoracique n'étant pas considéré comme un examen de dépistage performant pour le CBP (4 méta-analyses : Huang 2019 (37) ; Hunger 2021 (34) ; Passiglia 2021 (45) ; Wang 2016 (38)).
- De la même manière agréger les données des études évaluant la performance du dépistage par radiographie standard et les études n'intégrant aucune procédure de dépistage n'a pas été jugé cliniquement pertinent. Les auteurs de ces 8 méta-analyses (Ebell (42) ; Eunehta (48) ; Field (46) ; Fu (36) ; Hoffman, (43) ; IQWIG (35) ; Passiglia (45) ; Sadate (44) ; Snowsill (47)) n'ont pas justifié pas leur choix de pooler différents types de procédures, en dehors du fait que la radiographie standard n'a pas montré son efficacité dans le dépistage du CBP et qu'ainsi ils augmentent la puissance statistique de la comparaison des groupes en augmentant le nombre de sujets dans le groupe contrôle.

Cette seconde sélection a permis de ne retenir que 11 revues systématiques qui ont comparé la performance de la TDMfd dans le dépistage du CBP à l'absence de dépistage, dont 10 intégraient une méta-analyse et une n'intégrait pas de méta-analyse (INESSS (39)).

La liste des revues systématiques incluant une méta-analyses qui ont été exclues par cette seconde sélection (avec leur motif d'exclusion) est présentée en Annexe 7, Tableau 26.

3.1.1.1. Sélection sur des critères d'exclusion complémentaires

Il a été décidé d'exclure 3 méta-analyses non pas sur des critères de qualité méthodologique ou de comparaison, mais sur les motifs suivants :

- les 3 méta-analyses les plus anciennes n'ont pas été retenues (2 publiées en 2016 (Usman Ali (40) et Wang (38) et une publiée en 2018 (Snowsill (47)) car celles-ci n'ont inclus que 3 essais randomisés (DANTE, MILD et DLCST pour Snowsill (47) et Usman Ali (40) ; DANTE, LUSI et DLCST pour Wang (38)). À noter que pour les essais DANTE et MILD, les auteurs de toutes les méta-analyses comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage ont signalé un risque de biais et que l'IQWIG a considéré ce risque élevé.

Sur les 7 méta-analyses restantes la sélection finale répond à l'argumentaire suivant :

- toutes ces méta-analyses ont les mêmes effectifs par essai excepté : l'Eunetha (48) et l'IQWiG (35) qui ont un nombre plus élevé de sujets dans Nelson (à remarquer que l'Eunetha a repris la méta-analyse de l' IQWIG dans sa revue systématique), ce qui augmente la disproportion de sujets vers cette étude (46 %-48 %), et Huang (37) qui a

- un nombre de sujets plus élevé pour Nelson et Dante (comme cette méta-analyse inclut une étude chinoise, cela réduit la disproportion de sujets vers Nelson à 39 %) ;
- 4 méta-analyses analysent la mortalité spécifique et toutes causes : Eunetha-IQWiG (qui fait une sous-analyse en excluant 3 études avec biais), Passiglia, Hunger (qui fait une sous-analyse en excluant 1 étude avec biais) et Huang ;
- 3 méta-analyses analysent le surdiagnostic : Passiglia, Brodersen (qui fait une sous-analyse en excluant 3 études avec biais) et Ebell ;
- 1 méta-analyse analyse le taux de détection des cancers de stade IV (sur un suivi de 3 à 8ans) : Passiglia ;
- 2 méta-analyses analysent le taux de détection des cancers de stade I-II : Passiglia (sur un suivi 3 à 5 ans) et Hunger (suivi NP).

Il a été décidé d'exclure en complément :

- les méta-analyses de Hunger (34) et d'Ebell (42) qui font doublon avec les autres méta-analyses ;
- la méta-analyse de Huang (37), car il est probable que la population de l'essai chinois diffère des populations des autres essais randomisés en termes d'exposition au tabagisme chronique et de facteurs de risque environnementaux de CBP.

Et de considérer que l'Eunetha (48) et l'IQWiG (35) sont une seule et identique méta-analyse.

La liste des revues systématiques incluant une méta-analyses qui ont été exclues par cette ultime sélection (avec leur motif d'exclusion) est présentée en Annexe 7, Tableau 26

3.1.1.1. Méta-analyses retenues

Au final, sur les 31 méta-analyses identifiées par la recherche documentaire sur le dépistage du CBP par TDMfd, les 3 méta-analyses suivantes ont été retenues (Tableau 2) :

- la méta-analyse de l'IQWiG-Eunetha (35, 48) qui analyse l'impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la mortalité spécifique et toutes causes ;
- la méta-analyse de Passiglia (45) qui analyse également l'impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la mortalité spécifique et toutes causes, mais complète son évaluation en analysant le taux de détection des cancers de stade I-II et de stade IV, ainsi que le surdiagnostic et en faisant une sous-analyse par genre ;
- la méta-analyse de Brodersen (41) qui analyse l'impact du dépistage du CBP par TDMfd sur le surdiagnostic et fait une analyse de sensibilité en excluant les essais randomisés à haut risque des biais.

Ces 3 méta-analyses retenues sont fondées sur les 6 essais randomisés comparant le dépistage du CBP par TDMfd vs absence de dépistage (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON).

Tableau 2 Méta-analyses de bonne qualité méthodologique retenues pour l'analyse

	Méta-analyses (1 ^{er} auteur, année de publication, référence, pays)		
	Passiglia, 2021 (45), Italie	IQWiG-Eunetha, 2020 (48)-(35), Allemagne-Europe	Brodersen, 2020 (41), Danemark
Nombre d'essais inclus	6 tous sauf AME	6 tous sauf AME	5 tous sauf DANTE, AME
Procédures de dépistage comparées	- TDMfd vs toute autre procédure de dépistage - Sous-analyse en isolant les essais comparant TDMfd à l'absence de dépistage	- TDMfd vs toute autre procédure de dépistage - Sous-analyse en isolant les essais comparant TDMfd à l'absence de dépistage	- Seule méta-analyse à ne sélectionner que les essais comparant TDMfd à l'absence de dépistage
Critères de jugement	- Mortalité spécifique - Mortalité toutes causes - Détection des cancers de stade I-II - Détection des cancers de stade IV - Surdiagnostic - Détection ds cancers résécables par voie chirurgicale	- Mortalité spécifique - Mortalité toutes causes	- Surdiagnostic
Particularités	<u>FdeR</u> : tabac <u>Sous-analyse</u> : par genre <u>Durée d'exploitation des données</u> : - mortalité : 3 à 12 ans - surdiagnostic : 3 à 5 ans	<u>FdeR</u> : tabac + exposition environnementale + ATCD familial de CBP <u>Sous-analyse</u> : - par genre - en excluant 3 essais à risque élevé de biais <u>Durée d'exploitation des données</u> : 8-11 ans	<u>FdeR</u> : tabac <u>Durée d'exploitation des données</u> : suivi après le dernier rang de dépistage > 3,6 ans
Limites	- NELSON représente 41 % de l'effectif dans le Gpe TDMfd et 44% du Gpe absence de dépistage - Les auteurs ne prennent pas en compte l'hétérogénéité quand $I^2 \leq 70$ % (ce qui est le cas pour les K de stade I-II ou avec le surdiagnostic) avec $I^2=63\%$)	- NELSON représente 46 % de l'effectif dans le Gpe TDMfd et 48% du Gpe absence de dépistage	- NELSON représente 46 % de l'effectif dans le Gpe TDMfd et 47% du Gpe absence de dépistage
Nombre total de sujets inclus dans les analyses statistiques : total méta-analyse et par essai inclus dans les méta-analyses			
TOTAL	31 106	33 703	28 656
DANTE	2450	2450	-
DLCST	4104	4104	4104
ITALUNG	3206	3206	3206
LUSI	4052	4052	4052

MILD	4099	4099	4099
NELSON	13195	15792	13195
Critères d'inclusion et d'exclusion des essais randomisés dans la méta-analyse			
Critères d'inclusion	- Essais randomisés sur le dépistage du CBP comparant le TDMfd soit au dépistage radiologique standard soit à une absence de dépistage chez les fumeurs (définis comme ayant consommé 15 PA), actuels ou anciens fumeurs (arrêt < 15 ans)	- Essais randomisés sur le dépistage par TDMfd en comparaison à la radiographie thoracique standard ou l'absence de dépistage : - chez des sujets ayant un risque de CBP (cf. FdeR, Eunetha) - chez les fumeurs actuels ou les anciens fumeurs (IQWiG)	- Essais randomisés comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage chez des sujets fumeurs ou anciens fumeurs
Critères d'exclusion	- Étude non-randomisée, population cible ou procédures comparées ne correspondant pas aux critères de sélection	<u>Eunetha</u> : Études ayant des problèmes liés au protocole, aux populations ou aux procédures comparées <u>IQWiG</u> : NP	- Études randomisées comparant le dépistage du CBP par TDMfd à toute autre procédure de dépistage
Biais identifiés par les auteurs des méta-analyses	pour 2 essais (MILD, DANTE)	pour les 6 essais	pour 3 essais (ITALUNG, MILD, NELSON)
<p>FdeR : facteurs de risque ; Gpe : groupe ; NP : non précisé AME : Ame thoracic surgery collaborative group ; DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DLCST (Danish Lung Cancer Screening Trial), Garg, ITALUNG (Italian Lung Cancer Screening) ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LSS : Lung Screening Study ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek</p>			

3.1.2. Descriptif méthodologique des revues systématiques retenues intégrant ou non une méta-analyse

3.1.2.1. Revues systématiques intégrant une méta-analyse

Pour les 3 revues systématiques retenues intégrant une méta-analyse, cette dernière est fondée sur l'exploitation de données agrégées des essais randomisés sur le dépistage du CBP par TDMfd après une revue systématique de la littérature disponible (le descriptif détaillé des méta-analyses est présenté en Annexe 8, Tableau 27, Tableau 28, Tableau 29).

- Toutes les méta-analyses ont utilisé un modèle à effets aléatoires pour lequel l'estimation de l'effet dépistage par TDMfd a été calculé et exprimé en risque relatif (RR) ou Odds ratio (OR) ou pourcentage d'effet, avec son intervalle de confiance et un test d'hétérogénéité en complément.
- Les sources des publications issues des essais randomisés sont décrites, les critères de sélection de la littérature sont explicites, les critères d'inclusion et d'exclusion ont été précisés ; la sélection a été réalisée de manière indépendante par deux auteurs, les discordances ont été résolues par discussion ou par l'intervention d'un troisième lecteur.
- Le volume total de la population, pour laquelle un impact du dépistage du CBP par TDMfd a été évalué dans les méta-analyses, est compris entre 27 07 et 40 472.

- Le statut tabagique des populations n'est pas clairement défini pour les groupes comparés dans 1 méta-analyse (Brodersen (41)) et 1 méta-analyses inclut des facteurs de risque environnementaux de CBP en plus du tabagisme (EUNETHA-IQWG (35, 48)).
- La qualité méthodologique des études retenues est décrite et les biais des études commentés. L'impact de ces biais sur les résultats est cependant peu discuté par les auteurs des méta-analyses.
- Seules les analyses comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage, sont retenues dans la présentation des résultats, bien que les méta-analyses aient effectuées d'autres comparaison (EUNETHA-IQWG (35, 48), Passiglia, 2021 (45)).

5 critères d'évaluation (Tableau 3) des méta-analyse retenues ont pu être identifiés, qui concernent l'impact du dépistage par TDMfd, en comparaison à l'absence du dépistage, sur :

- la mortalité spécifique hommes et femmes confondus et avec une analyse par sexe ;
- la mortalité toutes causes hommes et femmes confondus et avec une analyse par sexe ;
- les CBP dépistés à un stade précoce (stade I-II) ou tardif (stade IV) ;
- le surdiagnostic ;
- la détection des cancers résécables par chirurgie.

Tableau 3 Critères d'évaluation analysé dans les méta-analyses retenues comparant le dépistage par TDMfd à l'absence de dépistage

Critère	Descriptif du critère d'évaluation	Méta-analyse(s) évaluant ce critère
Mortalité spécifique	Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la mortalité spécifique, en comparaison à l'absence de dépistage	Eunehta-IQWiG 2020 (35, 48) ; Passiglia 2021 (45)
Mortalité toutes causes	Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la mortalité toutes causes, en comparaison à l'absence de dépistage	Eunehta-IQWiG 2020 (35, 48) Passiglia 2021(45)
Détection précoce des CBP	Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la détection des cancers de stade I-II, en comparaison à l'absence de dépistage	Passiglia 2021 (45)
Détection tardive des CBP	Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la détection des cancers de stade IV, en comparaison à l'absence de dépistage	Passiglia 2021 (45)
Surdiagnostic	Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur le surdiagnostic de cancers, en comparaison à l'absence de dépistage	Brodersen 2020 (41) ; Passiglia 2021 (45)
CBP résécables par chirurgie	Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la détection des cancers résécables par chirurgie, en comparaison à l'absence de dépistage	Passiglia 2021 (45)

CBP : caner bronchopulmonaire ; TDMfd : scanner thoracique faible dose.

3.1.2.1. Revue systématique n'intégrant pas de méta-analyse

La méthode d'élaboration de la revue systématique sans méta-analyse publiée en 2019 par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux est décrite au Tableau 4 (INESSS (39)). Dans cette revue systématique l'INESSS a fait une évaluation de la performance, de l'efficacité clinique et de l'innocuité du dépistage du CBP par TDMfd, ainsi que de l'impacts organisationnel et économique de l'implémentation d'un programme de dépistage dans le contexte québécois.

À titre d'information la revue systématique publiée par l'INESSS en 2019 (39) a rapporté les résultats de 5 méta-analyses publiées entre 2010 et 2016 dont la qualité méthodologique a été jugée faible (Gopal 2010 (49)), moyenne (Fu 2016 (36, 38)) ou bonne (Usman Ali 2016 (40), Manser 2013 (50)).

Ces méta-analyses incluent des études qui comparent le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage, ou à un dépistage par radiographie thoracique ou l'agrégation dépistage par radiographie thoracique standard + absence de dépistage. Les résultats rapportés par les auteurs de la revue systématique ne distinguent pas les résultats des méta-analyses par procédure comparée et ne prennent pas en compte le niveau de qualité (la méta-analyse de Gopal n'a pas été exclue).

Tableau 4 Méthode d'élaboration de la revue systématique de l'INESSS : sources d'information, période et type de recherche documentaire, langue des publications, liste des références

1er auteur, année de publication, réf.	Sources d'information	Période de la recherche documentaire	Langue des publications incluses	Type de recherche documentaire	Liste des réf. incluses
INESSS, 2019 (39)	MEDLINE, Embase, Cochrane Library	2010 à mars 2017	Anglais	Automatisée et manuelle	10 études randomisées, 7 revues systématiques dont 5 avec méta-analyse.
Réf. : référence					

3.1.2.2. Essais randomisés inclus dans les méta-analyses retenues

Les 3 méta-analyses retenues ont inclus pour leurs analyses entre 5 à 6 des 8 essais randomisés internationaux publiés sur le dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage.

- Le bras contrôle est l'absence d'examen d'imagerie thoracique (avec cependant dans l'essai DANTE une radiographie thoracique standard au moment de l'inclusion).
- Les essais ont débuté entre 2001 et 2013, avec une durée totale de réalisation (incluant la période d'inclusion et le suivi post-randomisation) comprise entre 2 et 10 ans. Les publications finales de ces essais vont jusqu'à 2020 (excepté pour l'essai UKLS dont les résultats commencent à être publiés en 2021).
- 3 essais sont italiens (DANTE, ITALUNG, MILD), 1 est danois (DLCST), 1 inclut des populations en Belgique et aux Pays-Bas (NELSON), 1 est allemand (LUSI).
- Les données de ces 6 essais ont été extraites à partir de 24 publications (présentées en Annexe 10, Tableau 34, Tableau 35) datant de 2011 à 2020.

Les protocoles des essais randomisés varient sur les points suivants :

- Le nombre de sujets inclus est compris entre 2 450 et 15 792 (5 essais ont inclus entre 2 450 et 4 104 sujets) ;
- les caractéristiques des sujets inclus varient entre les essais randomisés en ce qui concerne : l'âge (49-75 ans [MILD] ; 50-59 ans [ITALUNG] ; 50-69 ou 70 ans [DLCST, LUSI] ; 60-74 ans [DANTE] ; 50-75 [NELSON]), le tabagisme (≥ 20 paquets-année ou 10 à 15 cigarettes/j pendant 25 ou 30 ans), la proportion homme/femme (% d'hommes compris entre 56 % et 100 %), les antécédents cancéreux personnels ou familiaux, le tabagisme chronique (exemple : le % de fumeurs actuels dans le groupe dépisté par TDMfd varie entre 50 % et 75 % ; le % de fumeurs actuels dans le groupe non dépisté varie entre 50 % et 90 %) ;
- de la même manière, les critères d'exclusion des sujets varient entre les essais : 1 à 13 critères d'exclusion selon les essais ;

- le nombre de rangs de dépistage par TDMfd varie de 4 à 5 (pour l'essai MILD le nombre de rang est de 5 quand dépistage biennal et 10 quand dépistage annuel), et l'intervalle entre les scanners est dans la majorité des cas de 1 an et au maximum 2 ans ;
- les critères morphologiques radiologiques définissant un dépistage positif varient entre les essais : ils sont fondés sur l'aspect des nodules (solide, semi-solide) et sur leur diamètre (≥ 4 mm ; > 5 mm ; $> 9,8$ mm) ou volume (> 250 mm³ ; > 500 mm³), ou sur leur vitesse de croissance (augmentation de volume d'au moins 25 % ; temps de doublement < 400 j) ;
- Les mesures d'accompagnement, comme l'incitation au sevrage tabagique, varient d'un essai à l'autre (incitation au sevrage rapportée dans les essais DLCST, ITALUNG, LUSI, NELSON).

Un descriptif synthétique des caractéristiques de ces essais et de leurs risques de biais est présenté en Annexe 9, Tableau 30, Tableau 31, Tableau 32, Tableau 33.

3.1.2.3. Biais et limites des essais inclus dans les méta-analyses retenues

Différents types de biais et limites sont identifiables dans les études incluses dans les méta-analyses, qui n'ont pas toujours été discutés par les auteurs de ces dernières :

- un biais de classification des décès : dans les études les décès induits lors de la confirmation diagnostique (accident grave liés aux examens invasifs³⁷, accidents chirurgicaux³⁸ ou anesthésiques, complications de la chimiothérapie et de la radiothérapie, cancers radio-induits³⁹) ne sont pas toujours comptabilisés dans le critère de mortalité spécifique. Une autre limite du critère de jugement "mortalité spécifique" est l'impact sur ce critère de la prévalence, de l'incidence, de la létalité et de la durée moyenne de la maladie⁴⁰ ;
- concernant la mortalité toutes causes, étant donné l'âge des sujets inclus (> 50 ans) et les comorbidités graves liées au tabagisme chronique (pathologies cardiovasculaires ou respiratoires autre qu'un cancer) et potentiellement mortelles, si l'effet à attendre sur la mortalité globale est de très petite taille, la puissance peut avoir été insuffisante pour identifier une différence sur la mortalité globale. De plus, le poids des comorbidités dans la cause de décès est plus importante quand les cancers sont de meilleur pronostic (dépistage de CBP peu avancés) et le poids des comorbidités augmente avec l'avancée en âge (comme la mortalité indépendamment du tabagisme chronique) ;

³⁷ La méta-analyse publiée par Usman Ali (40) rapporte 11,18 (IC_{95%} : 5,07–17,8) décès pour 1000 procédures de suivi invasives et 52,03 (IC_{95%} : 95% CI 15,77–88,28) patients avec complications majeures pour 1000 procédures de suivi invasives ; la méta-analyse publiée par Snowsill 2018 (47) rapporte une proportion de complications majeures à la suite d'interventions invasives comprises entre 10,7 % (NELSON) et 37,5 % (DLCST).

³⁸ Eunetha (48)-IQWIG (35) rapportent que dans l'essai DANTE une augmentation statistiquement significative du nombre d'effets indésirables en post-chirurgie pour CBP dans le groupe dépistage par TDMfd (OR : 3,48 [IC_{95%} : 1,41 ; 8,62] ; p = 0,004) et des complications graves survenues chez 0,04 % des personnes dépistées.

³⁹ La revue systématique sans méta-analyse publiée par l'INESS 2019 (39) estime le nombre de décès dus aux radiations à 1 décès sur 2 500 participants (risque de radiation : 0,05 % sur 10 ans)

⁴⁰ Si la mortalité spécifique (Ms) ne dépendait que de la prévalence (P) et de la létalité (L) selon la formule $Ms \approx P \times L$, alors la mortalité spécifique pourrait ne pas varier si le gain en létalité est compensé par l'augmentation de prévalence qui résulte du dépistage. Mais la prévalence dépend aussi de l'incidence (I) et de la durée moyenne de la maladie (Dm) selon la formule $P \approx I \times Dm$. Aussi l'effet du dépistage sur la prévalence peut être accentué ou atténué selon que l'effet du traitement précoce augmente la fréquence des guérisons (entraînant ainsi une diminution de la Dm) ou augmente la durée de la survie avec cancer (entraînant ainsi une augmentation de la Dm) (51)

- dans les études, du fait de la longue durée du suivi et du grand nombre de sujets inclus, la contamination du groupe témoin (patients bénéficiant d'un scanner thoracique à faible dose) est possible et son ampleur est rarement précisée dans les publications. Cette contamination peut réduire le bénéfice attendu du dépistage. Il en est de même pour les perdus de vue ou les sorties d'essai après inclusion, dont le nombre n'est pas rapporté dans les méta-analyses ;
- un déséquilibre d'âges a parfois été observé dans les études incluses dans les méta-analyses : cela peut être le reflet d'un manque de rigueur de la randomisation, lié aux conditions de réalisation des essais pris en compte (randomisations par blocs ou par "clusters" plutôt que randomisation individuelle) ;
- un biais de performance lié au fait que l'aveugle n'a pas toujours été respecté que ce soit pour les participants ou pour les investigateurs a été rapporté dans la plupart des études incluses dans les méta-analyses ;
- les études diffèrent sur le nombre de participants inclus : or plus le nombre de participants d'une étude est élevé, plus cette étude a un poids important dans la méta-analyse. Les méta-analyses n'évaluent pas l'impact du nombre de sujets inclus sur les résultats de leur méta-analyse, notamment en ce qui concerne le poids lié à l'effectif de l'essai NELSON qui représente entre 40 % et 50 % de l'effectif total des méta-analyses selon les groupes comparés ;
- les biais des études incluses dans les méta-analyses ont été contrôlés en partie par la randomisation pour le biais pronostic (la randomisation équilibre la variabilité des vitesses d'évolution des lésions dans les groupes comparés), le biais de surdiagnostic (bien qu'il n'existe pas de méthodes permettant de différencier les lésions dormantes de celles qui se manifesteront cliniquement, la randomisation des groupes dans les études permet de diminuer ce biais de surdiagnostic), le biais du temps d'avance au diagnostic (les études comparent la mortalité des groupes avec et sans dépistage pour obtenir une mesure valide de l'efficacité), ou par des analyses de sensibilité en sous-groupe.

Les biais identifiés par les auteurs des méta-analyses concernent principalement la procédure de randomisation et la procédure de respect de l'aveugle. Les auteurs des 3 méta-analyses retenues ne convergent pas en ce qui concerne le niveau de risque de biais estimé pour les études incluses (Tableau 5).

Tableau 5 Classification par niveau de risque de biais des essais randomisés faite par les auteurs des méta-analyses retenues

Méta-analyse (1 ^{er} auteur, référence)	Essais à faible risque de biais	Essais à risque modéré de biais	Essais à haut risque de biais
Eunetha-IQWIG(35, 48)	DLCST, ITALUNG, NELSON	LUSI	DANTE, MILD
Brodersen (41),	DLCST, LUSI	-	ITALUNG, MILD, NELSON
Passiglia (45)	ITALUNG, LUSI, NELSON	DANTE, DLCST, MILD	-

Les limites des méta-analyses, publiées sur la comparaison du dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage, **concernent d'une part l'hétérogénéité entre les études** :

- Les auteurs de la méta-analyse Passiglia (45) ont interprété l'hétérogénéité entre les études avec des seuils plus élevés que les valeurs standards : test I² de Higgins

considéré comme un niveau de d'hétérogénéité augmenté si $> 70\%$, alors que les niveaux d'hétérogénéité sont classiquement définis comme faible ($I^2 \leq 25\%$), modéré ($25\% < I^2 \leq 50\%$), élevé ($50 < I^2 \leq 75\%$), très élevé ($I^2 > 75\%$)⁴¹.

- pour analyser la source d'hétérogénéité, des analyses en sous-groupes ou des méta-régressions n'étaient pas toujours effectuées dans les méta-analyses et les auteurs n'expliquent pas le haut niveau d'hétérogénéité (Brodersen, 2020 (41)) ;
- Un essai domine par son effectif (NELSON) sur les autres essais inclus dans les méta-analyses (il représente entre 40 % à 50 % de l'effectif total selon les méta-analyses).

et d'autre part, le fait que certains critères d'évaluations n'ont pas été analysés dans les méta-analyses comme :

- ▶ la performance intrinsèque (sensibilité, spécificité) et extrinsèque (VPP) du dépistage ;
- ▶ l'impact du type de protocole de TDMfd (épaisseurs des coupes, nombre d'images acquises) ;
- ▶ l'impact des rangs de dépistage sur la performance du dépistage sur le long terme ;
- ▶ l'impact du taux de participation sur la performance du dépistage (dans les essais randomisés le taux de participation est compris entre 62 % et 95 %) ;
- ▶ l'impact sur le comportement tabagique des participants.

3.1.3. Résultats des revues systématiques intégrant ou non une méta-analyse

3.1.3.1. Synthèse des résultats sur l'évaluation des données non intégrées dans une méta-analyse

Les auteurs des revues systématiques concluent en ce qui concerne les données pour lesquelles aucune méta-analyse n'a été réalisée sont les suivantes (Tableau 6) :

- la baisse de la mortalité spécifique attendue grâce au dépistage du CBP par TDMfd a été estimé à -5 décès pour 1 000 personnes dépistées dans un délai d'environ 10 ans ($IC_{95\%}$: 3-8) par l'Eunetha-IQWIG (35, 48). Les auteurs de la revue systématique Brodersen (41) ont estimé que le dépistage du CBP par TDMfd, en comparaison à l'absence de dépistage, permettrait de prévenir 7 décès par cancer pour 1000 personnes dépistées ;
- les avantages liés à la mortalité sont partiellement contrés par les dommages causés par les résultats de dépistages faussement positifs et les surdiagnostics. L'Eunetha-IQWIG (35, 48) ont estimé qu'en raison des faux positifs, un minimum de 1 personne sur 1000 personnes dépistées et un maximum de 15 personnes sur 1000 personnes dépistées vont subir des procédures invasives qui n'auraient pas été effectuées sans le dépistage. Les auteurs de la revue systématique Brodersen (41) ont estimé que trois cancers du poumon seront surdiagnostiqués par décès par cancer du poumon évité (estimation égale à 38 % avec un $IC_{95\%}$ de 14 %-63 %).

La revue systématique de l'INESSS (39) conclut que le dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage augmente le taux de détection des CBP, diminue le taux de mortalité spécifique, et est associé à un taux de rappel, de faux positifs et de surdiagnostic importants (Tableau 6). Les estimations de la sensibilité et de la spécificité sont variables en l'absence de consensus sur le

⁴¹ Une nuance peut être apportée à cette interprétation du test de Higgins combiné à la valeur statistique de l'effet mesuré : le poids de l'hétérogénéité élevée sera minoré si les estimations de l'effet dans les études sont convergentes (52).

ystème de classification et de gestion des nodules et les auteurs de cette revue systématique estiment que la sensibilité du dépistage du CPB par TDMfd est de 94 % à 98 % et la spécificité de 72 % à 98 %.

Plusieurs limites identifiées dans la littérature sur la performance du dépistage par TDMfd ont été rapportées par les auteurs de cette revue de la littérature sans méta-analyse :

- les caractéristiques de la population ayant participé aux études peuvent influencer la transférabilité des résultats ;
- les critères d'admissibilité et les protocoles de dépistages sont variés selon les études, rendant difficile le groupement des études ;
- les critères de positivité des nodules diffèrent d'une étude à une autre, compliquant l'interprétation et limitant la portée des résultats ;
- le mode de calcul des cancers d'intervalle varie d'une étude à une autre ;
- une hétérogénéité des procédures de dépistage et une hétérogénéité de définition et de calcul de surdiagnostic dans les études limitent la portée des résultats.

Tableau 6 Résultats des revues systématiques intégrant ou non une méta-analyse

1er auteur, année de publication, réf.	Analyse des données de la littérature sur le dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage rapportée par les auteurs des revues systématiques
Brodersen 2020 (41)	<p>Efficacité clinique du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Le nombre de sujets à dépister sur 5 à 10 ans pour prévenir 1 décès par cancer du poumon est estimé à 250 <p>Risques à court et long termes du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une incidence 25 % plus élevée du CBP dans le groupe dépistage du sous-ensemble des études qui ont suivi les patients pendant 8 ans ou plus, ce qui correspondrait à un taux de surdiagnostic de 20 %
INESSS 2019 (39)	<p>Performance du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Se (TDMfd) : 98 %-94 % – Spe (TDMfd) : 72 %-98 % – Taux de rappel (TDMfd) : 7 %-30 % (1^{er} dépistage), 1 %-28 % (dépistages subséquents) – Taux de cancers d'intervalle : 1,8 %-3,0 % <p>Efficacité clinique du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Divergence des résultats en ce qui concerne l'impact du dépistage par TDMfd sur le taux de mortalité spécifique <p>Risques à court et long termes du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dose d'exposition reçue sur 3 ans : 8 mSv (résultat d'une étude) <ul style="list-style-type: none"> – Estimation 1 décès sur 2 500 participants due à la radiation (risque de radiation : 0,05 % sur 10 ans) – Taux de faux positifs : 90 % (rang-1) et 57 %-64 % dépistages subséquents – Interventions invasives pour une lésion bénigne : 8%-26 % des chirurgies
Eunetha-IQWIG 2020 (35, 48)	<p>Limites des essais randomisés comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Taux de participation dans les essais randomisés : 81 %-96 % (taux attendu en vie réelle méconnu) – Taux de contamination : 1 %-7 % (incertitude sur la validité de ces données) <p>Risques à court et long termes du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Impact sur la qualité de vie du dépistage : aucun essai randomisé n'a fourni de donnée exploitable – Essai DANTE : augmentation statistiquement significative du nombre d'effets indésirables en post-chirurgie pour CBP dans le groupe dépistage par TDMfd (OR : 3,48 [IC₉₅ % : 1,41 ; 8,62] ; p = 0,004) ; les complications graves sont survenues chez 0,04 % des personnes dépistées, et les complications mineures chez 0,3 % d'entre eux

Passiglia 2021 (45)

Efficacité clinique du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage :

- La diminution attendue du nombre de décès par CBP est estimée à -5 pour 1000 individus dépistés/an (IC_{95%} : -2 à -8)
- La diminution attendue du nombre de décès toutes causes confondues est estimée à -2 pour 1000 individus dépistés/an (IC_{95%} : -10 à +7)
- L'augmentation attendue du nombre de CBP identifiés à un stade précoce a été estimée à +16 pour 1000 individus dépistés/an (IC_{95%} : +9 à +27)
- La diminution attendue du nombre de CBP identifiés à un stade tardif est estimée à -6 pour 1000 individus dépistés/an (IC_{95%} : -4 à -8)
- L'augmentation attendue du nombre de CBP identifiés à un stade résecable par chirurgie a été estimée à +18 pour 1000 individus dépistés/an (IC_{95%} : +9 à +31)

Risques à court et long termes du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage :

- Le surdiagnostic a été estimé élevé (+38 %) mais l'hétérogénéité des études incluses (méthodologie, protocole, durée de suivi) peut avoir biaisé cette estimation, conduisant à une surestimation du surdiagnostic

3.1.3.2. Résultats des méta-analyses retenues, comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage, présentés par critère d'évaluation

Impact sur la mortalité spécifique

Deux méta-analyses ont évalué l'impact du dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage sur le critère de mortalité spécifique (Tableau 7) : Eunetha-IQWIG (35, 48) et Passiglia (45).

- Ces méta-analyses se sont fondées sur 6 essais randomisés (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON) avec une absence d'hétérogénéité entre les études et ont montré une diminution statistiquement significative de la mortalité spécifique.
- L'Eunetha-IQWIG a réalisé une sous-analyse en excluant 3 essais à haut risque de biais (DANTE, LUSI, MILD) pour laquelle la diminution de la mortalité spécifique n'est pas statistiquement significative (absence d'hétérogénéité entre les études). Les auteurs n'ont pas argumenté l'absence de significativité de cette sous-analyse, mais la non-significativité est peut-être liée à un manque de puissance de l'analyse statistique en raison d'un effectif diminué (nbre total initial de 33 703 passé à 23 102).
- Les deux méta-analyses ont fait une analyse en sous-groupes pour évaluer si les résultats observés de diminution de la mortalité spécifique avec le dépistage par TDMfd comparé à l'absence de dépistage diffèrent entre les sexes et ont conclu à l'absence de différence d'effet quel que soit le sexe.

Tableau 7 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la mortalité spécifique en comparaison à l'absence de dépistage

1er auteur, année, réf.	Nbre d'essais inclus (nom)	Nbre de sujets		Critère d'évaluation		Commentaires, limites
		TDMfd	Absence de dépistage	Valeur (IC _{95%}) p statistique	Hétérogénéité I ²	
Eunetha-IQWIG 2020 (35, 48)	6 (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON)	17 234	16 469	RR = 0,81 (0,72-0,91) p = 0,004	0 %	- Absence d'hétérogénéité significative entre les études - Pour toutes les études, les données de la période d'observation la plus longue (8-11 ans) ont été utilisées - Des sous-analyses par ancienneté des TDMfd ou la taille des centres de dépistage ne modifient pas les résultats - Une sous-analyse se restreignant aux études ayant un faible risque de biais (n TDMfd vs absence de dépistage : 11 565 vs 11 537) : RR = 0,80 [IC _{95%} : 0,60-1,06] ; NS ; I ² = 0 %) ► Baisse probable de la puissance de l'analyse en raison d'un effectif plus bas d'inclusion - Une sous-analyse sur le genre ne montre aucune différence d'effet sur la mortalité spécifique (mais hétérogénéité élevée entre les études) selon le sexe du participant (LUSI+NELSON pour les femmes vs DANTE+LUSI+NELSON pour les hommes)
Passiglia, 2021 (45)	6 (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON)	15 917	15 189	RR = 0,80 (0,69-0,92) p = 0,002	0 %	- Absence d'hétérogénéité significative entre les études

CBP : cancer bronchopulmonaire ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 5 % ; Nbre : nombre ; NS : non significatif ; réf. : référence ; RR : risque relatif ; TDMfd : scanner thoracique faible dose

DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek

* : le nombre de sujets par groupe comparé n'est pas précisé, le nombre total de sujets est de 40 472.

Impact sur la mortalité toutes causes

Deux méta-analyses (Eunetha-IQWIG (48)-(35), Passiglia (45)) ont évalué l'impact du dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage sur la mortalité toutes causes (Tableau 8).

- Les résultats de ces méta-analyses montrent une absence d'impact significatif du dépistage par TDMfd sur la mortalité toutes causes, en comparaison à l'absence de dépistage. L'hétérogénéité entre les études de ces 2 méta-analyses est nulle ou faible.

Tableau 8 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur la mortalité toutes causes en comparaison à l'absence de dépistage

1er auteur, année, réf.	Nbre d'essais inclus (nom)	Nbre de sujets		Critère d'évaluation		Commentaires, limites
		TDMfd	Absence de dépistage	Valeur (IC _{95%}) p statistique	Hétérogénéité I ²	
Eunehta-IQWIG, 2020 (35, 48)	6 (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON)	17 234	16 469	RR = 0,95 (0,88-1,03) NS	0 %	- Absence d'hétérogénéité significative entre les études - L'exclusion des essais ayant un risque élevé de biais (DANTE, LUSI, MILD) ne modifie pas les résultats (effet NS, hétérogénéité 51,4 %) - Pour toutes les études, les données de la période d'observation la plus longue (8-11 ans) ont été utilisées - Des analyses en sous-groupes ne montrent aucune différence d'effet selon le sexe du participant (LUSI+NELSON pour les femmes vs DANTE+LUSI+NELSON pour les hommes)
Passiglia, 2021 (45)	6 (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON)	15 917	15 189	RR = 0,98 (0,90-1,07) NS	27 %	- Aucune différence statistiquement significative entre les groupes - Hétérogénéité entre les études modérée - Les auteurs estiment que l'absence d'impact du dépistage par TDMfd sur la mortalité toutes causes, en comparaison à l'absence de dépistage, est liée au manque de puissance lié à u nombre total insuffisant de sujet, mais également aux risques de décès secondaires au tabagisme chronique

CBP : cancer bronchopulmonaire ; IC95% : intervalle de confiance à 5 % ; Nbre : nombre ; NS : non significatif ; réf. : référence ; RR : risque relatif ; TDMfd : scanner thoracique faible dose

DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek

Impact sur la détection des cancers de stade I-II

Une méta-analyse (Passiglia (45)) a évalué l'impact du dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage sur la détection des cancers de stade I-II (Tableau 9).

- Les résultats de cette méta-analyse montrent une augmentation statistiquement significative de la détection des cancers de stade I-II avec un dépistage par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage. Cependant ces résultats sont à interpréter avec prudence étant donné l'hétérogénéité élevée entre les études.

Tableau 9 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur le nombre de cancers de stade I-II* identifiés en comparaison à l'absence de dépistage

1er auteur, année, réf.	Nbre d'essais inclus (nom)	Nbre de sujets		Critère d'évaluation		Commentaires, limites
		TDMfd	Absence de dépistage	Valeur (IC _{95%}) p statistique	Hétérogénéité I ²	
Passiglia, 2021 (45)	6 (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON)	15 917	15 189	RR = 2,73 (1,91-3,90) p < 0,00001	63 %	- Hétérogénéité entre les études élevée (cependant les auteurs de la méta-analyse considèrent que seul un I ² > 70 % est une hétérogénéité significativement augmentée) - Les résultats concernant le dépistage des CBP de stade I-II sont à interpréter avec beaucoup de réserve étant donné la forte hétérogénéité entre les études

(*) : Les CBP de stades I et II sont des cancers localisés dans le thorax (selon les cas, aucun ganglion n'est touché ou, alors, un ou plusieurs à proximité de la tumeur) non métastasés à distance, c'est-à-dire dans d'autres organes (<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Quels-traitements/Traitements-et-etendue-du-cancer>)

CBP : cancer bronchopulmonaire ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 5 % ; Nbre : nombre ; réf. : référence ; RR : risque relatif ; TDMfd : scanner thoracique faible dose ; % : pourcentage ; DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek

* : le nombre de sujets par groupe comparé n'est pas précisé, le nombre total de sujets est de 40 472.

Impact sur la détection des cancers de stade IV

Une méta-analyse a évalué l'impact du dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage sur la détection des cancers de stade IV (Tableau 10).

- Cette méta-analyse (45) qui a inclus les données de 6 essais randomisés (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD et NELSON), montre une diminution statistiquement significative des cancers identifiés à un stade avancé, avec une absence d'hétérogénéité entre les études.

Tableau 10 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur le nombre de cancers de stade IV* identifiés en comparaison à l'absence de dépistage

1er auteur, année, réf.	Nbre d'essais inclus (nom)	Nbre de sujets		Critère d'évaluation		Commentaires, limites
		TDMfd	Absence de dépistage	Valeur (IC _{95%}) p statistique	Hétérogénéité I ²	
Passiglia, 2021 (45)	6 (DANTE, DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON)	15 917	15 189	RR = 0,67 (0,56-0,80) p < 0,0001	0 %	- Absence d'hétérogénéité statistiquement significative entre les études - La pertinence clinique de la diminution des CBP de stade IV avec le dépistage par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage n'est pas discutée

1er auteur, année, réf.	Nbre d'essais inclus (nom)	Nbre de sujets		Critère d'évaluation		Commentaires, limites
		TDMfd	Absence de dépistage	Valeur (IC _{95%}) p statistique	Hétérogénéité I ²	
<p>(*) : les CBP de stade IV sont des cancers métastasés, c'est-à-dire avec des métastases à distance, dans d'autres organes que le poumon où est située la tumeur (https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Quels-traitements/Traitements-et-etendue-du-cancer)</p> <p>CBP : cancer bronchopulmonaire ; IC95% : intervalle de confiance à 5 % ; Nbre : nombre ; NP : non précisé ; NS : non significatif ; réf. : référence ; RR : risque relatif ; TDMfd : scanner thoracique faible dose</p> <p>DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEDerlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek</p>						

Impact sur le surdiagnostic

Le surdiagnostic correspond à des lésions cancéreuses indolentes, cancers détectables uniquement par un dépistage, qui ne seraient jamais devenues symptomatiques. Une façon de mesurer le surdiagnostic consiste à comparer les taux d'incidence entre les populations dépistées et les populations non dépistées avec un suivi à long terme. Étant donné que les études n'ont pas rapporté systématiquement les taux d'incidence pour 100 000 années-personnes, le surdiagnostic est estimé par le ratio d'incidence cumulée (total des cancers du poumon divisé par la population totale randomisée) pour les patients dans chaque groupe (dépisté et non-dépisté) pour les essais avec un suivi long (3 à 5 ans). S'il n'y avait pas de surdiagnostics, après une période de suivi assez longue, l'incidence globale des cas devrait être la même dans les 2 groupes ou moins grande dans le groupe ayant fait l'objet d'un dépistage.

- Deux méta-analyses (Brodersen (41), Passiglia (45)) ont évalué l'impact du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage sur le surdiagnostic, mais comme elles portent sur les mêmes études et le même nombre de sujets, seule la méta-analyse de Brodersen a été retenue (Tableau 11), car elle fait une sous-analyse centrée sur les essais ayant un faible risque de biais (DLCST, LUSI).
- Les résultats de cette méta-analyse montre une augmentation statistiquement significative du surdiagnostic du dépistage par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage (pourcentage d'augmentation estimé à 38 %), mais ce résultat est à interpréter avec prudence étant donné que l'hétérogénéité entre les études est élevée. Cette hétérogénéité élevée serait liée, selon les auteurs des méta-analyses, aux différences de protocoles et de suivi des sujets entre les essais randomisés.
- La sous-analyse restreignant la méta-analyse aux études ayant un faible risque de biais (exclusion de MILD, ITALUNG, NELSON) augmente l'estimation du surdiagnostic estimé qui passe de 38 % à 49 % (p statistique passe de 0,02 à 0,01) avec une hétérogénéité entre les études diminuée (I² passe de 65 % à 58 %).

Tableau 11 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur le surdiagnostics en comparaison à l'absence de dépistage

1er auteur, année, réf.	Nbre d'essais inclus (nom)	Nbre de sujets		Critère d'évaluation		Commentaires, limites
		TDMfd	Absence de dépistage	Valeur (IC _{95%}) p statistique	Hétérogénéité I ²	
Brodersen, 2020 (41)	5 (DLCST, ITALUNG, LUSI, MILD, NELSON)	14 653	14 003	% d'effet = 38 (14 %-63 %) p = 0,02	65 %	<p>- Surdiagnostic défini comme le rapport entre l'incidence cumulée des cancers dans la population dépistée versus la population témoin, et le nombre de cancers dépistés (définis comme l'ensemble des cancers détectés par dépistage dans la population proposée au dépistage pendant la phase active).</p> <p>- Les auteurs n'ont inclus que les résultats des analyses ayant les durées de suivi les plus longues pour chaque essai randomisé</p> <p>- Hétérogénéité entre les études élevée. ► Les auteurs n'expliquent pas ce haut niveau d'hétérogénéité, notamment dans la méta-analyse avec les études à faible risque de biais</p> <p>- Sous-analyse en restreignant aux études ayant un faible risque de biais (n TDMfd vs absence de dépistage = 4 801 vs 4075) : % d'effet : 49 % (IC₉₅ % : 11 %-87 %) ; p = 0,01 ; I² = 58 %).</p> <p>- Les auteurs précisent que la contamination du groupe témoin peut, entre-autre, biaiser l'estimation du surdiagnostic : elle est de 20,3 % dans l'essai DLCST, 11,4 % dans l'essai LUSI, 1,2 % dans l'essai MILD, non précisée dans les essais NELSON et ITALUNG</p>

CBP : cancer bronchopulmonaire ; IC95% : intervalle de confiance à 5 % ; Nbre : nombre ; NP : non précisé ; réf. : référence ; RR : risque relatif ; TDMfd : scanner thoracique faible dose
 DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek

Impact sur les cancers détectés résécables chirurgicalement

Une méta-analyse a évalué l'impact du dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage sur la détection des cancers à un stade résécable par chirurgie (Tableau 12).

- Cette méta-analyse (45) qui a inclus les données de 4 essais randomisés (DANTE, DLCST, ITALUNG et MILD), montre une augmentation statistiquement significative des cancers résécables par chirurgie, avec une hétérogénéité modérée entre les études.

Tableau 12 Impact du dépistage du CBP par TDMfd sur l'identification des CBP opérables et résécables en comparaison à l'absence de dépistage

1er auteur, année, réf.	Nbre d'essais inclus (nom)	Nbre de sujets		Critère d'évaluation		Commentaires, limites
		TDMfd	Absence de dépistage	Valeur (IC _{95%}) p statistique	Hétérogénéité I ²	
Passiglia, 2021 (45)	4 (DANTE, DLCST, ITALUNG, MILD)	7 305	6 554	RR = 2,57 (1,34-3,24) p < 0,00001	39 %	- Hétérogénéité entre les études modérée

CBP : cancer bronchopulmonaire ; IC95% : intervalle de confiance à 5 % ; Nbre : nombre ; NP : non précisé ; réf. : référence ; RR : risque relatif ; TDMfd : scanner thoracique faible dose
 DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection

3.1.3.3. Conclusion et limites des méta-analyses sur la performance du dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage

Sur les 14 méta-analyses publiées entre 2016 et 2021 sur la performance du dépistage par TDMfd comparée à l'absence de dépistage, 3 ont été retenues. Ces 3 méta-analyses, fondées sur les données de 24 publications issues de 6 essais randomisés, montrent que le dépistage par TDMfd comparé à l'absence de dépistage (Tableau 13) :

- diminue de manière statistiquement significative la mortalité spécifique en comparaison à l'absence de dépistage et n'a aucun impact sur le mortalité toutes causes ;
- diminue de manière statistiquement significative le nombre de cancer détectés au stade IV en comparaison à l'absence de dépistage ;
- augmente de manière statistiquement significative le nombre de cancers détectés au stade I-II mais avec une hétérogénéité entre les études élevée ;
- augmente de manière statistiquement significative le nombre de cancers détectés à un stade résécable par chirurgie avec une hétérogénéité entre les études modérée ;
- augmente de manière statistiquement significative le surdiagnostic mais avec une hétérogénéité entre les études élevée.

L'hypothèse que la diminution de la mortalité spécifique est liée à l'augmentation ou la diminution du taux de détection du CBP selon son stade est à vérifier .

Différents facteurs ont un impact sur l'estimation du surdiagnostic au cours du dépistage : conception de l'étude (fréquence du dépistage par exemple), valeur seuil pour déterminer une lésion suspecte (Tableau 36, Annexe 10), éléments qui diffèrent entre les études.

Tableau 13 Synthèse des résultats des méta-analyses par critère d'évaluation

Critère de jugement	TDMfd vs sans dépistage	Degré de fiabilité en fonction du p statistique et du test I ² d'hétérogénéité
Mortalité spécifique	<p><u>Méta-analyse de Eunehta-IQWIG (35, 48) :</u> S (p = 0,004), 0 % d'hétérogénéité 6 essais inclus totalisant 17 234 sujets dans le groupe intervention et 16 469 dans le groupe absence de dépistage RR : 0,81 IC₉₅ % [0,72-0,91] Absence de différence d'effet entre les sexes ► Restriction aux essais à faible risque de biais: 3 essais inclus avec 11 565 sujets dans le groupe intervention et 11 537 dans le groupe absence de dépistage NS (diminution de puissance statistique en raison d'un effectif plus bas), 0 % d'hétérogénéité</p>	Diminution de la mortalité spécifique avec un niveau de preuve élevé
Mortalité toutes causes	<p><u>Méta-analyse de Eunehta-IQWIG (35, 48) :</u> NS, 0 % de hétérogénéité 6 essais inclus RR : 0,95 IC₉₅ % [0,88-1,03] Absence de différence d'effet entre les sexes</p>	Absence d'effet sur la mortalité toutes causes

Détection des cancers de stade I-II	<u>Méta-analyse de Passiglia (45) :</u> S ($p < 0,00001$), 63 % d'hétérogénéité 6 essais inclus avec 15 917 sujets dans le groupe intervention et 15 189 dans le groupe absence de dépistage RR : 2,73 IC _{95%} [1,91-3,90]	Augmentation de la détection des cancers de stade I-II avec un niveau de preuve modéré
Détection des cancers de stade IV	<u>Méta-analyse de Passiglia (45) :</u> S ($p < 0,001$), 0 % d'hétérogénéité 6 essais inclus RR : 0,67 IC _{95%} [0,56-0,80]	Diminution de la détection des cancers de stade IV avec un niveau de preuve élevé
Détection des cancers résécables par chirurgie	<u>Méta-analyse de Passiglia (45) :</u> S ($p < 0,00001$), 39 % d'hétérogénéité 4 essais inclus avec 7 305 sujets dans le groupe intervention et 6 554 dans le groupe absence de dépistage RR : 2,57 IC _{95%} [1,34-3,24]	Augmentation de la détection des cancers résécables par chirurgie avec un niveau de preuve assez fiable
Cancers d'intervalle	ND	
Faux positifs	ND	-
Se du dépistage	ND	-
Spe du dépistage	ND	-
VPP du dépistage	ND	-
Taux de rappel pour lésion suspecte	ND	-
Variabilité inter-lecteur	ND	-
Surdiagnostic	<u>Méta-analyse de Brodersen (41) :</u> S ($p = 0,02$), 65 % d'hétérogénéité 5 essais inclus avec 14 653 sujets dans le groupe intervention et 14 003 dans le groupe absence de dépistage % d'augmentation : 38 IC _{95%} [14 %-63 %] ► Restriction aux essais à faible risque de biais : 2 essais inclus totalisant 8 876 sujets S ($p = 0,01$), 49 % d'hétérogénéité % d'augmentation : 49 IC _{95%} [11 %-87 %]	Augmentation du surdiagnostic avec un niveau de preuve modéré
NS : non significatif à 5 % ; S : significatif à 5 % ; ND : pas de résultats décrits ; RR : risque relatif ; % : pourcentage		

Points clés des revues systématiques incluant ou non une méta-analyse

Les 4 revues systématiques, dont 3 méta-analyses sur la performance du dépistage du CBP par TDMfd comparée à l'absence de dépistage, sont les suivants :

- diminution significative de la mortalité spécifique (résultats convergents) ;
- absence d'impact sur la mortalité toutes causes (résultats convergents) ;
- diminution significative du taux de cancers dépistés à un stade avancé ;
- impact sur le taux de cancers dépistés à un stade précoce : augmentation à confirmer ;
- impact sur les CBP détectés à un stade résécable par chirurgie : augmentation significative ;
- impact sur le surdiagnostic : augmentation à confirmer (défavorable au dépistage).

Aucune méta-analyse n'a évalué la performance intrinsèque (sensibilité, spécificité) et extrinsèque (VPP) du dépistage du CBP par TDMfd. Certaines analyses n'ont pas été réalisées dans les méta-analyses : l'impact du type de protocole de TDMfd, des rangs de dépistage et du taux de participation sur la performance du dépistage.

Les revues systématiques de la littérature rapportent une variabilité des estimations :

- de la sensibilité/spécificité du dépistage du CBP par TDMfd comparée à l'absence de dépistage, liée à l'absence de consensus sur le système de classification et de gestion des nodules pulmonaire ;
- du niveau de risque augmenté de complications (majeures ou mineures) liées aux interventions invasives en aval associés au dépistage par TDMfd et du risque augmenté de surdiagnostic.

3.2. Recommandations/avis professionnels internationaux

3.2.1. Situation nationale et internationale du dépistage du CBP

En France, aucun programme de dépistage organisé ou ciblé du cancer du poumon n'est en vigueur en 2021. Le dépistage du cancer du poumon est fondé sur une stratégie opportuniste (dépistage ponctuel, non organisé, non contrôlé, non évalué, sans population éligible). Le nombre d'examens de dépistage opportunistes annuels est méconnu. Seulement 4 % à 5 % des CBP sont identifiés par dépistage avant le moindre signe d'alerte (hormis un tabagisme), et en 2020, seules 15 % à 25 % des tumeurs identifiées étaient opérables au moment de leur découverte (2).

Au niveau international en 2021, il n'existe pas de programme provincial ou territorial de dépistage organisé ou ciblée à grande échelle, hormis aux États-Unis, la Chine et la Corée du Sud :

- Aux États-Unis, Medicare (programme public d'assurance maladie de l'État) rembourse, depuis 2015, les frais du dépistage annuel par TDMfd pour les personnes âgées de 55 à 77 ans, fumeurs actuels ou ancien fumeurs (arrêt du tabagisme au cours des 15 dernières années)⁴². Dès 2017, le dépistage par TDMfd annuel a été proposé en routine pour l'ensemble de la population cible (53). Le dépistage par TDMfd est en cours de mise en œuvre aux États-Unis : En 2021, les différents états proposent ce dépistage aux personnes âgées de 50 à 80 ans fumeuses (≥ 20 paquets-années, fumeur actif ou sevré

⁴² les personnes qui bénéficient de Medicaid sont deux fois plus susceptibles d'être des fumeurs actuels que celles qui ont une assurance privée (26,3 % contre 11,1 %), et qu'elles sont touchées de manière disproportionnée par le cancer du poumon

depuis moins de 15 ans)⁴³. Toutefois, le taux de participation à ce dépistage est très bas (estimée à 15 % en 2021) (53).

- La Chine, depuis 2010, prend en charge un examen de dépistage par TDMfd du CBP chez les fumeurs âgés de 50 à 74 ans ou ayant des antécédents de tabagisme (≥ 30 paquets-année) En 2012, le Comité national de la santé de la Chine a annoncé le lancement d'un programme de dépistage (Cancer Screening Program in Urban China (CanSPUC)), qui ciblait les cancers les plus prévalent dans les zones urbaines, y compris le cancer du poumon (54). Ce programme de dépistage du CBP⁴⁴ mené dès 2013 dans la province du Henan en Chine auprès de 55 000 personnes à risque élevé a enregistré un taux de participation de 40 %, faible par rapport à l'attendu (55). Les essais cliniques princeps affichaient des taux de participation supérieur à 80 % de la population éligible (à risque élevé de CBP).
- Le gouvernement sud-coréen, depuis juillet 2019, prend en charge un examen de dépistage bisannuel par TDMfd chez les fumeurs âgés de 55 à 75 ans ou ayant des antécédents de tabagisme (≥ 30 paquets-année).

Un dépistage opportuniste existe dans plusieurs pays. En Europe, il n'y a actuellement aucune politique convenue pour le dépistage du cancer du poumon. Certains pays évaluent la faisabilité de la mise en œuvre du dépistage du cancer du poumon pour les fumeurs ou les anciens fumeurs dans le cadre d'un dépistage ciblé ou organisé (Australie, Canada, Royaume-Uni) par des expérimentations régionales⁴⁵ :

- Au Québec, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ont instauré en juin 2021 un projet expérimental (57) de dépistage du cancer du poumon par TDMfd dans huit établissements⁴⁶ (durée de 3 ans avec au moins 2 rangs de dépistage pour un dépistage annuel), s'adressant aux personnes de 55 à 74 ans à risque élevé de cancer du poumon (population cible⁴⁷ définie selon un risque de développer un CBP à 6 ans > 2 % avec exclusion de certaines comorbidités)⁴⁸. L'objectif de cette expérimentation est de vérifier les résultats des essais cliniques en vie réelle et d'évaluer l'impact d'un tel dépistage sur la structure de soins et la trajectoire de prise en charge des patients ayant un CBP. L'algorithme de la procédure de dépistage (durée, fréquence du dépistage, la définition des nodules suspects et de leur suivi) est fondé sur la littérature et un consensus d'experts⁴⁹. Une standardisation des procédures diagnostiques et des pratiques professionnelles, de la prise en charge thérapeutique a été définie. Les résultats du dépistage de 3 000 personnes permettront de statuer sur la poursuite de ce projet et de son

⁴³ Les critères d'éligibilité étaient initialement ceux de l'essai NLST (55-74 ans, fumeur de plus de 30 paquets-années, actif ou sevré depuis moins de 15 ans) à une exception près : l'âge maximal qui fut, élargi à 80 ans sur la base d'une étude de modélisation.

⁴⁴ Le dépistage annuel du CBP par TDMfd est recommandé en Chine pour les patients à haut risque chez les personnes âgées de 50 à 74 ans qui ont des antécédents de tabagisme au moins 20 paquets-année et qui fument actuellement ou qui ont cessé de fumer au cours des cinq dernières années.

⁴⁵ En Australie, la Queensland Lung Cancer Screening Study (QLCSS) a évalué la faisabilité de la mise en œuvre du dépistage du cancer du poumon pour les fumeurs ou les anciens fumeurs (≥ 30 paquets-années, fumeurs actuels ou ayant cessé de fumer au cours des 15 dernières années) âgés de 60 à 74 ans. Au Canada, cinq provinces ont entrepris des démarches en vue de l'élaboration d'un programme de dépistage du cancer du poumon et il existe plusieurs cohortes ouvertes de dépistage dans différents territoires. En Angleterre, le National Health Service a annoncé l'élargissement du programme Lung Health Check (56) (https://mft.nhs.uk/app/uploads/sites/12/2019/02/lung-health-check-manchester-report_tcm9-309848.pdf)

⁴⁶ Centralisation de l'organisation via des centres référents universitaires (4 réseaux).

⁴⁷ fumeurs actifs ou anciens fumeurs (durée de tabagisme ≥ 20 ans; cessation tabagique ≤ 15 ans)

⁴⁸ Selon le modèle de prédiction du risque PLCO (<https://inesss.algorithmes-onco.info/fr/calculateur-poumon>) (58)

⁴⁹ Groupe d'experts pneumologues, radiologues pour définir les protocoles standardisés, d'examen de suivi ou d'examen diagnostiques, de prise en charge thérapeutique ;

élargissement en programme provincial. A savoir, il a été constaté l'existence d'un dépistage opportuniste du cancer bronchopulmonaire au Québec, difficilement évaluable mais qui pourrait introduire un surdiagnostic.

- Le Royaume-Uni, en 2016, a mis en place un projet pilote (Manchester Lung Health Check) de dépistage du CBP par TDMfd chez les personnes âgées de 55 à 74 ans vivant dans des zones défavorisées et ayant un risque de cancer du poumon supérieur à 1,5 % sur 6 ans. Le National Health Service a annoncé l'élargissement de ce programme par la mise à disposition d'un plus grand nombre de tomodensitomètres mobiles.
- Un grand essai écossais du test EarlyCDT-Lung est en cours. Les résultats des deux années ont montré que le test EarlyCDT-Lung et le dépistage par TDMfd diminuaient l'incidence des stades précoces du cancer du poumon au moment du diagnostic. Des suivis de 5 et 10 ns sont prévus.

Points clés du dépistage du CBP en France et à l'étranger en 2021

En France

- Dépistage fondé sur une stratégie opportuniste : aucun programme de dépistage en vigueur.
- Nombre d'examens de dépistage opportunistes annuels méconnu.
- 4 %-5 % des CBP diagnostiqués au stade asymptomatique.

À l'étranger

- Pas de programme de dépistage organisé (provincial ou territorial), mais des dépistages opportunistes.
- Hormis aux Etats-Unis (mise en place d'un dépistage ciblé en routine, mais avec taux de participation estimé à 15 %), en Chine (mise en œuvre en cours d'un dépistage ciblé) et en Corée du Sud (prise en charge de l'examen de dépistage par TDMfd).
- Australie, Royaume-Uni, Canada : expérimentations en cours sur la faisabilité des paramètres cliniques dans une perspective de mise en place d'un dépistage organisé ciblé du CBP.
- Si le dépistage du cancer du poumon a été mis en place aux États-Unis, la pertinence de ce dépistage est encore à l'étude en Europe.

3.2.2. Recommandations/avis identifiés par la recherche documentaire

Une actualisation de la recherche documentaire a permis d'identifier 39 recommandations internationales ou avis ou évaluation de technologie de santé (Australie, Canada, États-Unis, France, Italie, Pologne, Royaume-Uni, Union européenne) publiés entre janvier 2016 et juillet 2021 sur l'efficacité et performance de la TDMfd dans le dépistage du CBP.

La rigueur d'élaboration, la clarté de présentation des résultats ont été évaluées par une analyse critique en fonction de la méthode d'élaboration des recommandations : ont été notamment appréciés les méthodes mises en œuvre et décrites dans le cadre d'une revue de la littérature et/ou la sollicitation d'un groupe d'experts et/ou le recours à une gradation du niveau de preuve et/ou la gestion des liens d'intérêts publiée. Les recommandations élaborées sur le fondement d'une revue systématique de la littérature bien conduite (sources et critères de sélection des preuves clairement décrits, forces et limites des preuves scientifiques clairement définies) ont été retenues.

- 4 recommandations (ou évaluation de technologie de santé) publiées par des institutions publiques ou sociétés savantes ayant une méthodologie détaillée et de bonne qualité, garantissant la certitude des résultats sur l'effet estimé d'une intervention, ont été retenues (Tableau 14) : 1 publiée en 2021 (USPSTF (53)), 1 en 2020 (EUNETHA (48, 59)), 1 en 2019 (INESSS (39)), 1 en 2018 (American College of Chest Physicians (60)). Trois d'entre elles sont nord-américaines (États-Unis et Canada) et une est européenne (Union européenne).
- 14 recommandations ou avis d'institutions publiques ou de sociétés savantes sur l'efficacité et la performance du TDMfd dans le dépistage du CBP sont de qualité insuffisante pour être retenues (c'est-à-dire ne présentant pas de méthodologie décrite et/ou ne reposant pas sur une revue de la littérature (2, 61-75)). À titre descriptif, une synthèse des résultats est présentée afin de préciser le positionnement des sociétés savantes vis à vis de la pertinence du dépistage du CBP et ainsi déterminer si celles-ci convergeaient ou non avec les recommandations de bonne qualité retenues (Annexe 11, Tableau 37).
- 21 recommandations ou avis n'ont pas été retenus car elles ne traitent pas explicitement du dépistage du CBP par TDMfd et de sa performance clinique (autres dimensions étudiées : médico-économique, éthique, facteurs de risque, participation/acceptation de la population cible, pratiques professionnelles), ou ne sont pas rédigés en anglais ou en français (Annexe 12, Tableau 38).

Tableau 14 Liste des recommandations internationales retenues

Année de publication	Pays	Institution, réf.	Titre
2021	États-Unis	US Preventive Services Task Force (53, 76-82)	Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement
2020	Europe	European Network for Health Technology Assessment (48, 83) European Network for Health Technology Assessment (59, 84)	Lung cancer screening in risk groups
2019	Canada	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (39)	Pertinence du dépistage du cancer du poumon par la tomographie axiale à faible dose
2018	États-Unis	American College of Chest Physicians	Screening for Lung Cancer CHEST Guideline and Expert Panel Report

3.2.3. Méthode d'élaboration des recommandations/avis retenus

La méthode d'élaboration des recommandations internationales retenues est décrite dans le Tableau 15 et le Tableau 16 ; la qualité méthodologique de ces recommandations est détaillée en Annexe 13, Tableau 39. Ces recommandations ont les caractéristiques suivantes :

- populations cibles : Personnes (50 à 80 ans ou 55 à 77 ans ou 55 à 74 ans) ayant des antécédents de tabagisme ou fumeurs actuels, personnes présentant d'autres facteurs de risque (professionnels, expositions aux toxines environnementales ou des antécédents familiaux de cancer du poumon), risque élevé de cancer du poumon (selon un modèle de prédiction du risque : risque > 2 % sur six ans) ;
- interventions comparées : dépistage par TDMfd vs absence de dépistage;

- critères de jugement : Incidence du cancer du poumon, mortalité spécifique, mortalité toutes causes, taux de détection, stade des cancers diagnostiqués, méfaits du dépistage (faux positifs conduisant à des tests inutiles et invasifs, procédures, découvertes fortuites et augmentation de la détresse, risques de complications suite à une biopsie, anxiété, surdiagnostic, conséquences liées aux faux positifs et aux complications des examens de suivi négatifs, exposition aux radiations dont les cancers induits) ;
- questions d'évaluation : avantages/inconvénients du dépistage du cancer du poumon par TDMfd par rapport à l'absence de dépistage, performance, efficacité du dépistage cancer du poumon par TDMfd, définition de la population cible (l'âge optimal de début et de fin du dépistage) et intervalle de dépistage optimal.

Tableau 15 Méthode d'élaboration et objectifs des recommandations internationales retenues

Pays, institution, année, référence	Méthodes	Interventions comparées	Critères de jugement
<p>Europe</p> <p>European Network for Health Technology Assessment, 2020 (48)</p>	<p>Revue systématique de la littérature et Méta-analyse</p>	<p>Dépistage par TDMfd vs absence de dépistage</p> <p>Dépistage par TDMfd + biomarqueurs vs Dépistage par TDMfd</p>	<p>Mortalité spécifique</p> <p>Mortalité toutes causes</p> <p>Méfais du dépistage</p>
<p>États-Unis</p> <p>US Preventive Services Task Force, 2021 (53, 76-79)</p>	<p>Revue systématique de la littérature</p> <p>Modèles de prévision des risques pour l'identification des adultes à risque plus élevé de mortalité par cancer</p>	<p>Dépistage par TDMfd vs absence de dépistage</p>	<p>Incidence du cancer du poumon</p> <p>Mortalité spécifique</p> <p>Mortalité toutes causes</p> <p>Méfais du dépistage (cancer radio-induit, faux positifs conduisant à des tests inutiles et invasifs, procédures, surdiagnostic, découvertes fortuites et augmentation de la détresse)</p> <p>Décès par cancer du poumon évités et années de vie gagnées</p>
<p>États-Unis</p> <p>American College of Chest Physicians, 2018 (60)</p>	<p>Revue systématique de la littérature et méta-analyse</p>	<p>Dépistage par TDMfd vs absence de dépistage ou radiographie pulmonaire ou autre</p>	<p>Mortalité spécifique</p> <p>Effets indésirables (risques de complications à la suite d'une biopsie, anxiété et surdiagnostic)</p>
<p>Canada</p> <p>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2019 (39)</p>	<p>Revue systématique de la littérature et analyse des bases de données administratives</p>	<p>Dépistage par TDMfd vs absence de dépistage</p>	<p>Mortalité spécifique</p> <p>Mortalité toutes causes</p> <p>Effets indésirables (risques à court terme : surdiagnostic, conséquences liées aux faux positifs et complications des examens de suivi négatifs, risque à long terme : exposition aux radiations dont les cancers induits)</p> <p>Stade des cancers diagnostiqués</p>

Tableau 16 Population d'évaluation, dimensions et questions d'évaluation traitées dans les recommandations ou avis internationales retenues

Pays, institution, année, référence	Population d'évaluation	Thèmes abordés	Questions d'évaluation sur la performance du test et efficacité de la procédure
Europe Europe European Network for Health Technology Assessment, 2020 (48) ⁵⁰	Adultes à risque élevé de cancer du poumon : - Personnes ayant des antécédents de tabagisme ou fumeurs actuels - Personnes présentant d'autres facteurs de risque (professionnels ou exposition aux toxines environnementales ou antécédents familiaux de cancer du poumon)	Efficacité clinique, organisationnel, informations à la population cible	Avantages/inconvénients du dépistage du cancer du poumon par LDCT par rapport à l'absence de dépistage Bénéfice/inconvénient du dépistage du cancer du poumon à l'aide de biomarqueurs en plus du LDCT par rapport au dépistage à l'aide du LDCT seul pour les personnes à risque élevé de cancer du poumon
États-Unis US Preventive Services Task Force, 2021 (53, 76-79)	50 à 80 ans avec une histoire de tabagisme de 20 paquets-année et fume actuellement ou a cessé de fumer au cours des 15 dernières années.	Population cible, efficacité clinique	Evaluation des avantages et les inconvénients du dépistage de cancer du poumon Définition de la population cible (l'âge optimal de début et de fin du dépistage) et l'intervalle de dépistage optimal
États-Unis American College of Chest Physicians, 2018 (60)	Fumeurs et anciens fumeurs asymptomatiques de 55 à 77 ans (30 paquets d'années ou plus et continuer à fumer/ avoir cessé de fumer dans les 15 ans)	Efficacité clinique, effets indésirables, médico-économique	Performance, efficacité du dépistage cancer du poumon par TDMfd
Canada Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2019 (39) ⁵¹	55 à 74 ans fumeurs et anciens fumeurs, risque élevé de cancer du poumon (selon un modèle de prédiction du risque : risque > 2 % sur six ans)	Performance test, efficacité clinique, effets indésirables, organisationnel, médico-économique	Performance, efficacité et innocuité du dépistage cancer du poumon par TDMfd.

⁵⁰ Les résultats de la méta-analyse sur laquelle ces recommandations sont basées sont décrits au chapitre précédent

⁵¹ Les résultats de la revue systématique sur laquelle ces recommandations sont basées sont décrits au chapitre précédent

3.2.4. Préconisations des recommandations et avis retenus

Au niveau international, les auteurs des recommandations ou avis publiés depuis 2016 rapportent que, dans les conditions contrôlées, et concernant la performance et l'efficacité clinique de la procédure par TDMfd dans le dépistage du cancer du poumon (Tableau 17) :

- des données probantes de haute qualité montrent que le dépistage du cancer du poumon par TDMfd entraîne peu ou pas de différence de mortalité globale par rapport à l'absence de dépistage ou à la radiologie pulmonaire classique ;
- des preuves de qualité modérée montrent que le dépistage du cancer du poumon avec la TDMfd réduit probablement la mortalité spécifique par cancer du poumon par rapport à l'absence de dépistage ou à la radiologie pulmonaire classique ;
- Les bénéfices sur la mortalité sont expliqués en partie par une augmentation significative des cancers détectés à un stade précoce, mais ceci peut refléter un niveau de surdiagnostic non négligeable, non qualifié à ce jour.

Concernant le surrisque à court et long termes :

- les auteurs des recommandations soulignent qu'au regard du nombre important de faux positifs, le dépistage du cancer du poumon par TDMfd peut augmenter le nombre d'événements indésirables et entraîner des dommages dus aux conséquences de faux positifs (complications graves voire des décès) ;
- les résultats en ce qui concerne le surdiagnostic sont hétérogènes d'une étude à une autre en raison de la variabilité des protocoles d'étude, ne permettant pas de statuer sur son ampleur et l'impact potentiel sur la population cible ;
- peu d'études évaluent les risques liés à la dose cumulative d'exposition au cours des rangs successifs de dépistage, et le nombre de cancers induits par cette exposition itérative.

Enfin, les auteurs soulignent que la balance bénéfices-risques est très dépendante du système de soins, du contexte organisationnel et sociétal du pays :

- le bénéfice en termes de mortalité spécifique est principalement opposé au préjudice résultant des faux positifs et du surdiagnostic. Toutefois, étant donné le manque de cohérence des résultats sur l'efficacité et la performance de la procédure et l'incertitude au niveau du risque, la plupart des pays (Canada, Royaume-Uni, hors États-Unis) ne statuent pas sur la balance bénéfice/risque de la TDMfd sur le dépistage du cancer du poumon ;
- l'implantation à grande échelle du dépistage du CBP n'est pas préconisée à ce stade des connaissances, notamment en raison de la difficulté de transposer les résultats des études au système de soin réel du pays concerné ;
- il reste un certain nombre de points en suspens pour le déploiement du dépistage du CBP au niveau national et des évaluations rigoureuses en contexte réel de soins doivent être mises en place (notamment les procédures d'identification et de caractérisation des nodules) ;
- la plupart des auteurs recommandent la mise en œuvre d'essais cliniques d'envergure en pratique courante dans des centres multidisciplinaires certifiés pour affiner les modalités de dépistage et sa faisabilité dans le système de soin propre à chaque pays.

- Les avis d'experts non-européens (non fondés sur une analyse systématique de la littérature) des sociétés savantes ou institutions publiques (Canada, États-Unis, Royaume-Uni) convergent avec ceux des recommandations de bonne qualité.

Par ailleurs, en raison d'une variabilité des protocoles d'étude, des critères de positivité retenus, de suivi et de diagnostic, les preuves disponibles d'après les auteurs des recommandations ne permettent pas de préciser la stratégie optimale de dépistage du cancer du poumon par rapport à d'autres stratégies. Les principaux points de discussion permettant la comparaison de différentes stratégies de dépistage concernent la sélection pré-test de la population à haut risque, la durée des intervalles entre deux examens, la définition des résultats positifs et la répartition post-test du risque de cancer radio-induit.

Malgré le manque actuel de preuves statistiques concernant la réduction de la mortalité rapportés par les auteurs des recommandations, différentes stratégies de dépistage dans la plupart des pays sont à l'étude (expérimentations d'envergure et analyses de faisabilité) offrant une vue multi-perspective sur la complexité du dépistage, avec des indications pour des améliorations de l'efficacité de la procédure et de la balance bénéfices-risques⁵².

Les préconisations faites par les auteurs des recommandations internationales de bonne qualité méthodologique sont présentées dans le Tableau 17 ci-après.

⁵² Au Canada, une expérimentation en contexte de soins pour confirmer les résultats (baisse de la mortalité spécifique dans un contexte encadré)

Tableau 17 Conclusions et préconisations des auteurs des recommandations et avis sélectionnés

Pays, institution, année, référence	Limites évoquées par les auteurs	Conclusions et préconisations des auteurs
<p>Europe</p> <p>European Network for Health Technology Assessment, 2020 (48)</p>	<p>Des sous-groupes n'ont pu être formés pour les différentes modalités de dépistage possibles (par exemple, nombre de cycles de dépistage ou différences organisationnelles ou biennuel vs annuel). Les conséquences des résultats de dépistage des faux négatifs n'ont pas été rapportées dans les études.</p> <p>Le dépistage par TDMfd sauve probablement environ 5 personnes sur 1 000 (IC95% [3 à 8]) de la mort par cancer du poumon dans un délai d'environ 10 ans et peut potentiellement prolonger la vie de certains d'entre eux par rapport à l'absence de dépistage. Le risque de surdiagnostic dans les études individuelles est compris entre 0 et 22 pour 1 000 personnes invitées au dépistage. Cela souligne l'importance d'un rapport bénéfice/risque positif pour maintenir le risque de surdiagnostic faible avec une stratégie de dépistage optimale.</p>	<p>Des données probantes de haute qualité montrent que le dépistage du cancer du poumon par TDMfd entraîne peu ou pas de différence de mortalité globale par rapport à l'absence de dépistage.</p> <p>Des preuves de qualité modérée montrent que le dépistage du cancer du poumon avec la TDMfd réduit probablement la mortalité par cancer du poumon par rapport à l'absence de dépistage.</p> <p>Cependant, le dépistage du cancer du poumon par TDMfd peut augmenter les événements indésirables et entraîner des impacts négatifs dus aux conséquences de faux positifs. De plus, cela entraîne des dommages en termes de surdiagnostic.</p> <p>Les preuves disponibles ne sont pas suffisantes pour répondre à la question de recherche de savoir si une stratégie spécifique de dépistage du cancer du poumon est favorable par rapport à d'autres stratégies de dépistage.</p>
<p>États-Unis</p> <p>US Preventive Services Task Force, 2021 (53, 76-79)</p>	<p>Pas de regroupement de données (hétérogénéité des populations et des protocoles de dépistage).</p> <p>Modélisation se basant essentiellement sur l'article de NELSON au regard de l'espérance de vie de la population cible et aussi de la taille et la complétude de l'étude. Toutefois, la population d'analyse est différente de la population incidente aux États-Unis (sujets plus jeunes, plus instruits et moins susceptibles d'être des fumeurs actuels que la population américaine éligible au dépistage). Cette différence entraînerait une sous-estimation des décès de toutes causes pour cette population de dépistage.</p> <p>La plupart des autres études n'ont pas utilisé de protocole des nodules optimal (pourrait réduire les faux positifs et donc les procédures invasives).</p> <p>Les obstacles à l'accès au dépistage du cancer du poumon pour les populations minoritaires non intégrées dans l'analyse.</p> <p>Les autres populations à risque autre que le tabagisme, qui pourraient réduire les disparités d'éligibilité et améliorer l'efficacité de dépistage, n'ont pas été étudiées.</p>	<p>Le dépistage des personnes à haut risque par TDMfd peut réduire la mortalité par cancer du poumon mais entraîne également des faux positifs conduisant à des tests inutiles et invasifs, un surdiagnostic, des découvertes fortuites, et une anxiété.</p> <p>Le dépistage annuel pour le cancer du poumon par TDMfd a un bénéfice net modéré chez les personnes à haut risque de cancer du poumon.</p> <p>USPSF recommande d'élargir la population éligible au dépistage annuel du cancer du poumon par TDMfd par rapport aux critères de 2013 : personnes plus jeunes (dépistage à partir de 50 ans au lieu de 55 ans), tabagisme moins important (20 paquets-années à la place de 30). Cette stratégie permettrait par rapport à celle de 2013 (85) de diminuer le nombre de décès liés au cancer du poumon, mais s'accompagnerait d'une augmentation des faux-positifs et d'une augmentation du surdiagnostic.</p>

Pays, institution, année, référence	Limites évoquées par les auteurs	Conclusions et préconisations des auteurs
États-Unis American College of Chest Physicians, 2018 (60)	La sélection des patients éligibles au dépistage, la qualité de l'imagerie et de l'interprétation des images, la gestion des résultats détectés à l'écran, et l'efficacité des interventions de sevrage tabagique peuvent affecter cet équilibre bénéfique/risque.	Les preuves suggèrent que le dépistage par TDMfd du cancer du poumon équilibre favorablement les avantages et les inconvénients. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser l'approche du dépistage par TDMfd. Proposition de dépistage annuel par TDMfd pour fumeurs asymptomatiques et anciens fumeurs âgés de 55 à 77 ans qui ont fumé 30 paquets-années ou plus et continuent à fumer, ou ont cessé de fumer dans les 15 ans.
Canada Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, 2019 (39)	Niveau d'incertitude élevé : trop dépendant du système de soins (données difficiles à transposer) : hétérogénéité des critères de positivité, des protocoles de diagnostics et de suivi et le manque de cohérence des résultats sur le plan de l'efficacité et l'innocuité du programme, performance du test. Exemple, les estimations de sensibilité et de spécificité dans les études randomisées sont variables en l'absence de consensus sur le système de classification des nodules.	Dans les conditions contrôlées, le dépistage du cancer par TDMfd engendre une réduction significative de la mortalité par cancer du poumon et pourrait entraîner une réduction de la mortalité toutes causes en comparaison au dépistage par radiographie pulmonaire. Les taux de rappel et de faux positifs restent importants, mais le dépistage par TDMfd augmente le nombre de cancers qui sont détectés à un stade précoce et diminue ceux détectés à un stade avancé. Incertitude concernant la capacité à reproduire les bénéfices et à réduire la mortalité en vie réelle (variabilité des protocoles d'étude). Le dépistage du cancer du poumon par TDMfd ne peut être proposé et accessible que dans le cadre d'une évaluation rigoureuse en contexte réel de soins, pour permettre notamment d'apprécier la performance et de statuer sur la pertinence d'implanter ou non programme de dépistage au Québec.

En complément de ces conclusions, une synthèse des recommandations et avis de moindre qualité méthodologique a été mise en perspectives avec les conclusions des recommandations internationales de bonne qualité méthodologique afin de préciser le positionnement des sociétés savantes vis à vis de la pertinence du dépistage du CBP, et ainsi déterminer si les avis convergeaient ou non avec ceux des recommandations de bonne qualité retenues.

Au niveau national

Dès 2018, plusieurs avis nationaux se sont prononcés en faveur ou défaveur de la stratégie de dépistage du cancer du poumon mais aucun avis français reposant sur une revue rigoureuse systématique de la littérature n'est à ce jour disponible en France.

- Dès la fin 2018, la société d'imagerie thoracique (SIT) et l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) se prononçaient pour la mise en place ce dépistage par TDMfd en France sur la base des résultats de l'étude NSLT ((86, 87)), qui selon les auteurs, montrait un bénéfice de ce dépistage sur la mortalité liée au CBP.
- En février 2021, trois sociétés savantes françaises (Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, Société de pneumologie de langue française et Société d'imagerie thoracique) ((61)⁵³) réaffirmaient leur position en faveur d'un dépistage ciblé du CBP par TDMfd. Notamment, sur la base de deux études randomisées (Nelson et NLST), les auteurs considèrent qu'il a été démontré que le dépistage par TDMfd réduisait significativement la mortalité spécifique. En revanche, elles considéraient que le niveau de preuve insuffisant ne permettait pas de recommander la mise en place d'un dépistage national organisé⁵⁴.
- En février 2021, l'Académie de médecine ((2)) publiait un avis défavorable à la mise en œuvre d'un dépistage organisé en routine (considérant que l'avis négatif rendu par la HAS en 2016 restait d'actualité notamment concernant la performance de la procédure), mais était favorable à un examen TDMfd dans le cadre d'un bilan de santé des sujets fumeurs⁵⁵.

Au niveau international

Les avis des sociétés savantes ou institutions publiques convergent avec ceux des recommandations de bonne qualité. En effet, les avis étrangers (Canada, Royaume-Uni) traitant du sujet de la performance de la TDMfd dans le cancer du poumon et de l'efficacité clinique (Healthcare Improvement Scotland en 2020 (64), Partenariat canadien contre le cancer en 2020 (65), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (66) suggèrent que :

- le dépistage du cancer du poumon par TDMfd n'a pas entraîné une différence statistiquement significative dans la mortalité globale par rapport à l'absence de dépistage (résultats des études peu cohérents) ;
- les preuves de qualité sont modérées concernant la réduction de la mortalité par le dépistage du cancer du poumon par TDMfd par rapport à l'absence de dépistage.

La grande majorité des avis étrangers ne préconisent pas la mise en place d'un programme pour la détection précoce du CBP dans un avenir proche. Seul le National Comprehensive Cancer network (88) propose dès 2017 un dépistage par TDMfd annuel en routine pour l'ensemble de la population cible⁵⁶. En 2020, les critères de la population cible ont été modifié (53): baisse de l'âge à 50 ans (au lieu de 55 ans) et du niveau d'exposition au tabac (20 PA au lieu de 30 PA). Le nombre d'adultes éligibles au dépistage du CBP é été augmenté de plus de 125 % (passant de 6,4 millions à 14,5

⁵³ Cette recommandation a été considérée comme ayant une qualité méthodologique insuffisante.

⁵⁴ La population cible identifiée par les auteurs représente les personnes âgées de 50 à 74 ans fumeuses ou ayant fumé et sevrées depuis moins de 10 ans (consommation de plus de 15 cigarettes par jour pendant au moins 25 ans ou plus de 10 ci-garetttes par jour pendant au moins 30 ans). Elles estimaient qu'il faudrait proposer à ces sujets cibles 2 examens tomodensitométriques espacés d'un an puis un tous les 2 ans, sur une période d'au moins 5 à 10 ans.

⁵⁵ La fréquence de cet examen n'était pas établie.

⁵⁶ Personnes âgées de 55 à 77 ans, fumeurs actuels ou ancien fumeurs (arrêt du tabagisme au cours des 15 dernières années)

millions). Cet élargissement à l'accès a été défini en vue de réduire en partie les inégalités sociales face au cancer du poumon dans le pays, notamment en termes de décès et d'années de vie gagnées⁵⁷.

En Europe, des sociétés savantes de l'Union Européenne (*l'European Respiratory Society (ERS)*, *l'European Society of Radiology (ESR)* et *l'European Society of Medical Oncology (ESMO)*) promouvaient dès 2017 par consensus d'experts la mise en œuvre du dépistage par TDMfd ((73-75)). Les auteurs de ces derniers avis soulignent l'importance de prérequis avant une éventuelle mise en œuvre du dépistage du CBP par TDMfd (notamment, définir une approche de stratification des risques, la diffusion auprès de la population-cible des informations sur les avantages et les inconvénients du dépistage et du sevrage tabagique, une gestion des nodules solides détecté ; un contrôle d'assurance qualité pour superviser les normes techniques).

3.2.5. Limites et portée des résultats des recommandations/avis retenus

Les auteurs des recommandations/avis internationaux rapportent des divergences dans les études concernant les critères de la performance et d'efficacité de la procédure :

- les estimations de sensibilité et de spécificité dans les études randomisées sont peu rapportées ou variables en l'absence de consensus sur le système de classification des nodules ;
- les estimations de la mortalité toutes causes des différentes études ne convergent pas toutes vers une réduction. Une des raisons expliquant l'absence de gain sur la mortalité est que le CBP est loin d'être la seule cause de mortalité chez les fumeurs ; la majorité des patients décèdent d'une autre pathologie liée au tabac ;
- peu de résultats concernant le taux de détection des cancers de bon pronostic sont rapportés dans les recommandations ;
- d'autres paramètres comme le taux de rappel, le taux de cancer de l'intervalle sont peu investigués dans les études, bien qu'ils nécessitent d'être considérés dans une perspective de dépistage. Néanmoins, les conditions de réalisation de ces études et les comparaisons des procédures de dépistage sont peu représentatives du contexte français, rendant difficile la transposabilité des résultats à la situation française ;
- peu de recommandations ou avis fondent leur argumentaire sur des méta-analyses (hors l'European Network for Health Technology Assessment (48)), expliquant que les méta-analyses sont difficiles à réaliser en raison de l'hétérogénéité des protocoles d'étude. Notamment les États-Unis (US Preventive Services Task Force, 2021 (53)) qui basent leur recommandation principalement sur un seul essai randomisé (NELSON) au regard de l'espérance de vie de la population cible de l'étude. Toutefois, la population d'analyse est différente de la population incidente aux États-Unis (sujets plus jeunes, plus instruits et moins susceptibles d'être des fumeurs actuels que la population américaine éligible au dépistage). Cette différence entraînerait une sous-estimation des décès toutes causes pour cette population de dépistage.

⁵⁷ Les futures recherches aux États-Unis explorent les risques tels que les antécédents familiaux de cancer du poumon et la susceptibilité génétique afin de développer des stratégies d'évaluation des risques qui pourraient identifier les personnes qui n'ont jamais fumé et qui présentent un risque élevé de cancer du poumon, mais qui ne sont actuellement pas admissibles au dépistage,

Les auteurs des recommandations soulignent que les résultats des études princeps publiées sur le sujet ne sont pas homogènes en ce qui concerne :

- la population incluse (la définition du risque élevé de CBP⁵⁸ et les tranches d'âge de la population cible)⁵⁹ : les critères de sélection de la population ciblée préconisés sont peu homogènes : population cible âgée de 50 ou 55 ans jusqu'à 75 ou 80 ans (avec une modulation sur différents type de facteurs de risque, notamment en ce qui concerne l'exposition tabagique). Les personnes participant aux essais ne sont pas représentatives de l'ensemble de la population potentiellement éligible au dépistage en vie réelle (niveau santé globale, comorbidités, exposition et comportement tabagique) ce qui peut entraîner une surestimation de l'efficacité de la procédure et une sous-estimation des effets délétères ;
- les procédures de dépistage comparées : la majorité des études cliniques (NELSON, MILD, LUSI; ITALUNG) ont comparé le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage ; l'étude DLCST a inclus un examen clinique annuel et une radiographie thoracique lors de l'inclusion des sujets ; l'étude DANTE a inclus une cytologie des crachats et une radiographie thoracique standard au moment de l'inclusion des sujets. Les résultats comparant les modalités de dépistage par TDMfd comparé à un dépistage par radiographie pulmonaire n'ont pas été rapportés par les auteurs de ces recommandations, restant sur le comparateur absence de dépistage ;
- et le protocole de dépistage⁶⁰ (en particulier, la fréquence, l'interprétation des images de scanner, la double lecture, la façon de mesurer la taille des nodules, la définition d'un résultat anormal, les examens complémentaires pour les cas positifs ou indéterminés, et la durée et la fréquence du dépistage). Ainsi, les modalités organisationnelles du dépistage sont très hétérogènes selon les pays (dépistage principalement annuel sur une durée de 3 ans à 25 ans) ou ces éléments ne sont pas précisés.

Tous ces paramètres peuvent avoir une incidence importante sur le nombre d'examens de dépistage, de cas de cancer du poumon détectés et de résultats faux positifs. Le manque de protocole clairement défini rend difficile l'évaluation. Cette hétérogénéité rend complexe la comparaison de ces études entre elles et le regroupement des résultats (par exemple dans le cadre d'une méta-analyse). La variabilité des protocoles d'étude souligne l'incertitude concernant la capacité à reproduire les bénéfices et à réduire la mortalité en vie réelle.

⁵⁸ Les critères d'inclusion des études s'appuient sur des « score de risques » différents et plus ou moins complexes pour définir les fumeurs inclus.

⁵⁹ Dans les 2 essais princeps (NELSON et NLST), de nombreux paramètres concernant la réalisation des tests étaient différents et ont été modifiés au cours de l'essai NELSON.

⁶⁰ La méthode est parfois peu documentée notamment sur la séquence des examens complémentaires pour l'exploration des nodules suspects à l'imagerie (pas standardisée), l'interprétation des images de scanner concernant la double lecture, la façon de mesurer les nodules, les critères de décision sur la positivité ou négativité.

Points clés des recommandations et avis professionnels

- Les auteurs des recommandations considèrent de façon consensuelle un manque de cohérence des résultats sur l'efficacité et la performance du test et de la procédure de dépistage, ainsi qu'une incertitude au niveau du risque.
- À l'exception des États-Unis et de la Chine, les pays ne préconisent pas une implémentation à grande échelle du dépistage du CBP par TDMfd en l'état actuel des connaissances. Ils estiment que la balance bénéfices-risques est très dépendante du système de soins, du contexte organisationnel et sociétal du pays, ce qui ne permet pas de garantir la capacité de reproduire les bénéfices et de réduire la mortalité spécifique observée dans les études en vie réelle. Les auteurs soulignent l'importance de prérequis nécessaires avant sa mise en place éventuelle en routine.
- Dans la plupart des pays, mise en œuvre d'essais cliniques d'envergure en pratique courante (expérimentations d'envergure et analyses de faisabilité) pour affiner les modalités de mise en œuvre du dépistage du cancer du poumon et sa faisabilité.

4. Discussion et conclusion

4.1. Ce que la littérature permet de conclure sur le dépistage du CBP par TDMfd

Seules deux recommandations internationales (Etats-Unis et Chine) identifiées concernent la mise en place en routine du dépistage du CBP par TDMfd.

Les méta-analyses des principaux essais cliniques randomisés et la revue systématique publiées depuis 2016 sur le dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage montrent des résultats concordants sur la mortalité spécifique (diminution significative) et la mortalité toutes causes confondues (absence d'impact significatif), ainsi que sur le taux de cancers dépistés à un stade avancé (diminution significative).

La différence potentielle d'efficacité du dépistage entre les hommes et les femmes est une question d'intérêt, notamment au regard de l'épidémiologie du cancer du poumon par sexe. L'essai NELSON a trouvé une réduction plus importante de la mortalité dans la petite population de femmes, non significative à dix ans de suivi, mais significative à un moment plus précoce.

- La transition de stade (*stage-shift*) est un effet attendu du dépistage et du temps de d'avance au diagnostic qu'il crée. Le *stage-shift* est un indicateur de l'impact du dépistage sur l'histoire naturelle d'une maladie.
- En revanche, il n'est pas un indicateur de l'impact du dépistage sur le pronostic de la condition dépistée : ce dernier dépend aussi, et surtout, du gain pronostique lié au traitement précoce.
- De plus l'absence de données sur l'évolution de l'incidence du CBP au fur et à mesure des rangs de dépistage ne permet pas d'évaluer correctement l'efficacité du dépistage. En effet, si l'incidence augmentait, sans retentissement sur les cancers graves, ni diminution significative de la mortalité en lien avec le dépistage, cette augmentation serait alors l'effet direct de l'intervention qui surdiagnostique des lésions sans utilité pour la santé des personnes. La fraction de surdiagnostic parmi les cancers dépistés ne peut être qu'estimée et dans les essais, elle dépend fortement de la durée du suivi, de l'espérance de vie individuelle restante et des risques concurrents de décès.
- Le surdiagnostic peut aussi être en relation avec les maladies concomitantes liées au tabac ou non (hors CBP) entraînant la mort, et de ce fait les CBP qui n'auraient pas eu le temps d'évoluer vers un état symptomatique voire d'entraîner le décès du patient du fait de son espérance de vie limitée peuvent être considérés comme surdiagnostiqués.

En ce qui concerne les critères de performance du test (sensibilité, spécificité, VPP, VPN⁶¹) ou de la procédure de dépistage, l'insuffisance de données synthétiques (revues systématiques avec ou sans méta-analyse associée) disponibles ou de données exploitables ne permet pas de conclure, et des études devraient être mises en œuvre pour apporter des éléments d'appréciation. Il en est de même pour le taux de faux positifs, le taux de rappel et d'examen complémentaires, le taux de surdiagnostic. La revue systématique de la littérature de l'INESSS (INESSS, 2019 (39)) conclut à une variabilité des estimations de la sensibilité/spécificité de la détection du CBP par TDMfd, liée à l'absence de consensus sur la classification et la procédure de gestion des nodules pulmonaires. Les auteurs de

⁶¹ Ces critères de performance extrinsèques peuvent être difficiles à valider et dépendent de la prévalence du cancer dans la population concernée et de la distribution de la gravité de la maladie dans la population dépistée.

cette revue systématique mettent en avant le risque augmenté de complications majeures liées aux interventions invasives en aval associés au dépistage par TDMfd et de surdiagnostic, en défaveur d'une mise en œuvre d'un dépistage, mais son niveau d'ampleur est difficile à apprécier.

Le niveau de preuve élevé concerne la diminution de la mortalité spécifique du dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage. Aucune étude ne fournit tous les éléments nécessaires pour documenter précisément le rapport avantages/inconvénients d'un dépistage : ciblé opportuniste ou organisé. Les essais randomisés sur lesquels les méta-analyses et revues systématiques se sont fondées sont d'une grande hétérogénéité en termes de méthodologie, de protocoles d'étude, de procédures comparées, de populations incluses (âge, définition risque élevé).

Pour rappel, l'analyse critique de la littérature publiée en 2016 par la HAS était limitée à 7 essais randomisés (AME, NLST, MILD, ITALUNG, LUSI, DLCST, DANTE)⁶² sur la performance du dépistage du CBP par TDMfd et n'avait évalué que l'impact du dépistage sur la mortalité spécifique. Elle concluait que seule l'étude américaine NLST suggérait qu'un dépistage par TDMfd pourrait réduire la mortalité spécifique ; néanmoins, elle comparait le dépistage du CBP par TDMfd à un dépistage par radiographie standard et les conditions de réalisation de cette étude n'étaient pas représentatives du contexte français. Enfin, la HAS concluait que les études étaient en défaveur du dépistage (fréquence élevée de faux positifs, risque accru de complications).

L'actualisation des données de la littérature sur la performance du dépistage du CBP par TDMfd présentée dans ce rapport d'orientation (portant sur les méta-analyses et les revues systématiques des études publiées entre 2016 et 2021) conclut avec un niveau de preuve élevé, que **le dépistage par TDMfd comparé à l'absence de dépistage diminue la mortalité spécifique**, n'a pas d'impact sur la mortalité toutes causes et diminue le taux de détection des CP de stade avancé. Les autres critères de performance n'ont pas un niveau de certitude suffisant pour conclure (augmentation de la détection des cancers à un stade précoce), certains éléments sont toujours en défaveur d'un dépistage (surdiagnostic), d'autres n'ont pas été évalués dans les méta-analyses (sensibilité, spécificité et VPP du dépistage, taux de faux positifs).

Concernant les effets délétères du dépistage, la revue systématique de l'Eunehta rapporte des données⁶³ issues des essais cliniques sur les conséquences des faux positifs et du surdiagnostic⁶⁴ :

- entre 0,1 % et 1,5 % des personnes incluses ont reçu un bilan diagnostique invasif en raison d'un résultat faux positif lors du dépistage ;
- entre 0,1 % à 1,3 % des personnes incluses ont eu des interventions chirurgicales avec des résultats bénins ;
- entre 0,04 % et 0,3 % des personnes dépistées ont eu des complications graves ou mineures à la suite des examens complémentaires déclenchés pour un faux positif ou un surdiagnostic.

Ces résultats suggèrent que le dépistage du cancer du poumon par TDMfd entraîne des effets délétères en raison des conséquences relatives aux faux positifs par rapport à l'absence de dépistage.

⁶² Les résultats NELSON ont été rapportés dans ce rapport HAS en 2016, mais les résultats sur la mortalité spécifique et globale de cette étude ont été publiés en 2020 (89). Ainsi, l'actualisation de la HAS n'a pas pris en compte les nouveaux éléments de cette publication.

⁶³ Données bornées min et max issues des essais cliniques princeps

⁶⁴ Correspond aux personnes qui ont eu un résultat de dépistage positif et pour lesquels la suspicion de cancer du poumon n'a pas été confirmée lors de l'investigation diagnostique invasive qui a suivi. Dans ce contexte, les procédures de diagnostic sont des procédures utilisées pour obtenir des résultats histologiques ou cytologiques de confirmation. Les interventions thérapeutiques chirurgicales ont été utilisées si le traitement et le diagnostic du tissu pulmonaire de distinction peu claire ne pouvaient pas être clairement séparés.

Toutefois, les auteurs des revues systématiques soulignent les limites suivantes dans l'interprétation des résultats :

- la nécessité d'un bilan diagnostique invasif n'a été enregistrée dans les études que pour le groupe dépisté par TDMfd ;
- les effets secondaires liés aux procédures diagnostiques invasives étaient rapportés de manière variable selon études (agrégation des données de complications pour les actes diagnostiques ou disponibilité des données individualisées par types de procédure diagnostique), impactant différemment les résultats sur les conséquences des faux positifs.

Points clés de la performance technique et de l'efficacité clinique du test de dépistage TDMfd du cancer du poumon

- En l'état actuel de la littérature, le niveau de preuve élevé concerne la diminution de la mortalité spécifique du dépistage par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage et l'absence d'impact sur la mortalité toutes causes.
- Le dépistage du CBP par TDMfd a un impact clinique sur le taux de cancers détectés à un stade avancé (réduction, avec un niveau de preuve élevé) et à un stade précoce (augmentation à confirmer).
- Il n'est pas possible de se prononcer sur certains critères de jugements de performance et d'efficacité : la VPP, les sensibilité et spécificité du dépistage, le taux de faux positifs, le taux d'examens complémentaires (taux de rappel) qui n'ont pas été explorés par une méta-analyse ; et les revues systématiques rapportent des résultats variables selon les essais randomisés colligés.
- Aucune étude ne fournit tous les éléments nécessaires pour documenter réellement le rapport avantages/inconvénients d'un processus de dépistage (ciblé ou/et organisé).
- Certains éléments en défaveur d'un dépistage restent à explorer : un taux de faux positifs élevé et ses conséquences observées, une augmentation du surdiagnostic dans les méta-analyses.

4.2. Limites des résultats de la littérature

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique en ce qui concerne les données de performance et d'efficacité est fondée sur la confiance que l'on a du lien possible entre l'intervention à évaluer et les résultats de recherche, et se mesure selon 3 critères : la qualité méthodologique, la cohérence des résultats et la transférabilité/pérennisation au contexte français.

L'analyse critique des méta-analyses, des revues systématiques et des recommandations internationales s'est concentrée sur les publications ayant une méthodologie de bonne qualité. On observe cependant, pour certains critères d'évaluation, peu de cohérence des résultats des publications. Ceci peut s'expliquer en partie par l'hétérogénéité des protocoles des études publiées.

La littérature analysée, publiée depuis 2016, rapporte les résultats de 3 méta-analyses (retenues sur leur bonne qualité méthodologique) sur le dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage, totalisant des effectifs compris entre 27 07 et 40 472 sujets. Ces méta-analyses se fondent sur 6 essais cliniques randomisés (correspondant à 24 publications). Ces études ne sont pas homogènes en termes de qualité⁶⁵, de population incluse, de protocole, et cette hétérogénéité entre les études

⁶⁵ La méthode est parfois peu documentée notamment sur la séquence des examens complémentaires pour l'exploration des nodules suspects à l'imagerie (pas standardisée), l'interprétation des images de scanner concernant la double lecture, la façon de mesurer les nodules, les critères de décision sur la positivité ou négativité.

concerne notamment : la définition du risque élevé de CBP (descriptif des facteurs de risque)⁶⁶. Elles diffèrent notamment pour les éléments suivants :

- le nombre de sujets inclus (2 450 et 15 792) ;
- les tranches d'âge de la population cible (entre 49 ans et 75 ans avec des écarts d'âge min-max compris entre 9 ans et 26 ans) ;
- l'interprétation des images de scanner : façon de mesurer la taille des nodules (en diamètre ou en volume), définition d'un résultat anormal (critères de décision sur la positivité ou la négativité de l'image radiologique en diamètre [> 4 mm à > 15 mm] ou volume [> 250 mm³ à > 500 mm³], vitesse de croissance [augmentation de volume d'au moins 25 % ou temps de doublement de 400-600 j]) ;
- les examens complémentaires pour les cas positifs ou indéterminés ;
- le nombre de cycles de dépistage (2 à 5 rangs, hormis l'essai MILD qui rapporte jusqu'à 10 cycles) et la fréquence du dépistage (annuel, biennal, variable au cours du temps) ; les modalités de suivi du dépistage et la durée du suivi (2 à 10 ans) .

Tous ces paramètres peuvent avoir une incidence importante sur le nombre d'examens de dépistage, de cas de CBP détectés et de faux positifs. Cette hétérogénéité rend complexe la comparaison de ces études entre elles.

Par ailleurs, les conditions de réalisation des études et les comparaisons des procédures de dépistage sont peu représentatives du contexte français, rendant difficile la transposabilité des résultats à la situation française. Il n'y a pas d'études cliniques d'envergure publiées qui permettent de disposer de données françaises qui explorent les avantages et inconvénients de la mise en œuvre d'un dépistage du CBP en France :

- En 2017, une étude (90) a modélisé l'impact médico-économique d'un dépistage organisé du CBP à partir des données démographiques de la population française en faisant varier le taux de participation au dépistage, et en se fondant sur l'essai clinique NLST⁶⁷ (donc un nombre de faux positifs conséquent).
- Des expérimentations régionales françaises devant permettre d'évaluer la faisabilité de la mise en œuvre d'un dépistage du CBP sont en cours : la cohorte DEP-KP80, étude prospective évaluant le dépistage organisé du CBP dans le département de la Somme (inclusion de 1 300 sujets en 2018, critères d'inclusion et d'exclusion comparables à ceux de l'essai NLST, trois scanners sur trois ans) se terminera fin 2021 ; l'étude pilote multicentrique CASCADE⁶⁸, ayant commencé en 2021, devrait inclure des femmes fumeuses (25 PA) âgées de 50 à 74 ans et a pour objet d'évaluer les réticences vis-à-vis du dépistage du CBP.

⁶⁶ Les critères d'inclusion des études s'appuient sur des « score de risques » différents et plus ou moins complexes pour définir les fumeurs inclus.

⁶⁷ Essai randomisé qui compare le dépistage du CBP par TDMfd au dépistage par radiographie standard.

⁶⁸ L'objectif de cette étude est de démontrer que la lecture des scanners par un radiologue formé au dépistage, aidé d'un logiciel de détection, a des performances similaires à une double lecture experte, en prenant comme référence l'étude NELSON. Le critère d'évaluation principal sera la performance diagnostique (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et rapports de vraisemblance) de la lecture initiale aidée par logiciel de détection vs le gold standard (diagnostic histologique pour les dépistages positifs et stabilité à 2 ans pour les dépistages négatifs).

Points clés des limites des résultats de la littérature scientifique

Les éléments disponibles dans la littérature scientifique ne permettent pas de dégager des choix consensuels de modalités de dépistage applicables en routine et de définition de la population cible, et ne garantissent pas la transposition des résultats en vie réelle (résultats reproductifs).

Les études ne sont pas comparables, ni du point de vue de la méthodologie, ni pour les résultats obtenus, et cela ne permet pas de définir un protocole précis de dépistage, ni de statuer sur les modalités de dépistage les plus adaptées au système de soin français.

Différents scénarios de modalités de dépistage restent à être évalués en adéquation avec le système de santé français.

4.3. Mise en perspective des données de la littérature avec les attentes en termes d'efficacité, de qualité et de sécurité d'un programme national de dépistage organisé du CBP

Un programme national de dépistage organisé du CBP s'il devait être mis en place, devrait suivre un processus structuré, appliqué à une population prédéfinie, comprenant : 1) un TDMfd pour identifier les personnes susceptibles d'avoir un cancer ; 2) des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic (examens radiologiques, prélèvement et examen histologiques) ; 3) une intervention thérapeutique précoce si un cancer est détecté.

- Prenant en compte le fait que le pronostic du CBP est d'autant plus mauvais que la maladie est évoluée et qu'un retard au diagnostic peut expliquer un diagnostic à un stade avancé, il est logique de penser qu'une intervention précoce, dans le cadre d'un programme de dépistage, est forcément bénéfique par rapport à ne rien faire et attendre les premières manifestations de la maladie.
- Cependant cette vision, centrée sur la personne malade, ne correspond pas à la réalité d'un dépistage organisé, intervention de santé publique, qui est proposée à des personnes asymptomatiques (dont une majorité n'est pas malade). Il en résulte que les avantages attendus en termes d'efficacité, de qualité, de sécurité et d'éthique d'un dépistage du CBB en routine par TDMfd sont à prendre en compte et discuter avant toute décision de mise en œuvre d'un tel dépistage.

Plus précisément les attentes en termes d'efficacité, de qualité et de sécurité d'un programme de dépistage du CBP sont :

- un dépistage du CBP à un stade précoce ;
- un dépistage qui permet de diminuer la mortalité spécifique avec un taux de surdiagnostic limité et acceptable ;
- un même niveau de performance des dispositifs de TDMfd, quel que soit la marque et le modèle ou l'interface de traitement d'image ;
- une homogénéité de la qualité d'interprétation et de sécurité de la procédure de dépistage sur l'ensemble du territoire ;
- une absence de perte de chance liée à : différence d'accessibilité selon le territoire à la procédure de dépistage, différence de qualité de la procédure de dépistage, variabilité inter-lecteur.

4.3.1. Efficacité clinique du dépistage

Le but du dépistage du cancer du poumon est de réduire la mortalité des personnes dépistées chez lesquelles un CBP sera confirmé, et d'obtenir une transition de stade, c'est-à-dire davantage de diagnostics de CBP peu évolués (curable par la chirurgie) en augmentant le taux de CBP dépistés aux stades I-II, et en diminuant le taux CBP dépistés au stade IV (stade avancé, incurable).

L'atteinte de ces objectifs comporte les limites suivantes :

- l'intervalle de temps propice au dépistage se situe lors de la phase présymptomatique du CBP, c'est-à-dire entre le début des premières altérations précoces bronchopulmonaires, asymptomatiques ou paucisymptomatique, et se termine au moment où la perception des symptômes liés au CBP inciteront la personne à consulter et à obtenir un diagnostic. Cependant, la maladie progresse à des rythmes différents selon les individus et la nature des tumeurs, en fonction de leur âge, de leur niveau d'exposition au tabagisme chronique, de la nature histologique du CBP, et de facteurs de susceptibilité individuels (hérédité) et environnementaux (toxiques cancérigènes ou cofacteurs cancérigènes) ;
- comme dans bon nombre de cancers, les CBP qui ne seront pas détectés précocement sont probablement ceux qui auront la croissance la plus rapide et seront les plus mortels (la proportion de ce type de CBP est à préciser) ;
- il est à noter que les cas de CBP diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage (sujets asymptomatiques) peuvent ne pas être identiques aux cas diagnostiqués durant la phase symptomatique (les différences portent autant sur l'histoire naturelle que sur la réponse aux traitements) ;
- étant donné que le facteur de risque principal de CBP est le tabagisme chronique, et que ce tabagisme chronique est responsable de nombreuses autres pathologies que le CBP (qui augmentent le risque de décès de maladies cardiovasculaires et les insuffisance respiratoires chroniques), il existe toujours un risque concurrent de décéder de quelque chose d'autre que de la maladie dépistée (CBP). Or plus le risque de décéder d'une autre cause est élevé, plus le risque de surdiagnostiquer une maladie par dépistage est grand⁶⁹ (25) ; il est donc important de s'interroger sur les comorbidités à inclure et exclure de la définition de la population cible.
- L'absence d'effet sur la mortalité toute causes peut être lié à une réelle absence d'effet, ou à un manque de puissance des méta-analyses agrégeant les données des différentes études du fait des comorbidités associées à l'âge et au tabagisme chronique qui réduit l'ampleur de l'effet et la puissance statistique des comparaisons. De par cette interférence avec les comorbidités liées à l'âge et au tabagisme chronique, ce critère de jugement est peu pertinent pour mettre en évidence une supériorité de la performance du dépistage du CBP par TDMfd comparé à l'absence de dépistage.

En l'état actuel des connaissances, les résultats des méta-analyses montrent que le dépistage du CBP par TDMfd réduit la mortalité attribuable au cancer du poumon chez les personnes ayant un risque augmenté de CBP et une diminution le taux CBP dépistés au stade IV.

⁶⁹ En effet, le surdiagnostic ici correspond à des CBP pour lesquels un traitement n'aurait pas eu le temps d'être efficace sur la mortalité spécifique, étant donné les comorbidités du sujet et une espérance de vie réduite, ce dernier décédant d'une autre cause que le cancer avant que celui-ci soit pris en charge thérapeutiquement ; ou des sujets pour lesquels les examens invasifs auraient un impact majeur sur le risque de décès étant donné les comorbidités du sujet.

Les méta-analyses ne montrent pas de diminution significative de la mortalité toutes causes confondues quelles que soient les procédures comparées : ce critère de jugement est peu pertinent du fait de l'interférence sur la mortalité de l'âge et du tabagisme chronique, et de la nécessité d'avoir un suivi à très long terme sur une importante cohorte.

Les méta-analyses montrent une diminution du taux de CBP dépistés à un stade avancé (stade IV) avec le dépistage du CBP par TDMfd, en comparaison à l'absence de dépistage. L'augmentation du taux de détection des cancers à un stade précoce (stade I-II) dans une méta-analyse est à interpréter avec prudence du fait de l'hétérogénéité élevée des études incluses dans cette méta-analyse. Les revues systématiques rapportent que l'augmentation des cancers détectés à un stade précoce concernerait majoritairement le cancer du poumon non à petites cellules.

En l'état actuel des connaissances, la transition de stade, liée au dépistage par TDMfd, vers des CBP peu évolués (donc plus facilement curables par chirurgie), en augmentant le taux de CBP dépistés aux stades I-II, est à confirmer.

4.3.2. Performance du dépistage

La validité intrinsèque d'un test, exprimée par ses valeurs de sensibilité et de spécificité, est un élément parmi d'autres dans la chaîne de preuves du cadre analytique permettant d'évaluer l'efficacité du dépistage. Dans un dépistage idéal, ayant une sensibilité et une spécificité de 100 %, le seuil à partir duquel le résultat est considéré comme anormal (diamètre ou volume du nodule identifié en TDMfd) permettra de définir qu'au-dessous de ce seuil le dépistage sera négatif et les personnes seront indemnes d'un CBP, et les personnes ayant un CBP auront un résultat au-delà de ce seuil. Dans la pratique, les résultats d'un test de dépistage ont une marge d'incertitude qui entoure le résultat du test et, quelle que soit la valeur du seuil de positivité choisie, le test identifiera des faux positifs (personnes qui auront à subir des examens complémentaires dont certains seront invasifs alors qu'ils n'ont pas de CBP) et des faux négatifs (personnes qui seront rassurées à tort alors qu'elles ont un CBP).

La balance bénéfique/risque du dépistage est discutée dans la littérature :

- pour Wilson (91), une proportion assez élevée de faux positifs est acceptable (faible spécificité), mais la proportion de faux négatifs devra être très faible (sensibilité élevée) ;
- selon Taplin (92), une sensibilité élevée ($\geq 80\%$) et une spécificité élevée ($\geq 90\%$) sont souhaitables, tout en posant comme base de réflexion que la spécificité est la mesure la plus importante à considérer pour apprécier la qualité d'un test, puisqu'il s'agit du facteur qui influencera le nombre de faux positifs (choisir un test très sensible mais peu spécifique, donc avec un nombre de faux positifs important, n'est acceptable que si la confirmation diagnostique par un autre test peut se faire sans surcoûts ou risques démesurés pour le patient).

D'autre part, le test aura une valeur prédictive positive (VPP) d'autant plus grande que la prévalence est élevée parmi les personnes dépistées : d'où le choix de définir précisément la population cible du dépistage : parmi les fumeurs, quel niveau d'exposition choisir (exprimée en paquets-années, ancienneté du tabagisme, nombre de cigarettes fumées par jour) et quelle catégories d'âges au regard des bénéfices attendus d'une prise en charge précoce du CBP (de l'âge médian d'incidence maximale du CBP dans la population française exposée au tabagisme chronique) dans une population qui est exposées en plus du risque de CBP à un décès prématuré lié aux tabagisme chronique (maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires non cancéreuse).

À noter que la sensibilité d'un programme de dépistage organisé dépend de la sensibilité du test de dépistage, mais aussi du taux de participation et des conditions de réalisation du programme de

dépistage : délai entre 2 tests (la sensibilité du programme de dépistage augmente si l'on raccourcit le délai entre 2 tests), acceptabilité et sensibilité des examens de confirmation diagnostique en cas de test positif. Enfin, cette sensibilité dépend du temps moyen passé dans la phase préclinique de la maladie, durant laquelle le cancer est détectable par le test de dépistage (plus cette phase est longue, plus la sensibilité du programme de dépistage est élevée).

Enfin, le dépistage par TDMfd doit être réalisé et interprété avec une bonne reproductibilité, paramètre qui est influencé par les variations dues à l'examineur (entre les observateurs et pour un même observateur), celles dues à la personne examinée et celles dues au test lui-même.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de conclure précisément sur la sensibilité, spécificité et VPP du dépistage du CPB par TDMfd. Les méta-analyses ne font aucune analyse statistique sur la sensibilité, la spécificité et la VPP du dépistage, ni sur la reproductibilité de réalisation et d'interprétation des examens par TDMfd. Les revues systématiques ne rapportent pas de données sur la VPP du dépistage.

Les méta-analyses n'ont pas rapporté de résultats concernant le taux de rappel et les revues systématiques rapportent des résultats différents selon la typologie des études poolées : diminution du taux de rappel dans les études mais non statistiquement significative ou résultats non-concordants.

À noter que les examens complémentaires faisant suite au rappel des sujets positifs lors du dépistage peuvent être à l'origine d'une augmentation de la dose d'exposition chez les sujets ayant des examens radiologiques itératifs, mais aussi de complications, et qu'un programme de dépistage produisant beaucoup de faux positifs peut mettre le système de santé à rude épreuve, en raison des examens complémentaires qu'ils nécessitent et de l'usage des services hospitaliers ad hoc.

En l'état actuel des connaissances, les études analysées dans les revues systématiques ou les méta-analyses ne permettent pas de se prononcer sur l'impact du dépistage du CPB par TDMfd sur le taux de rappel et d'examens complémentaires, et ne permettent donc pas d'évaluer l'impact en termes d'effets secondaires délétères du dépistage (complications liés aux examens diagnostiques invasifs, sur-exposition, impact psychologique).

4.3.3. Effets délétères du dépistage

Aucune méta-analyse n'a évalué l'impact du dépistage par TDMfd sur le taux de faux positifs en comparaison à l'absence de dépistage. Les revues systématiques rapportent un taux de faux positifs diminué selon certains protocoles d'étude mais qui reste cependant élevé (est-il acceptable au regard des bénéfices estimés ?). Dans certaines études, l'application de critères de risque fondés sur le volume ou la taille de la tumeur, la vitesse de croissance, ou d'autres critères caractéristiques des nodules⁷⁰ pour définir qu'une anomalie est potentiellement maligne, bénigne ou indéterminée⁷¹, a permis de limiter le risque de faux positifs tout en augmentant le nombre d'examens complémentaires.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de se prononcer sur le niveau du taux de faux positifs (hétérogène dans les revues systématiques en raison des modalités de dépistage testés).

⁷⁰ On distingue classiquement trois types de nodules thoraciques : solides, en verre dépoli et mixtes et en fonction de leur taille au scanner on parle de micronodule (diamètre < 3 mm), de nodule (diamètre compris entre 3 et 30 mm, de masse (diamètre > 30 mm). Dans les études, les nodules solides sont également mesurés par leur volume (déterminés par mesure assistée par ordinateur) exprimé en mm³). Classiquement, les éléments en faveur d'une lésion suspecte sont les suivants : diamètre > 20 mm ; contours irréguliers, spiculés ; densité du nodule : image persistante en verre dépoli de plus de 10 mm ou avec composante solide (nodule mixte) ; bronchogramme aérique ou pseudo-cavitation ; calcifications excentrées, en mottes dispersées. (93)

⁷¹ p. ex. le calculateur PanCan, le protocole Lung-RADS, Canada, 2020

Les méta-analyses suggèrent une augmentation du taux de surdiagnostic avec la TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage (estimé à 38 %).

En l'état actuel des connaissances, il semble probable que le dépistage par TDMfd augmente le risque de surdiagnostic, mais cela doit être confirmé par des études de meilleure qualité et mis en balance avec son bénéfice réel.

La revue systématique Eunetha-IQWIG rapporte concernant les effets délétères du dépistage du CBP, un taux d'examens diagnostiques invasifs pour un dépistage faux positif de 0,1 % à 1,5 %; un taux de complications mineures à graves faisant suite à ces examens complémentaires de 0,1 % à 1,3 %.

4.3.4. Niveau de certitude des conclusions fondées sur les données de l'actualisation de la littérature

La combinaison de l'estimation de l'ampleur des bénéfices attendus du dépistage et de l'évaluation de la qualité de la preuve, fondée sur l'actualisation de la littérature qui y est associée, détermine le degré d'incertitude.

Points les clés sur les certitudes et incertitudes des conclusions sur le dépistage du CBP après analyse de la littérature synthétique (revues systématiques avec ou sans méta-analyse associée (Tableau 8))

Bénéfices du dépistage

Niveau de certitude élevé

- Diminution du taux de mortalité spécifique
- Diminution du taux de détection des CBP à un stade tardif (stade IV)

Niveau de certitude modéré

- Augmentation du taux de détection des CBP à un stade précoce (stade I-II)

Absence de données

- Augmentation de la VPP du dépistage et du rappel du patient pour examens complémentaires additionnels
- Augmentation de la spécificité, sensibilité du test et de la procédure de dépistage
- Diminution du taux d'examens complémentaires et de faux positifs

Critère non retenu

- Bénéfice sur la mortalité toutes causes confondues non démontré, mais ce critère de jugement est peu pertinent du fait de l'interférence sur la mortalité de l'âge et du tabagisme chronique (et de la nécessité d'avoir un suivi à très long terme sur une importante cohorte)

Risque du dépistage

Niveau de certitude modéré

- Augmentation du risque de surdiagnostic

Tableau 18 Objectifs du dépistage du CPB par TDMfd (efficacité, performance, limitation des risques)

Critère d'évaluation	Niveau de certitude	Résultats	Limites	Données manquantes
Objectifs d'efficacité clinique du dépistage du CBP				
Diminuer le taux de mortalité spécifique	Élevé	Résultats convergents : diminution de la mortalité spécifique, absence d'impact sur la mortalité toutes causes	La mortalité spécifique doit prendre en compte toutes les causes de mortalité secondaire liées au dépistage du CBP Le bénéfice attendu sur la mortalité toutes causes est difficile à évaluer étant donné l'impact de l'âge et du principal facteur de risque sur le risque de décès par une maladie autre que le CPB	Définir les critères de comorbidités des patients à prendre en compte dans les protocoles pour les analyses de sensibilité (en particulier données françaises) Absence de pertinence du critère de mortalité toutes causes
Augmenter le taux de détection des CBP à un stade précoce (stade I-II)	Modéré	Cancers à un stade précoce : résultats non concordants et hétérogénéité des études	Méconnaissance de l'histoire naturelle du CBP Méconnaissance sur la proportion de CBP indolents (existence ?)	Données sur l'histoire naturelle de la maladie par type de CBP selon son stade (en particulier données françaises)
Diminuer le taux de détection des CBP à un stade tardif (stade IV)	Élevé	Cancers à stade avancé : diminution du taux de détection		
Augmenter le taux de cancers identifiés à un stade résecable par chirurgie	Modéré			
Objectifs de performance du dépistage du CBP				
Augmenter la VPP du dépistage et du rappel	Absence d'indication	Absence de données pour conclure dans les revues systématiques et les méta-analyses	La VPP est fortement influencée : - par la spécificité du test utilisé, (elle est peu influencée par sa sensibilité) ; - par l'incidence de la pathologie, d'où l'intérêt de sélectionner très finement les personnes à dépister	Étude évaluant la VPP du dépistage par TDMfd dans la population cible, en faisant varier les critères de définition de la population cible (en particulier données françaises)
Augmenter la spécificité	Absence d'indication	Les revues systématiques rapportent une estimations variables d'une étude à une autre Absence de données pour conclure dans les méta-analyses	Une spécificité élevée se fait souvent aux dépens de la sensibilité du test La spécificité varie selon le seuil de positivité de la TDMfd définissant une lésion suspecte (valeur seuil en diamètre ou volume des nodules). La qualité de l'image influence-t-elle la valeur seuil de positivité du TDMfd.	Étude évaluant la spécificité du dépistage par TDMfd dans la population cible

Objectif de limitation des effets délétères du dépistage du CBP				
Diminuer le taux d'examens complémentaires et de faux positifs	Absence d'indication	Taux de rappel et de faux positifs estimés importants dans les revues systématiques	L'augmentation du risque de surdiagnostic rapporté dans les méta-analyses doit être confirmé par des études de meilleure qualité.	Étude évaluant le taux de faux positifs, le taux d'examens complémentaires et le sur-diagnostic (en particulier données françaises)
	Modéré	Absence de données pour conclure ou inexploitable dans les méta-analyses		

4.4. Critères de validation de la mise en place d'un programme national de dépistage organisé

Pour décider de mettre en œuvre un dépistage national du CBP par TDMfd trois éléments décisionnels doivent être validés (94) :

- 1) Les conditions de base sont réunies pour justifier de poursuivre l'évaluation si :
 - le problème de santé est suffisamment grave ou fréquent ► cet élément est validé ;
 - la durée de la phase présymptomatique ou symptomatique précoce est suffisamment longue ► cet élément est à confirmer ;
 - un test ayant une bonne performance pour détecter précocement le CBP est disponible ► cet élément est à confirmer.

- 2) La balance des avantages du dépistage par rapport à ses inconvénients en tenant compte de la qualité de la preuve est favorable si :
 - la mortalité spécifique est diminuée par le dépistage ► cet élément est validé
 - le taux de dépistage des cancers de stade IV est diminué par le dépistage ► cet élément est validé ;
 - le taux de détection des cancers de stade I-II est augmenté par le dépistage ► cet élément est à confirmer ;
 - le taux de rappel et d'examens complémentaires est faible ► cet élément est à confirmer ;
 - le taux de faux positifs est faible ► cet élément est à confirmer ;
 - le taux de surdiagnostic n'est pas trop élevé ► le taux de surdiagnostic est augmenté : cet élément est à confirmer notamment en ce qui concerne son ampleur.

- 3) Le dépistage possède des qualités recherchées pour sa mise en œuvre si :
 - la population cible est clairement définie ;
 - la procédure de dépistage à mettre en place est clairement définie ;
 - la sécurité du dépistage est garantie ;
 - l'efficacité du dépistage est démontrée ;
 - la qualité du dépistage est garantie, pérenne et contrôlable ;
 - l'organisation du dépistage permet de garantir sa qualité et sa pérennité ;
 - le dépistage est en adéquation avec le respect de l'éthique, de la démocratie en santé et n'augmente pas les inégalités sociales de santé.

L'ensemble de ces sept critères n'a pas fait partie de l'actualisation de la littérature de ce rapport d'orientation et reste à évaluer. Les objectifs de l'analyse de ces critères sont listés ci-après à titre informatif.

Population cible du dépistage

En ce qui concerne la population qui sera éligible au dépistage il conviendra :

- de caractériser cette population cible (tranches d'âge, nombre de paquets-années, ancienneté d'arrêt du tabagisme) en ce qui concerne le principal facteur de risque de CBP qui est le tabac. Étant donné le risque engendré par les doses d'exposition des examens d'imagerie par scanner faible dose, d'autant plus que ceux-ci seront répétés, ce dépistage ne peut se généraliser à toute une population mais doit être réservé aux personnes à haut risque de développer un cancer du poumon : fumeurs, ex-fumeurs mais aussi les personnes exposées. Toutefois, la définition du risque attribuable de l'exposition au tabac caractérisant la population cible varie dans les études publiées. Plusieurs indicateurs (durée et intensité de l'exposition, durée du sevrage tabagique, âge de début du tabagisme) ont été utilisés dans les essais pour estimer l'intensité de l'exposition. Ces indicateurs ne sont pas strictement superposables et ne permettent pas de définir de manière consensuelle la population dite "fortement" exposée au tabac (actuel ou ancien). Le Canada dans son projet pilote de faisabilité définit la population éligible selon un modèle de prédiction du risque de CBP⁷² pour limiter les effets délétères en population ;
- de définir le nombre de personnes potentiellement éligibles au dépistage du CBP (selon la définition de la population cible) dans un contexte strictement français ;
- de préciser s'il faudra inclure ou non dans la population cible des personnes ayant été exposées professionnellement ou non, à des toxiques cancérigènes et définir des types et niveaux d'exposition ;
- de préciser les comorbidités à inclure ou exclure de la définition de la population cible, de façon à optimiser l'évaluation de l'efficacité du dépistage.
- de mettre en place une évaluation de l'impact psychologique du dépistage et des interventions conjointes de sevrage tabagique ⁷³.

Procédure dépistage

Pour ce qui est de la procédure de dépistage proprement dite, de nombreux points restent à préciser :

- la fréquence du dépistage, durée de répétition des cycles de dépistage à long terme ; mesures d'accompagnement (sevrage tabagique par exemple). Pour mieux définir la périodicité idéale, des modèles mathématiques sont disponibles (la périodicité optimale doit prendre en considération la durée de la phase présymptomatique et symptomatique précoce de la maladie, son évolution et ses processus physiopathologiques). L'augmentation de la périodicité aura comme conséquence d'élever la valeur de sensibilité ;
- Les stratégies de dépistage s'orientent de plus en plus vers des dépistages personnalisés en fonction du niveau de risque personnel de chacun, du genre, ou des actions de dépistage couplées à des actions de prévention (dépistage accompagné d'aide au sevrage tabagique par exemple) ;
- la définition des nodules pulmonaires suspects et la stratégie de gestion de ces derniers (examens complémentaires), afin de maximiser les avantages et de réduire au minimum les effets néfastes du dépistage ;

⁷² Un de risque de développer un CBP à 6 ans > 2 % (Modèle PLCO)

⁷³ Intégration d'un programme d'abandon du tabagisme au sein du programme de dépistage par TDMfd.

- l'impact du sexe sur le risque de CBP et la nécessité d'une procédure spécifique (exemple : tranches d'âge) de dépistage et de prise en charge du CBP en fonction du sexe : à noter l'essai NELSON rapporte une réduction plus importante de la mortalité chez les femmes, non significatif à dix ans de suivi, mais significatif avant ;
- l'impact de l'apport de l'intelligence artificielle en termes de performance pourrait être évalué afin de définir sa place dans la stratégie (en dépistage et/ou en post-dépistage). L'évolution des méthodes d'imagerie et de traitement limite l'extrapolation des résultats des méta-analyses car il est possible que les innovations technologiques futures conduisent à détecter des lésions de plus en plus petites vont accroître les taux de faux positifs ;
- les modalités de diffusion de l'information sur le dépistage du CBP à mettre en place auprès des professionnels de santé et de la population afin d'atteindre et de maintenir un taux de participation au dépistage suffisant.

Sécurité du dépistage

En ce qui concerne les risques liés à la procédure de dépistage (en y incluant les examens invasifs de confirmation diagnostique), il convient d'évaluer :

- les risques liés à la répétition des examens de dépistage (nombre de cycles et rythme) sur la durée de suivi des personnes entrant dans le dépistage en termes de dose d'exposition aux radiations (expositions itératives) : la TDMfd, permet en théorie de délivrer des doses d'exposition plus faibles que la TDM classique⁷⁴, cependant, la dose d'exposition acceptable dépend des choix constructeurs pour les scanners, et de l'anatomie de la personne examinée. Ces risques liés à la dose d'exposition n'ont pas été évalués dans la plupart des essais cliniques de dépistage⁷⁵. De même, aucune étude n'a publié de données concernant les effets d'une exposition répétée à des intervalles réguliers sur plusieurs années chez les patients dans le contexte d'un dépistage (cancer radio-induit) ;
- les risques concernant le taux de complications graves subséquentes à l'obtention d'un résultat positif du dépistage, le taux de surdiagnostic⁷⁶ et de surtraitement, ainsi que l'impact psychologique du dépistage et de son résultat (notamment en cas de faux positif) reste à être évalué (les données disponibles sont insuffisantes pour être exploitables) ;
- les bénéfices/risques en termes de qualité et de sécurité identifiés en fonction des évolutions technologiques de la TDMfd (exemple : apport des techniques d'intelligence artificielle, logiciels de lecture) sont des champs d'évaluation à envisager sur le long terme.

Efficiency du dépistage

Toute mise en place d'un programme de dépistage organisé nécessite au préalable l'évaluation de son efficacité :

- par une estimation du rapport différentiel coût-efficacité de la TDMfd dans le contexte français du dépistage du CBP par rapport à l'absence de dépistage. Pour alimenter le

⁷⁴ Dans son projet pilote de dépistage du CPB, le Ministère de la Santé et des Services sociaux québécois a défini précisément les paramètres d'acquisition et de reconstruction suggérés, selon le modèle d'appareil de TDMfd utilisé ; l'objectif étant d'assurer un temps d'acquisition rapide et un indice de dose (CTDI vol) adéquat, qui se traduit par une dose efficace inférieure à 1 mSv pour un patient de poids standard.

⁷⁵ En effet, la dose de rayons X effectivement reçue par les individus dépistés était très rarement documentée dans les études de dépistage et le caractère faible de la dose de rayons X effectivement reçue est difficile à établir.

⁷⁶ Le surdiagnostic est un problème potentiel dans tous les programmes de dépistage du cancer, ainsi que dans le dépistage du cancer du poumon. Le surdiagnostic est défini comme le diagnostic de cancer, confirmé histologiquement, en tant que résultat d'un dépistage, qui n'aurait jamais été diagnostiqué si le dépistage n'avait pas eu lieu.

modèle, il serait nécessaire d'évaluer la réduction de la mortalité, les gains en QALY (prenant en compte le surdiagnostic, le surtraitement des patients selon l'intervalle de temps entre les scanners, la stratégie de gestion des nodules et le taux de participation);

- par une estimation des coûts générés selon les différents scénarios envisagés, qui devront être estimés dans le contexte de soins français : dépistage avec ou sans accompagnement au sevrage tabagique, modulations de la procédure de dépistage selon l'âge, les facteurs de risque, le sexe.

Qualité du dépistage

Afin de minimiser le risque de sur ou sous-diagnostic (à l'origine de sous ou surtraitement pouvant avoir des conséquences délétères) par un dépistage de qualité, il convient :

- de s'assurer du maintien d'un haut niveau de qualité d'interprétation et une variabilité inter-lecteur minimale par la mise en place d'une la formation professionnelle continue pour faire face aux évolutions technologiques à venir (amélioration des dispositifs de TDMfd et des logiciels de traitement d'image, utilisation de l'intelligence artificielle avec systèmes de Deep-Learning).
- de s'assurer d'un même niveau de performance des dispositifs de radiologie, quel que soit la marque et le modèle de TDMfd utilisé (en cas de grande variabilité de performance des dispositifs de TDMfd, des critères de retrait des dispositifs pourraient être définis), ou le d'interface de traitement d'image (par exemple, délivrance d'un agrément machine et équipe mis à jour périodiquement : protocole d'assurance qualité).
- de s'assurer de l'homogénéité de la sécurité de la procédure de dépistage sur l'ensemble du territoire français : minimisation du surrisque d'exposition aux rayons X notamment en cas de dépistage itératif à l'origine d'une période d'exposition de plusieurs années.
- de limiter le risque de perte de chance pour les personnes ayant un risque de cancer du poumon qui peut résulter : d'une différence d'accessibilité selon le territoire à la procédure de dépistage, d'une différence de qualité de la procédure de dépistage.

Organisation du dépistage

La mise en œuvre d'un programme de dépistage organisé soulève des problématiques organisationnelles qui sont spécifiques du pays. Cela nécessite donc :

- d'évaluer la faisabilité de la mise en œuvre du dépistage du CBP par TDMfd dans le système de soins français, les prérequis (actions ou interventions requises) et mesures complémentaires (points de vigilances) à mettre en place pour assurer le bon déroulement et le maintien de la qualité sur la durée, notamment en ce qui concerne :
 - la mise en œuvre d'une assurance qualité pour réduire au minimum la dose d'exposition. L'analyse de l'impact des disparités techniques des différents dispositifs de TDMfd selon les choix constructeurs en termes de qualité et sécurité (dose d'exposition, logiciels de lecture par exemple) devra être envisagé ;
 - l'élaboration de protocoles communs nationaux de prise en charge des sujets ayant des nodules pulmonaires suspects, ;
 - l'implication des professionnels de santé dans la mise en œuvre du dépistage et son acceptation ;

- l'acceptabilité de la population cible (freins à la participation notamment pour les personnes vulnérables) et les actions pour améliorer la participation de façon à favoriser l'adhésion de la population éligible.
- de définir les niveaux de formation des professionnels de santé impliqués dans le dépistage (nombre d'examens annuels pour garantir un bon niveau technique, formation professionnelle continue) ;
- de s'assurer de la diffusion de l'information sur le processus de dépistage auprès des professionnels de santé et des populations concernées par le dépistage du CBP (mais aussi, du consentement libre et éclairé à la réalisation d'un test de dépistage);
- de disposer d'un système d'information capable de récupérer toutes les données des personnes dépistées et des actes réalisés et ce pendant une période suffisante et permettre un retour des résultats à court terme (tableaux de bord) et de façon évolutive ;
- de prévoir une analyse de l'impact sur le système de soins du volume d'actes générés avec la mise en place du programme de dépistage organisé et l'adéquation avec les ressources (en termes d'équipements et de l'activité des professionnels de soin).

Parce que la population-cible d'un dépistage est constituée d'individus asymptomatiques, leur adhésion à un programme est a priori faible, plus faible que chez les patients présentant une symptomatologie.

- Le dépistage devrait comporter une procédure de rappel des individus de la population-cible, de façon à maintenir une bonne participation au programme, sur un rythme qui reste à déterminer.
- En parallèle, une bonne adéquation des ressources et des besoins doit permettre un accès égal au dépistage, aux examens complémentaires et au traitement sur l'ensemble du territoire français.
- L'évaluation de l'impact du dépistage en conditions réelles devrait permettre de vérifier sa faisabilité et sa pérennité organisationnelle.

D'autres éléments organisationnels sont à prendre en compte (94) :

- le dépistage devra être réalisé en complémentarité avec les mesures de prévention primaire nécessaires (sevrage tabagique) ;
- le suivi médical des personnes dont le résultat du test est anormal, incluant celui des découvertes fortuites, devra avoir été défini ;
- pour les résultats équivoques (zone "grise" d'interprétation) du test de dépistage, les interventions subséquentes appropriées doivent être définies ► ces actions peuvent consister en la reprise du test, en l'application de tests complémentaires ;
- les procédures et moyens d'identification de la population cible devront être définis : en effet, le repérage des personnes ciblées peut être assez laborieux, et in fine, la population à laquelle sera réellement appliqué le dépistage peut se révéler plus restreinte que ce qui avait été prévue ;
- les procédures et moyens de rappel en cas de dépistage répété sur une période donnée devront être définies, notamment les procédures à mettre en place pour limiter les pertes de vue.

Éthique et inégalités de santé

Pour limiter les risques d'inéquité dans l'accès et le recours au dépistage du CBP selon les populations concernées, il convient :

- de prévoir une analyse de l'impact éventuel de la mise en œuvre du dépistage et de son déploiement sur les inégalités sociales de santé en termes d'accessibilité territoriales et de qualité et l'identification des mesures permettant de lutter contre les inégalités sociales et territoriales de santé ;
- que les principales composantes du dépistage (définition de la population cible, test de dépistage, test de diagnostic et traitements) soient acceptables sur les plans éthique, juridique et social, pour les personnes entrant dans le dépistage et pour les professionnels de santé y participant (94).

Des expérimentations françaises d'envergure sont nécessaires pour permettre de répondre aux différents points en suspens cités ci-dessus et statuer sur les modalités de dépistage les plus adaptées au système français (notamment, c'est ce qui est fait avec les expérimentations en cours de développement avec l'INCa) :

- Différentes modalités de dépistage devront être testées en vie réelle (en adéquation avec le système de soin français).
- La période d'expérimentation devra être suffisamment longue pour appréhender l'impact du rang du dépistage sur l'efficacité et les effets délétères
- L'expérimentation devra permettre de documenter en simultanée le rapport bénéfice/risque d'un programme de dépistage par TDMfd (ciblé, opportuniste ou organisé).

Ces études permettront de disposer de données selon différents scénarios de dépistage pour l'évaluation de la pertinence de ce dépistage sur un plan performance et efficacité et surrisque et ainsi définir la stratégie la plus l'efficace, pour définir des pratiques professionnelles homogènes, pour une standardisation du contrôle qualité des dispositifs (parc de TDMfd).

Points clés sur les éléments restant à évaluer pour la mise en place d'un dépistage du CBP

- 1) Population cible : les critères d'éligibilité de la population exposée à un risque élevé de CBP (quantification du tabagisme chez les fumeurs ou ex-fumeurs par sexe, et du tabagisme passif si identifiable), l'acceptation de la population cible vis-à-vis du dépistage (taux de participation acceptable), et l'impact psychologique de ce dépistage (en particulier son impact sur le sevrage tabagique, le sexe et l'âge) ;
- 2) Procédure de dépistage : modalités et algorithme (durée, fréquence du dépistage, définition/stratégie de gestion des nodules pulmonaires suspects, impact du sexe sur le risque de CBP et de l'apport de l'intelligence artificielle) ;
- 3) Sécurité du dépistage : conséquences de l'exposition répétée aux rayons X (quelle est la dose maximale acceptable par examen et en cumulatif de plusieurs examens) et critères de qualité à mettre en œuvre pour garantir un niveau minimal d'exposition, risques concernant le taux de complications graves associées à un dépistage positif, taux de surdiagnostic et de surtraitement, et impact psychologique du dépistage ;
- 4) Efficacité du dépistage : les modalités de dépistage qui seront les plus efficaces selon l'intervalle de temps entre les examens de dépistage, la durée totale de répétition des examens de dépistage sur la vie entière ;
- 5) et 6) Aspects éthiques et organisationnels (dont les inégalités de santé) : les avantages et inconvénients de la mise en œuvre d'un dépistage organisé en France, tant du point de vue des patients, que du personnel de santé ou de l'organisation des structures de soins.

4.5. Conclusion

Depuis l'analyse critique de la littérature publiée en 2016 par la HAS, qui suggérait un bénéfice en termes de mortalité spécifique. De nouveaux essais randomisés ayant donné lieu à des méta-analyses ont été publiés qui permettent de confirmer ces premiers résultats.

Un dépistage efficace implique a minima une diminution de la mortalité spécifique et la réduction de l'incidence des cancers à un stade avancé. D'autres critères entrent également en ligne de compte pour garantir l'efficacité d'un dépistage (ils ont été détaillés ci-avant).

En l'état actuel des connaissances (revues systématiques avec et sans méta-analyses associée publiées entre 2016 et 2021), le dépistage du CBP par TDMfd, en comparaison à l'absence de dépistage, a démontré une diminution de la mortalité spécifique et une diminution du taux de détection des cancers à un stade avancé avec un niveau de preuve élevé, ce qui est en faveur de la mise en place du dépistage.

L'absence de limitation démontrée des effets délétères du dépistage et l'absence de données sur la performance intrinsèque et extrinsèque de la TDMfd sont à documenter avant la mise en place effective d'un programme national de dépistage organisé du CBP.

Il reste des critères de jugement non ou insuffisamment évalués par manque de données : la VPP, les sensibilité et spécificité du test et de la procédure ; l'augmentation du risque de surdiagnostic doit être confirmée par des études de meilleure qualité et le taux de faux positif et d'exams complémentaires doivent être estimés au regard des modalités de dépistage retenues.

Tout programme de dépistage devrait intégrer l'information, des tests fiables et facilement accessibles, une prise en charge médicale optimisée, une gestion du programme pour garantir son efficacité et sa pérennité, ainsi que l'assurance de la qualité et des mécanismes pour minimiser les risques de dépistage. L'acceptabilité du dépistage, sa faisabilité pratique, sa qualité technique, son coût et son rapport coût-efficacité sont les autres enjeux majeurs. En ce qui concerne ce dépistage en particulier, il faut également s'interroger sur son impact potentiel sur le comportement tabagique des personnes concernées.

Des expérimentations françaises d'envergure sont nécessaires pour permettre de répondre aux différents points en suspens et statuer sur les modalités de dépistage les plus adaptées au système français (notamment, c'est ce qui est fait avec les expérimentations en cours de développement avec l'INCa).

- Différentes modalités de dépistage devront être testées en vie réelle (en adéquation avec le système de soin français).
- La période d'expérimentation devra être suffisamment longue : pour appréhender l'impact du rang du dépistage sur l'efficacité et les effets délétères,
- L'expérimentation devra permettre de documenter en simultanée le rapport bénéfice/risque d'un programme de dépistage par TDMfd (ciblé, opportuniste ou organisé).

Ces études permettront de disposer de données selon différents scénarios de dépistage pour l'évaluation de la pertinence de ce dépistage sur un plan performance et efficacité et sur-risque et ainsi définir la stratégie la plus l'efficace, pour définir des pratiques professionnelles homogènes, pour une standardisation du contrôle qualité des dispositifs (parc de TDMfd). L'INCa et la HAS poursuivront leur travail commun pour pouvoir répondre aux besoins et questionnements de la population et des professionnels de santé sur la pertinence du dépistage du cancer de poumon par scanner thoracique à faible dose.

La HAS estime que l'état des connaissances est encore incomplet pour la mise en place d'un programme de dépistage organisé du CBP en France. Les données montrant une diminution de la mortalité spécifique, autorisent toutefois dès maintenant l'engagement d'un programme pilote visant à documenter les modalités de dépistage, la performance/l'efficacité et l'efficience, les contraintes organisationnelles et les dimensions éthiques et sociales.

Il est en conséquence nécessaire de tester plusieurs scénarios possibles et sur plusieurs rangs de dépistage.

Table des annexes

Annexe 1.	Synthèse du rapport d'orientation de la HAS en 2016	83
Annexe 2.	Stratégie de la recherche documentaire	85
Annexe 3.	Grilles de selection des publications	88
Annexe 4.	Grilles d'évaluation de la qualité des publications	93
Annexe 5.	Critères de mise en œuvre et d'efficacité d'un programme de dépistage selon l'OMS	94
Annexe 6.	Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques incluant ou non une méta-analyse	97
Annexe 7.	Liste des revues systématiques, incluant ou non une méta-analyse, exclues	99
Annexe 8.	Descriptif détaillé des revues systématiques incluant une méta-analyse retenues	103
Annexe 9.	Descriptif des essais randomisés utilisés dans les revues systématiques et méta-analyses retenues	106
Annexe 10.	Descriptif des études incluses dans les méta-analyses retenues	111
Annexe 11.	Liste des recommandations internationales de mauvaise qualité	119
Annexe 12.	Liste des recommandations internationales non retenues	120
Annexe 13.	Qualité méthodologique des recommandations internationales retenues	122
Appendix 1.	Remerciements	123

Annexe 1. Synthèse du rapport d'orientation de la HAS en 2016

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2016 un rapport (1) sur l'évaluation de la pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France, ou elle concluait que les conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité nécessaires à la réalisation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par scanner thoracique faible dose chez des personnes fortement exposées au tabac ou l'ayant été n'étaient pas réunies en France.

L'analyse de la littérature a été limitée à sept essais randomisés visant à montrer l'effet du dépistage par TDMfd sur la réduction de la mortalité par CBP (recrutement débuté entre 2002 et 2011) en comparaison à un groupe témoin :

- dépisté par radiographie (NLST) ;
- sans dépistage (MILD, ITALUNG, LUSI, résultats préliminaires de l'essai NELSON⁷⁷), avec une visite annuelle (DLCST), avec cytologie des crachats et radiographie initiales (DANTE) ;

Selon l'analyse approfondie de ces essais randomisés sur ce dépistage, aucune étude ne fournissait tous les éléments nécessaires pour documenter réellement le rapport avantages/inconvénients d'un tel programme de dépistage :

- Seule l'étude américaine NLST suggérait qu'un dépistage par TDMfd pourrait réduire la mortalité spécifique ; néanmoins, les conditions de réalisation de cette étude et la comparaison (dépisté par radiographie) menée n'étaient pas représentatives du contexte français ; les éléments étaient en défaveur du dépistage (fréquence élevée des faux positifs, risque accru de complications)⁷⁸ ;
- Parmi les six essais randomisés menés en Europe (NELSON, DLCST, ITALUNG, DANTE, MILD, LUSI), un bénéfice du dépistage en termes de réduction de la mortalité n'avait été rapporté dans aucune des quatre études avec des résultats publiés (DLCST, DANTE, MILD, LUSI) ;
- Malgré le très grand nombre d'articles concernant NELSON, un manque de clarté dans la description de l'étude (modalités de suivi, prise en charge, identification des événements importants), de grandes ambiguïtés sur les effectifs, différents selon les publications, avaient été relevés par les experts en charge de l'analyse des publications issues des études.

Questions en suspens pour la mise en œuvre d'une procédure de dépistage du CPB soulevées dans l'évaluation de la HAS (2016, (1))

Pour rappel, de nombreux points en suspens ont été présentés dans l'évaluation de la HAS publiée en 2016, qui ne permettaient pas de définir une stratégie optimale de dépistage, et notamment :

- les avantages et inconvénients de l'intégration de la TDMfd dans un programme de dépistage du CBP (performance du test, lecture et interprétation des résultats) ;

⁷⁷ Les résultats complets de cette étude ont été publiés en 2020 (89). Ainsi, l'actualisation de la HAS n'a pas pu prendre en compte les nouveaux éléments de cette publication.

⁷⁸ Un essai est dit concluant lorsque celui-ci : 1) est de puissance suffisante (puissance *a posteriori* et nombre minimum d'événements) ; 2) a comme critère de jugement principal un critère clinique (morbi-mortalité) ; 3) a une durée de suivi et de traitement suffisante et conduit à un résultat statistiquement significatif quant à l'efficacité de l'intervention pour le critère de jugement principal.

- les critères d'éligibilité de la population exposée à un risque élevé de CBP (quantification du tabagisme chez les fumeurs ou ex-fumeurs par sexe), l'acceptation de la population cible vis-à-vis du dépistage (taux de participation acceptable), et l'impact psychologique de ce dépistage (en particulier son impact sur le sevrage tabagique) ;
- les conséquences de l'exposition répétée aux rayons X (quelle est la dose maximale acceptable par examen et en cumulatif de plusieurs examens) et les critères de qualité à mettre en œuvre pour garantir un niveau minimal d'exposition ;
- les modalités de dépistage qui seraient les plus efficaces selon l'intervalle de temps entre les examens de dépistage, la durée totale de répétition des examens de dépistage sur la vie entière ;
- le manque de protocole pour définir les examens complémentaires en cas de lésion suspecte (prise en charge du diagnostic et thérapeutique) ;
- les avantages et inconvénients de la mise en œuvre d'un dépistage organisé en France, tant du point de vue des patients, que du personnel de santé ou de l'organisation des structures de soins.

Annexe 2. Stratégie de la recherche documentaire

Les bases de données bibliographiques automatisées consultées ont été les suivantes :

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis)*
- *The Cochrane Library (Wiley Interscience, États-Unis)*
- *INAHTA database*
- *Science Direct (Elsevier)*
- *Lissa database*

Une veille bibliographique a été maintenue sur le sujet jusqu'en septembre 2021.

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet : *Annals of Internal Medicine*, *JAMA*, *British Medical Journal*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Presse Médicale*.

Les sites Internet internationaux des sociétés pertinentes cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

- *Académie Nationale de Médecine ;*
- *Adelaide Health Technology Assessment ;*
- *Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña ;*
- *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia ;*
- *Agency for Healthcare Research and Quality;*
- *Alberta Heritage Foundation for Medical Research;*
- *Alberta Health Services ;*
- *American College of Physicians ;*
- *American Society of Clinical Oncology ;*
- *American Medical Association ;*
- *Australian Government - Department of Health and Ageing;*
- *Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center;*
- *Bibliothèque médicale Lemansier ;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Cancer Care Ontario ;*
- *Centers for Disease Control and Prevention;*
- *California Technology Assessment Forum ;*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé ;*
- *CISMeF ;*
- *CMAInfobase ;*
- *Collège des Médecins du Québec ;*
- *Cochrane Library Database ;*
- *Centre for Review and Dissemination databases;*
- *Department of Health (UK) ;*
- *ECRI Institute ;*
- *Evaluation des Technologies de Santé pour l'Aide à la Décision) ;*
- *Euroscan ;*
- *European Society for Medical Oncology ;*
- *GIN (Guidelines International Network) ;*
- *Haute Autorité de santé ;*
- *Horizon Scanning ;*
- *Institut National du Cancer ;*
- *Institute for Clinical Systems Improvement ;*
- *Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux ;*

- Institut national de veille sanitaire ;
- Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias ;
- Iowa Healthcare collaborative ;
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment;
- National Horizon Scanning Centre ;
- National Health and Medical Research Council;
- National Health committee ;
- National Institute for Health and Clinical Excellence;
- National Institutes of Health ;
- National Comprehensive Cancer Network ;
- New Zealand Guidelines Group ;
- Ontario Health Technology Advisory Committee ;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network ;
- Singapore Ministry of Health ;
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration;
- World Health Organization.

Tableau 19 Stratégie de recherche documentaire

	Type d'étude / sujet / Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations			
Étape-1	<p>"Lung Neoplasms"[Mesh] OR lung neoplasm*[Title] OR pulmonary neoplasm*[Title] OR bronchopulmonary neoplasm*[Title] OR broncho-pulmonary neoplasm*[Title] OR bronchial neoplasm*[Title] OR lung cancer*[Title] OR pulmonary cancer*[Title] OR bronchopulmonary cancer*[Title] OR broncho-pulmonary cancer*[Title] OR bronchial cancer*[Title] OR lung carcinoma*[Title] OR pulmonary carcinoma*[Title] OR bronchopulmonary carcinoma*[Title] OR broncho-pulmonary carcinoma*[Title] OR bronchial carcinoma*[Title] OR bronchogenic carcinoma*[Title] OR lung blastoma*[Title] OR pulmonary blastoma*[Title] OR bronchopulmonary blastoma*[Title] OR broncho-pulmonary blastoma*[Title] OR bronchial blastoma*[Title] OR lung tumor*[Title] OR pulmonary tumor*[Title] OR bronchopulmonary tumor*[Title] OR broncho-pulmonary tumor*[Title] OR bronchial tumor*[Title]</p> <p>AND</p> <p>"Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Diagnostic Screening Programs"[Mesh] OR screen*[Title] OR test*[Title] OR testing [Title] OR detection*[Title]</p> <p>AND</p> <p>Guideline* Or consensus Or recommend* Or guidance [title]</p>	01/2014-06/2021	128
Méta-analyses, revues systématiques			
Étape-2	<p>"Lung Neoplasms"[Mesh] OR lung neoplasm*[Title] OR pulmonary neoplasm*[Title] OR bronchopulmonary neoplasm*[Title] OR broncho-pulmonary neoplasm*[Title] OR bronchial neoplasm*[Title] OR lung cancer*[Title] OR pulmonary cancer*[Title] OR bronchopulmonary cancer*[Title] OR broncho-pulmonary cancer*[Title] OR bronchial cancer*[Title] OR lung carcinoma*[Title] OR pulmonary carcinoma*[Title] OR bronchopulmonary carcinoma*[Title] OR broncho-pulmonary carcinoma*[Title] OR bronchial carcinoma*[Title] OR bronchogenic carcinoma*[Title] OR lung blastoma*[Title] OR</p>	01/2014-06/2021	84

<p>pulmonary blastoma*[Title] OR bronchopulmonary blastoma*[Title] OR broncho-pulmonary blastoma*[Title] OR bronchial blastoma*[Title] OR lung tumor*[Title] OR pulmonary tumor*[Title] OR bronchopulmonary tumor*[Title] OR broncho-pulmonary tumor*[Title] OR bronchial tumor*[Title]</p> <p>AND</p> <p>"Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Diagnostic Screening Programs"[Mesh] OR screen*[Title] OR test*[Title] OR testing [Title] OR detection*[Title]</p> <p>AND</p> <p>"Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Meta Analysis" OR "systematic Review" OR "Literature review" Or "Quantitative Review" OR "pooled analysis" OR scoping review Title/Abstract</p>		
---	--	--

Essais contrôlés randomisés

Étape 3	<p>"Lung Neoplasms"[Mesh] OR lung neoplasm*[Title] OR pulmonary neoplasm*[Title] OR bronchopulmonary neoplasm*[Title] OR broncho-pulmonary neoplasm*[Title] OR bronchial neoplasm*[Title] OR lung cancer*[Title] OR pulmonary cancer*[Title] OR bronchopulmonary cancer*[Title] OR broncho-pulmonary cancer*[Title] OR bronchial cancer*[Title] OR lung carcinoma*[Title] OR pulmonary carcinoma*[Title] OR bronchopulmonary carcinoma*[Title] OR broncho-pulmonary carcinoma*[Title] OR bronchial carcinoma*[Title] OR bronchogenic carcinoma*[Title] OR lung blastoma*[Title] OR pulmonary blastoma*[Title] OR bronchopulmonary blastoma*[Title] OR broncho-pulmonary blastoma*[Title] OR bronchial blastoma*[Title] OR lung tumor*[Title] OR pulmonary tumor*[Title] OR bronchopulmonary tumor*[Title] OR broncho-pulmonary tumor*[Title] OR bronchial tumor*[Title]</p> <p>AND</p> <p>"Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Diagnostic Screening Programs"[Mesh] OR screen*[Title] OR test*[Title] OR testing [Title] OR detection*[Title]</p> <p>AND</p> <p>(random*[Title] OR randomly [Title] OR randomized[Title] OR Double-Blind Method[MH] OR randomized controlled trial[PT])</p>	01/2014-06/2021	<p>500 dont 81</p> <p>AND</p> <p>"Tobacco Use"[Mesh] OR "Tobacco Smoking"[Mesh] OR "Smoking Cessation"[Mesh] OR "smoking"[Title/Abstract] OR "smoker"[Title/Abstract] OR former smoker* OR "tobacco"[Title/Abstract]</p>
Nombre total de références obtenues			708

Annexe 3. Grilles de sélection des publications

La recherche de la littérature a été orientée après définitions des questions cliniques selon la méthode PICO :

- **Population cible** : personnes fortement exposées au tabac ;
- **Intervention** : dépistage du CBP par TDMfd ;
- **Comparateurs** : absence de dépistage ;
- « **Outcome** » (critères de jugement) : Sensibilité (Se), Spécificité (Spe), valeur prédictive positive/négative (VPP), mortalité spécifique, mortalité toutes causes, faux positif, faux négatif, cancers de l'intervalle, surdiagnostic.

Les grilles de sélection des publications des recommandations (Tableau 20), méta-analyses (Tableau 21), revues systématiques (Tableau 22) sont un mixte des grilles d'analyse suivantes :

- méthode d'analyse de la littérature Anaes (4) ;
- grille AGREE (5) ;
- méthode ADAPT (6).

Tableau 20 Grille de sélection des recommandations

Critère de sélection	oui	non
Méthodologie générale		
- La méthode d'élaboration de la recommandation n'est pas décrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La population ou la problématique de santé est impossible à identifier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Incohérence entre les conclusions de la recommandation et les données de la littérature analysée dans la recommandation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Champs et objectifs de la recommandation		
- Les objectifs de la recommandation sont décrits explicitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les questions cliniques couvertes par la recommandation sont décrites explicitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les sujets auxquels doit s'appliquer la recommandation sont décrits explicitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Participation des groupes concernés		
- Le groupe ayant élaboré la recommandation inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les opinions et les préférences des patients ont été prises en compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les utilisateurs cibles de la recommandation sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La recommandation a été testée auprès des utilisateurs cibles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rigueur d'élaboration de la recommandation		
- Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La recommandation a été revue par des experts externes avant sa publication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Une procédure d'actualisation de la recommandation est décrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clarté et présentation de la recommandation		
- Les recommandations sont précises et sans ambiguïté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les différentes options pour la prise en charge de la situation clinique sont clairement présentées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les recommandations clés sont facilement identifiables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La recommandation est accompagnée d'outils permettant son application	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Applicabilité de la recommandation		
- Les barrières organisationnelles potentielles à l'application de la recommandation ont été discutées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'impact économique de l'application des recommandations a été évalué	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La recommandation propose des critères permettant le suivi de l'adhésion aux recommandations et/ou la réalisation d'audit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indépendance éditoriale		
- La rédaction de la recommandation est indépendante des organismes de financement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les conflits d'intérêts des membres du groupe ayant élaboré la recommandation ont été documentés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Littérature utilisée pour élaborer la recommandation		
- Pas de description des sources	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pas d'identification de la période de la recherche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pas de description du résultat de la recherche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les mots clés ne sont pas donnés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Recherche explicitement très limitée (période de recherche de la littérature limitée à 5 ans, critères de jugement biaisés)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Extraction des données		
- Pas de description des critères de sélection des études	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pas de description des études incluses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pas de description des études exclues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sélection des études sur leurs résultats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Des études pertinentes n'ont pas été incluses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tableau 21 Grille de sélection des méta-analyses

Critère de sélection	oui	non
Objectifs de la méta-analyse		
- L'objectif est clairement défini	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'objectif correspond à une problématique adéquate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recherche des essais		
- Une recherche systématique et exhaustive a été réalisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Plusieurs bases de données bibliographiques ont été utilisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les essais non publiés ont été recherchés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sélection de la littérature		
- Les critères de sélection ont été précisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Seuls les essais en anglais ont été inclus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les essais de mauvaise qualité méthodologique n'ont pas été inclus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Seuls les essais issus de revues à comité de lecture ont été inclus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La validité des études incluses a été évaluée et commentée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biais de sélection		
- La recherche documentaire a été exhaustive et précise les études incluses et les études exclues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'inclusion des études utilisées dans la méta-analyse a été faite de manière indépendante aux résultats de ces études	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Présence au sein des essais inclus dans la méta-analyse d'au moins un essai clinique concluant ⁷⁹ avec une puissance statistique valide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les études négatives ont été incluses ou leur non-utilisation a été justifiée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La qualité méthodologique des essais inclus a été évaluée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les résultats des essais inclus sont homogènes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Transparence		
- Les essais exclus ont été listés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les raisons des exclusions ont été précisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Aucun essai n'a été exclu de façon injustifiée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'architecture de la méta-analyse a été décrite (agrégation des données, comparaison des scores de qualité entre les études à résultats positifs et celles à résultats non significatifs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Il n'y a pas de conflits d'intérêts ou ceux-ci ont été précisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patients inclus		
- Les patients étudiés ne sont pas trop différents entre les essais (homogénéité des groupes patients)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les patients étudiés ne sont pas trop sélectionnés et sont représentatifs de la diversité des patients vus en pratique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Critères de jugement		
- Les critères de jugement sont cliniquement pertinents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les critères de jugement ont été correctement évalués	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pour chaque critère, le nombre d'essais utilisés pour l'analyse a été précisé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Extraction des données		
- L'extraction a été faite par plusieurs personnes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Il y a homogénéité dans l'extraction des données entre les investigateurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les données ont été vérifiées auprès des investigateurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

⁷⁹ Un essai est dit concluant lorsque celui-ci : 1) est de puissance suffisante (puissance *a posteriori* et nombre minimum d'événements) ; 2) a comme critère de jugement principal un critère clinique (morbi-mortalité) ; 3) a une durée de suivi et de traitement suffisante et conduit à un résultat statistiquement significatif quant à l'efficacité de l'intervention pour le critère de jugement principal.

- Les données agrégées ne regroupent pas des entités différentes (patients différents, traitements différents, critères de jugement différents, essais de qualité différente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Analyse statistique		
- La méthode statistique choisie est adéquate et son choix a été justifié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'hétérogénéité statistique a été recherchée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'hétérogénéité a été prise en compte et/ou discutée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les méthodes statistiques utilisées pour l'agrégation des données et la prise en compte de leur homogénéité ont été décrites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- S'il n'y a pas eu d'agrégation des données, les raisons ont été précisées (populations cibles différentes, absence de similitude dans la manœuvre, données clés non rapportées, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Une analyse de sensibilité a été réalisée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les intervalles de confiance ont été précisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sous-groupes		
- Les sous-groupes ont été définis a priori	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les analyses en sous-groupes sont argumentées et leurs limites précisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Méta-analyse non significative		
- La non-mise en évidence de différence n'a pas été assimilée à une absence d'effet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interprétation		
- Les conclusions ne dépassent pas la portée des résultats obtenus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les recommandations ne sont pas trop catégoriques et prennent en compte la qualité des essais disponibles, le niveau de preuve atteint par cette méta-analyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les conclusions sont en accord avec les résultats des études incluses et utilisées pour la méta-analyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les conclusions sont une réponse à la question posée par la méta-analyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La méta-analyse conduit à un effet significatif sans hétérogénéité de l'effet (i.e. la valeur statistique du test d'homogénéité est supérieure à 0,1, soit 10 %)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les résultats de la méta-analyse ont une pertinence clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'impact attendu et/ou observé des résultats de la méta-analyse sur les pratiques a été discuté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les conclusions prennent en compte le niveau de preuve de la méta-analyse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tableau 22 Grille de sélection des revues systématiques

Critère de sélection	oui	non
Objectifs de la revue systématique		
- Les objectifs de la revue systématique ont été clairement et explicitement exposés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La question à laquelle la revue essaie de répondre a été définie et est pertinente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La population, l'intervention et les paramètres pour mesurer les effets de l'intervention ont été spécifiés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recherche documentaire		
- La stratégie de recherche bibliographique a été décrite et est reproductible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les sources des données ont été précisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La recherche documentaire est a priori exhaustive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Les critères de sélection des publications ont été précisés (critères d'inclusion, critères d'exclusion)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les études pertinentes n'ont pas, a priori, été omises	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Méthodologie de la revue systématique		
- Les modalités d'élaboration de la revue systématique ont été précisées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Le nombre de lecteurs (pour la lecture critique des publications utilisées pour la revue systématique) a été spécifié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La méthodologie donnant lieu à la synthèse de la littérature analysée a été précisée (grille de lecture, double lecture, gradation, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une discussion sur les biais possibles, sur l'impact des méthodes utilisées, sur les données obtenues a été réalisée		
- Si des grilles de lecture ont été utilisées elles sont référencées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Qualité de la littérature utilisée		
- Les publications incluses ont été évaluées sur leur qualité méthodologique, la validité des publications a été argumentée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'évaluation de la qualité méthodologique a été conduite indépendamment par plus d'une personne et le degré d'accord entre ces personnes a été établi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les biais et limites des publications incluses ont été précisés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présentation des résultats		
- Les résultats présentés correspondent aux données des publications	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les résultats des publications incluses ont été détaillés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Une critique argumentée des publications a été présentée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les résultats sont cohérents d'une étude à une autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Si les résultats entre les publications ne sont pas en concordance, leurs différences ont été discutées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les cas négatifs qui peuvent contredire ou modifier les résultats ont été présentés et discutés avec pertinence et honnêteté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- L'analyse des résultats est en lien avec la question posée par la revue systématique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conclusion de la revue systématique		
- La revue systématique répond aux objectifs posés initiaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Le cheminement intellectuel qui combine les résultats des études individuelles pour aboutir à une évidence générale a été clairement explicité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Les auteurs ont été capables de s'abstraire de leur a priori de recherche et il n'y a pas de conflit d'intérêts majeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La revue systématique a discuté de la pertinence de généraliser les conclusions à des populations différentes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- La revue systématique a présenté de manière cohérente les liens et articulations entre les données empiriques et les explications théoriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 4. Grilles d'évaluation de la qualité des publications

L'évaluation de la qualité des publications retenues a été faite en utilisant la grille R-AMSTAR-2 (Tableau 23 Shea, 2017 (7)).

Tableau 23 Items de la grille R-AMSTAR-2

1	Questions de recherche et critères d'inclusion définis selon PICO
2	Plan de réalisation présenté et écarts au protocole justifiés
3	Justification du choix des modèles d'études inclus dans la revue
4	Stratégie exhaustive de la recherche de littérature
5	Sélection des études par 2 investigateurs
6	Extraction des données par 2 investigateurs
7	Liste des études exclues et motif d'exclusion fournies
8	Présentation détaillée des études incluses
9	Risque de biais des études individuelles par une méthode ad hoc
10	Sources de financement des études incluses précisé
11	Méthode ad hoc pour l'exploitation des données et la réalisation de la méta
12	Impact du risque de biais des études individuelles sur les résultats de la méta
13	Discussion de l'impact des biais sur la conclusion
14	Analyse de l'hétérogénéité et de son impact
15	Risque de biais de publication et son impact sur les résultat évalué
16	Déclaration des sources de conflits d'intérêts, y compris un financement

Annexe 5. Critères de mise en œuvre et d'efficacité d'un programme de dépistage selon l'OMS

Dans son guide l'OMS, 2020 (25) rappelle que le dépistage a pour finalité de détecter les personnes qui, dans une population apparemment en bonne santé, présentent un risque plus élevé de contracter une maladie ou un problème de santé, de façon qu'un traitement ou une intervention précoce puissent leur être proposés, réduisant de ce fait l'incidence et/ou la mortalité due à cette maladie ou à ce problème de santé dans la population. Des questions (telles que : quelle est la solidité des données scientifiques ? ; quel est le rapport entre bénéfices et effets nocifs ? ; existe-t-il des dilemmes éthiques ? ; des intérêts commerciaux sont-ils impliqués ? ; les inégalités vont-elles être aggravées ?) restent souvent sans réponse. Dix principes permettant de déterminer si le dépistage est bien la ligne de conduite à adopter pour améliorer la santé publique sont rappelés dans ce guide (91) :

- la maladie doit représenter un important problème de santé publique ;
- il doit exister un traitement accepté pour les patients ayant une maladie reconnue ;
- les équipements de diagnostic et de traitement doivent être disponibles ;
- il doit exister une phase latente ou symptomatique précoce reconnaissable ;
- il doit exister un test ou un examen approprié ;
- le test doit être acceptable pour la population ;
- l'histoire naturelle de la maladie, notamment son développement du stade latent à celui de la maladie déclarée, doit être correctement connue ;
- il doit exister une politique convenue spécifiant qui sont les patients à traiter ;
- le coût de la recherche des cas (qui inclut un diagnostic et le traitement des patients diagnostiqués) doit être économiquement équilibré, en termes de possibles dépenses pour les soins médicaux dans leur ensemble ;
- la recherche des cas doit être un processus continu et non une opération conduite une fois pour toutes.

Un programme de dépistage systématique et organisé n'est pas un simple test, mais tout un processus, qui commence par le repérage des personnes remplissant les critères du dépistage, et qui prend fin lorsque les résultats sont communiqués. La Figure 1a montre ce processus, simplifié à ses étapes essentielles. Le programme de dépistage ne sera efficace que si toutes les parties du processus sont présentes. Les programmes de dépistage peuvent impliquer de multiples tests et des investigations de suivi. Différentes valeurs de seuil peuvent être utilisées, en fonction de l'âge et/ou du sexe de la personne. Cela peut aboutir à un processus complexe comprenant de multiples résultats.

L'étude de tous les résultats potentiels est une étape importante de l'obtention d'une estimation raisonnable des véritables effets d'un programme de dépistage. Il est nécessaire d'envisager tous les résultats potentiels du dépistage, ses bénéfices aussi bien que ses effets nocifs, tout au long du processus (Figure 1b). Même lorsqu'une personne est un vrai positif, cela ne signifie pas que le dépistage précoce améliorera l'issue de son traitement. Dans certains cas, le test peut lui être nuisible car même si vrai positif c'est en réalité un surdiagnostic.

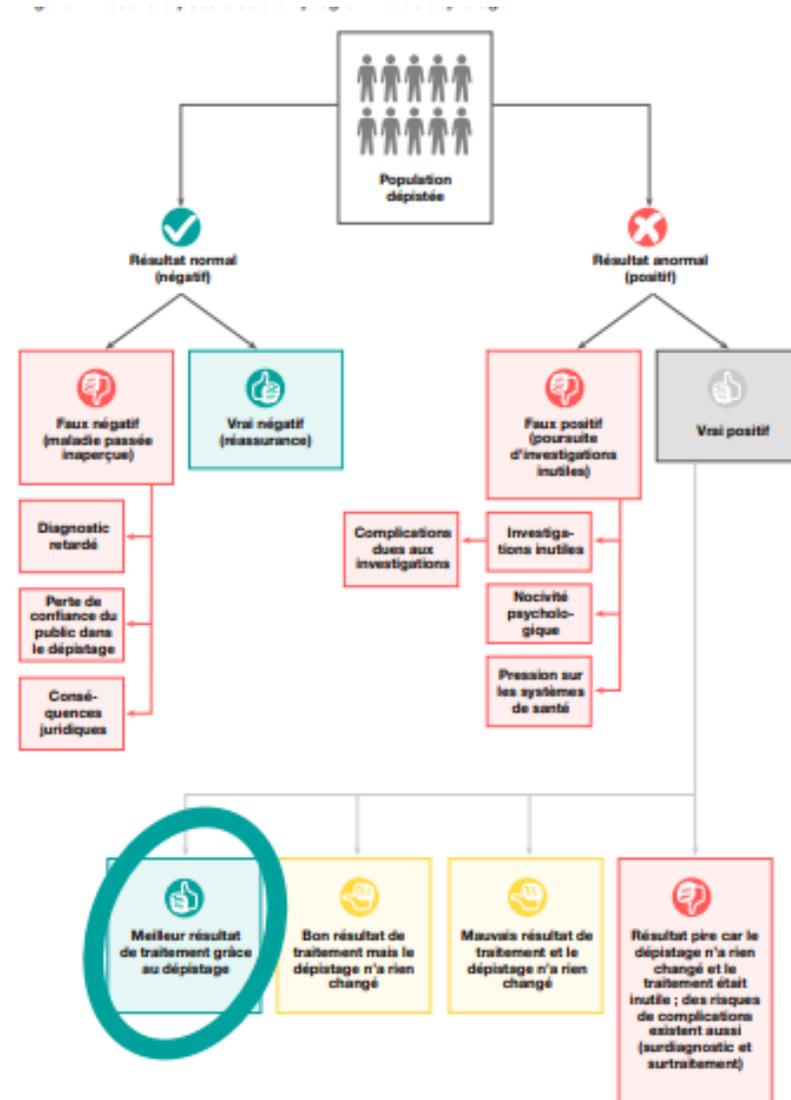


Figure 1 Les enjeux d'un rogramme de dépistage OMS, 2020 (25)

La manière de concevoir un programme de dépistage organisé a un impact sur son efficacité et son rapport coût-efficacité. Pour que le programme soit efficace, il doit remplir un certain nombre de conditions qui garantissent sa faisabilité, son éthique et sa diffusion (Tableau 24).

Tableau 24 Critères de mise en œuvre d'un programme de dépistage selon l'OMS

Dimension	Options	Que peut-il se passer ?
1 S'agit-il d'un test isolé ou fait-il partie d'un protocole de soins ?	1a C'est un test isolé, qui n'est pas relié à un protocole de soins défini	Pas de garantie qu'un diagnostic et un traitement efficaces suivront les résultats anormaux (contraire à l'éthique)
	1b Le test de dépistage fait partie d'un protocole de soins	Assure que les personnes dépistées positives (résultats anormaux) seront orientées et traitées
2 Qui remplit les conditions du dépistage ?	2a Toute personne demandant un dépistage	Préjudices potentiels pour les personnes qui ne peuvent pas bénéficier du dépistage (gaspillage de ressources)
	2b La population remplissant les critères est définie en fonction de données scientifiques, sur la base d'un équilibre entre bénéfices et effets nocifs	Pour la population remplissant les critères, l'équilibre penche en faveur des bénéfices plutôt que des effets nocifs
3 Comment le test est-il proposé ?	3a Le dépistage est proposé ad hoc et il revient à la personne de l'accepter ou de s'orienter elle-même	La participation est souvent faible, et ceux qui utilisent les services tendent à avoir une situation socioéconomique favorisée
	3b Systématiquement, sur la base d'un registre de la population remplissant les critères, à l'aide d'un système d'appel et de relance	Augmente la participation et limite les injustices liées au niveau socioéconomique
4 Le protocole est-il régi par des directives ?	4a Non, les médecins cliniciens décident de la prise en charge au cas par cas	Pas de pratique fondée sur des bases scientifiques ; peut mener à une dérive vers une sensibilité supérieure, une faible valeur prédictive positive, et vers le surtraitement
	4b Oui, les décisions de soin d'une personne sont appuyées sur des protocoles et des directives fondées sur des bases scientifiques	Pour la population remplissant les critères, l'équilibre penche en faveur des bénéfices plutôt que des effets nocifs
5 Existe-t-il des normes de qualité fondées sur des bases scientifiques et suivies par les prestataires du dépistage ?	5a Pas de normes en vigueur ; le prestataire de dépistage prend des décisions sur la qualité localement	Le dépistage peut être de mauvaise qualité, et les effets nocifs peuvent l'emporter sur les bénéfices
	5b Tous les services de dépistage au sein du programme ont des normes convenues et les utilisent	Le programme offre le plus possible de bénéfices et réduit au minimum les effets nocifs
6 Le dépistage est-il soutenu par un système d'information ?	6a Pas de système d'information particulier ; les résultats des tests sont enregistrés dans le cadre des soins courants	Les appels et relance, l'assurance qualité, le suivi des patients au long du parcours de dépistage et de soins ne peuvent être assurés
	Oui, un système d'information est en place, et est lié aux registres de population	Permet les appels et les relances, le suivi et l'assurance qualité

Annexe 6. Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques incluant ou non une méta-analyse

Tableau 25 Évaluation méthodologique des revues systématiques, intégrant ou non une méta-analyse, à partir de la grille R-AMSTAR 2 Shea, 2017 (7)

1er auteur ou organisme, année de publication, réf., pays	1 / 2 Plan	3 Type d'études	4 Docs	5 / 6 Investigateurs	7 Etudes exclues	8 Etudes incluses	10 Financement	11 Données	9 / 12 / 13 Biais des études	14 Hétérogénéité	15 Biais de publication	16 Conflits d'intérêts	Niveau de qualité
Brodersen, 2020 (41)	non / oui	oui	oui	NP / oui	non	oui	NP	oui	oui / oui / oui	oui	NP	oui	Bon
Ebell, 2020 (42)	non / oui	oui	oui	oui / oui	non	oui	NP	oui	oui / oui / oui	oui	oui	oui	Bon
Eunehta, 2020 (48)	oui / oui	oui	oui	NP / NP	oui	oui	NP	oui	oui / oui / oui	oui	oui	oui	Bon
Field, 2021 (46)	oui / oui	oui	oui	oui / NP	oui	oui partiel	NP	oui	oui / non / non	oui partiel	non	oui	Bon
Fu, 2020 (36)	non / non	oui	oui	oui / NP	non	oui	NP	oui	oui / oui / oui	oui	oui	oui	Bon
Goudemant, 2021 (95), Belgique	oui	oui	non	oui	Qualité scientifique des études non décrite		-	non	-	-	NP	NP	Mauvais
Hoffman, 2020 (43)	oui / oui	oui	oui	NP / NP	non	oui	NP	oui	oui / oui / non	oui	non	non	Bon
Huang, 2019 (37)	oui / oui	oui	oui	oui / oui	oui	oui	NP	oui	oui / oui / non	oui	non	non	Bon
Hunger, 2021 (34)	non / oui	oui	oui	oui / NP	non	oui	NP	oui	oui / oui / non	oui	non	oui	Bon
INESSS, 2019, (39), Canada	oui	oui	oui	oui	oui	oui	-	oui	oui	-	oui	oui	Bon

NCCN , 2019, 2018 (67, 68), États-Unis	oui	oui	oui	oui	non	Qualité scientifique des études non décrite	-	non	-	-	NP	NP	Mauvais
Partenariat canadien contre le cancer, 2020 (65)	non / non	non	NP	NP / NP	non	oui	NP	NP	oui / oui / non	NP	non	non	Mauvais
Passiglia, 2020 (45)	oui / oui	oui	oui	oui / NP	non	oui	NP	oui	oui / oui / oui	oui	non	oui	Bon
Sadate, 2020 (44), France	oui / oui	oui	oui	oui / oui	non	oui	NP	oui	oui / oui / non	oui	oui	oui	Bon
Snowsill, 2018 (47)	oui / oui	oui	oui	oui / NP	oui	oui	NP	oui	oui / oui / oui	oui	NP	NP	Bon
Usman Ali, 2016 (40)	oui / oui	oui	oui	oui / oui	non	oui	NP	oui	oui / oui / non	oui	NP	oui	Bon
USPTF, 2021, (53, 76), États-Unis	oui	oui	oui	oui	non	Qualité scientifique des études non décrite	-	non	-	-	NP	NP	Mauvais
Wang, 2016 (38)	oui / oui	oui	OUI	oui / oui	oui	oui	NP	oui	oui / oui / oui	oui	oui	oui	Bon
Items de la grille R-AMSTAR-2													
1- Questions de recherche et critères d'inclusion définis selon PICO (P : population/patient/problème ; I : intervention (intervention ou stratégie de prise en charge) ; C : comparaison (comparateur) ; O : outcome (critères de jugement) 2- Plan de réalisation présenté et écarts au protocole justifiés 3- Justification du choix des modèles d'études inclus dans la revue 4- Stratégie exhaustive de la recherche de littérature 5- Sélection des études par 2 investigateurs 6- Extraction des données par 2 investigateurs 7- Liste des études exclues et motif d'exclusion fournies							8- Présentation détaillée des études incluses 9- Risque de biais des études individuelles par une méthode ad hoc 10- Sources de financement des études incluses précisé 11- Méthode ad hoc pour l'exploitation des données et la réalisation de la méta-analyse 12- Impact du risque de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse discuté 13- Discussion de l'impact des biais sur la conclusion 14- Analyse de l'hétérogénéité et de son impact 15- Risque de biais de publication et son impact sur les résultats évalués 16- Déclaration des sources de conflits d'intérêts, y compris un financement						

Annexe 7. Liste des revues systématiques, incluant ou non une méta-analyse, exclues

Tableau 26 Liste des revues systématiques incluant ou non une méta-analyse exclues et motif d'exclusion (classement par pays et date de publication)

Pays	Année de publication	1er auteur, réf.	Titre	Motif d'exclusion de la méta-analyse
Allemagne	2021	Hunger (34)	Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis	Méta-analyse faisant doublon avec des méta-analyses plus récentes ou plus complète
Belgique	2021	Goudemant (95)	Dépistage du cancer bronchique par tomodensitométrie à faible dose : une revue systématique des essais contrôlés randomisés	Revue systématique de qualité méthodologique insuffisante
Canada	2020	Partenariat canadien contre le cancer (65)	Dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose	Méta-analyse de qualité méthodologique insuffisante
	2020	Lam (96)	Predictors of participant nonadherence in lung cancer screening programs: a systematic review and meta-analysis	Méta-analyse évaluant les risques de non-adhésion au dépistage du CBP et à son suivi dans le temps
	2019	Rathod (97)	Role of thoracic consolidation radiation in extensive stage small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Méta-analyse sur le traitement du CBP
	2016	Usman Ali, (40)	Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis	Méta-analyse de bonne qualité méthodologique et comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage, mais incluant un petit nombre d'essais randomisés par rapport aux méta-analyses publiées entre 2019 et 2021
Chine	2021	Fu, (98)	Lung cancer screening strategy for non-high-risk individuals: a narrative review	Revue de la littérature e sur les facteurs de risque du CBP et les stratégies en fonction du niveau de risque
		Lei, (99)	Perceptions of lung cancer screening and smoking behavior change among Chinese immigrants: A systematic review	Revue systématique sur les facteurs sociaux du tabagisme
	2020	Fukunaga, (100)	Tools to promote shared decision making in lung cancer screening using low-dose computerized tomography: a systematic review	Revue systématique sur l'analyse des pratiques professionnelles

		Huang (101)	Screening rate and influential factors of lung cancer with low-dose computed tomography in Asian population: a systematic review and meta-analysis	Méta-analyse sur les facteurs influençant le taux de dépistage du CBP dans les populations asiatiques (taille de la population, âge de la population, sexe, statut tabagique)
	2019	Huang (37), Chine	Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis	Méta-analyse ayant inclus une étude chinoise dont la population ne répond pas aux mêmes caractéristiques en ce qui concerne les facteurs de risque de CBP que les autres études incluses dans la méta-analyse
		Su (102)	BIM deletion polymorphism predicts poor response to EGFR-TKIs in nonsmall cell lung cancer: An updated meta-analysis	Méta-analyse sur le traitement du CBP
	2018	Zhou (103)	Association Between TERT rs2736098 Polymorphisms and Cancer Risk-A Meta-Analysis	Méta-analyse évaluant les facteurs de prédisposition génétique du CBP
	2017	Huang (104)	Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening	Méta-analyse évaluant l'apport de l'énolase neurospécifique (NSE) dans la détection précoce du CBP
	2016	Fu (36)	A meta-analysis: is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population?	Méta-analyse de bonne qualité méthodologique mais poolant les données des études comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage et celle ayant un dépistage par radiographie thoracique standard
		Wang (38)	Can CT screening give rise to a beneficial stage shift in lung cancer patients? Systematic review and meta-analysis	Méta-analyse de bonne qualité méthodologique et comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage, mais incluant un petit nombre d'essais randomisés par rapport aux méta-analyses publiées entre 2019 et 2021
États-Unis	2021	Sosa, (105)	Racial and socioeconomic disparities in lung cancer screening in the United States: A systematic review	Revue systématique sur les disparités sociales du dépistage
		Shah, (106)	Assessment and Efficacy of Low-Dose CT Screening and Primary Care Providers Perspective on Lung Cancer Screening: An Institutional Review	Revue systématique sur les freins patients et professionnels pour le dépistage du CBP
		Van Hal (107)	Lung cancer screening: targeting the hard to reach-a review	Revue systématique sur l'analyse de l'acceptabilité et de la participation au dépistage
	2020	Ebell (42), États-Unis	Cancer-Specific Mortality, All-Cause Mortality, and Overdiagnosis in Lung Cancer Screening Trials: A Meta-Analysis	Méta-analyse faisant doublon avec des méta-analyses plus récentes ou plus complète

		Haddad, (108)	Disparities in Lung Cancer Screening: A Review	Revue systématique sur les disparités sociales du dépistage
		Hoffman (43)	Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis	Méta-analyse de bonne qualité méthodologique mais poolant les données des études comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage et celle ayant un dépistage par radiographie thoracique standard
		Sathyakumar, (109)	Automated Lung Cancer Detection Using Artificial Intelligence (AI) Deep Convolutional Neural Networks: A Narrative Literature Review	Revue systématique sur l'analyse des pratiques professionnelles
		Toumazis, (110)	Risk-Based lung cancer screening: A systematic review	Revue systématique sur l'analyse de l'acceptabilité et de la participation au dépistage
	2019	Smith, (111)	Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening	Revue de la littérature sur les programmes de dépistage des cancers aux États-Unis dont le dépistage du CBP
2016	Caverly, (112)	Presentation of Benefits and Harms in US Cancer Screening and Prevention Guidelines: Systematic Review	Revue de la littérature sur les programmes de dépistage des cancers aux États-Unis dont le dépistage du CBP	
France	2020	Sadate (44)	Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography	Méta-analyse de bonne qualité méthodologique mais poolant les données des études comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage et celle ayant un dépistage par radiographie thoracique standard
Italie	2017	Silva, (113)	Lung cancer screening with low-dose CT in Europe: strength and weakness of diverse independent screening trials	Revue de la littérature et non revue critique sur le dépistage du CBP par TDMfd
Royaume-Uni	2021	Field (46)	Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis	Méta-analyse de bonne qualité méthodologique mais poolant les données des études comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage et celle ayant un dépistage par radiographie thoracique standard
		Saab (114)	Promoting lung cancer awareness, help-seeking and early detection: a systematic review of interventions	Revue systématique sur l'analyse de l'acceptabilité et de la participation au dépistage
	2018	Moffat (115)	Lung cancer screening - gaining consensus on next steps - proceedings of a closed workshop in the UK	Revue synthétique de la littérature et non revue systématique

		O'Keeffe (9)	Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis	Méta-analyse évaluant le risque de CBP en fonction du sexe dans les populations tabagiques
		Snowsill (47)	Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation	Méta-analyse de bonne qualité méthodologique et comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage, mais incluant un petit nombre d'essais randomisés par rapport aux méta-analyses publiées entre 2019 et 2021
Suisse	2019	Martucci,(116)	Impact of (18)F-FDG PET/CT in Staging Patients With Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	Méta-analyse évaluant la tomographie par émission de positons au 18-FDG couplée à une tomodensitométrie (TEPTDM) pour définir le stade des CBP
CBP : cancer bronchopulmonaire				

Annexe 8. Descriptif détaillé des revues systématiques incluant une méta-analyse retenues

Tableau 27 Revues systématiques retenues intégrant une méta-analyse : sources d'information, période et type de recherche documentaire, langues de publications, type de recherche documentaire (classement alphabétique)

1er auteur, année, réf.	Sources d'information	Période de la recherche documentaire	Langue des publications incluses	Type de recherche documentaire	Méthode
Brodersen, 2020 (41)	PubMed	Date de début : sans limite Date de fin : 29/01/2020	Aucune restriction de langue	Automatisée et manuelle	Revue systématique Méta-analyse à effets aléatoires des données agrégées Analyse de sensibilité en fonction du niveau de risque de biais (bas ou élevé)
Eunehta, 2020 (48)	MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Base de données des technologies de santé, CENTRAL	Date de début : 2013 Date de fin : 12/06/2020	Anglais, allemand	Automatisée et manuelle	Revue systématique Méta-analyse à effets aléatoires des données agrégées
IQWIG, 2020 (35)	Embase, Portail de recherche de la plateforme du registre international des essais cliniques	Date de début : 1974 Date de fin : 11/06/2020	Allemand, anglais	Automatisée et manuelle	Revue systématique Méta-analyse à effets aléatoires des données agrégées
Passiglia, 2021 (45)	Base de données Cochrane des revues systématiques (CENTRAL), Embase, MEDLINE et Clinical-Trial.gov	Date de début : sans limite Date de fin : 13/02/2020	Aucune restriction de langue	Automatisée et manuelle	Revue systématique Méta-analyse à effets aléatoires des données agrégées

Tableau 28 Revues systématiques retenues intégrant une méta-analyse : critères d'inclusion et d'exclusion des études, résolution des désaccords sur la sélection des études, biais de sélection, nombre de références exclues (classement alphabétique des méta-analyses)

1er auteur, année, réf.	Critères d'inclusion des études	Critères d'exclusion des études	Nbre de lecteurs, résolution des désaccords	Biais de sélection	Nbre de réf. : incluses / éligibles, total identifiées)
Brodersen, 2020 (41)	Études randomisées comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage chez des sujet fumeurs ou anciens fumeurs	Études randomisées comparant le dépistage du CBP par TDMfd à toute autre procédure de dépistage	2 lecteurs indépendants Résolution des désaccords : 3ème lecteur	Biais de randomisation dans l'essai MILD. Suspicion de biais concernant les procédures, les résultats mesurés et rapportés dans les essais NELSON et ITALUNG	5 / 5 (10)

1er auteur, année, réf.	Critères d'inclusion des études	Critères d'exclusion des études	Nbre de lecteurs, résolution des désaccords	Biais de sélection	Nbre de réf. : incluses / éligibles, total identifiées)
Eunehta, 2020 (48)	Essais randomisés sur le dépistage par TDMfd en comparaison à la radiographie thoracique standard ou l'absence de dépistage chez des sujets ayant un risque de CBP	Études ayant des problèmes liés au protocole, aux populations ou aux procédures comparées Liste des études exclues rapportée	2 lecteurs indépendants Résolution des désaccords : par consensus entre les lecteurs	Suspicion de risques de biais pour les essais randomisés DANTE, LUSI et MILD	9 / 237 (912)
IQWIG, 2020 (35)	Essais randomisés sur le dépistage du CBP comparant le TDMfd soit au dépistage radiologique standard soit à une absence de dépistage chez les fumeurs actuels ou les anciens fumeurs	NP	2 lecteurs indépendants Résolution des désaccords : par consensus entre les lecteurs	Le risque de biais entre les critères de jugement a été jugé faible pour : DLCST, ITALUNG, LUSI, et NELSON Le risque de biais a été estimé élevé pour : DANTE, MILD	9 / 128 (440)
Passiglia, 2021 (45)	Essais randomisés sur le dépistage du CBP comparant le TDMfd soit au dépistage radiologique standard soit à une absence de dépistage chez les fumeurs (définis comme ayant consommé 15 PA), actuels ou anciens fumeurs (arrêt < 15 ans)	Étude non-randomisée, population cible ou procédures comparées ne correspondant pas aux critères de sélection	2 lecteurs indépendants. Résolution des désaccords : par un 3ème lecteur	Les risques de biais estimés concernent : - le processus de randomisation qui est insuffisamment détaillé dans 3 essais (MILD, DANTE) - le non-respect de la procédure à l'aveugle observé dans les 8 essais randomisés	9 / 16 (137)

CBP : cancer bronchopulmonaire ; NP : non précisé ; TDMfd : scanner thoracique faible dose
DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DEPISCAN : Dépistage-SCAN ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LSS : Lung Screening Study ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek ; NLST : National Lung Screening Trial

Tableau 29 Revues systématiques retenues intégrant une méta-analyse : population, statut tabagique, interventions comparées, critères de jugement (classement alphabétique des méta-analyses)

1er auteur, année, réf.	Population	Statut tabagique de la population cible par Groupe	Interventions comparées retenue (* non retenue)	Critères de jugement
Brodersen, 2020 (41)	N = 28 656 sujets	NP NP	- Dépistage par TDMfd vs absence de dépistage	- Surdiagnostic

1er auteur, année, réf.	Population	Statut tabagique de la population cible par Groupe	Interventions comparées retenue (* non retenue)	Critères de jugement
	Hommes et femmes fumeurs actuels ou anciens			
Eunehta-IQWIG, 2020 (35, 48)	N = 90 836 sujets Sujets d'âge ≥ 18 ans sans CBP ayant un risque élevé de CBP (tabagisme chronique, exposition environnementale, ATCD familial de CBP)	Tabagiques actuels : NP PA : 20-30	- Dépistage par TDMfd vs absence de dépistage - (*) Dépistage par TDMfd vs agrégation absence de dépistage + dépistage par radiographie thoracique standard	- Mortalité spécifique - Mortalité toutes causes
Passiglia, 2021 (45)	N = 88 497 sujets Hommes et femmes fumeurs actuels (> 15 PA) ou anciens (arrêt < 15 ans)	% de tabagiques actuels : Gpe TDMfd : 48,1 à 75,3 Gpe contrôle : 49,8 à 89,7 PA : 32 à 54	- Dépistage par TDMfd vs absence de dépistage - (*) Dépistage par TDMfd vs dépistage par radiographie thoracique standard - (*) Dépistage par TDMfd vs agrégation absence de dépistage + dépistage par radiographie thoracique standard	- Mortalité spécifique - Mortalité toutes causes - Surdiagnostic

CBP : cancer bronchopulmonaire ; Gpe : groupe ; N : nombre ; NP : non précisé ; PA : paquets-année ; TDMfd : scanner thoracique faible dose ; % : pourcentage

Annexe 9. Descriptif des essais randomisés utilisés dans les revues systématiques et méta-analyses retenues

Les revues systématiques intégrant ou non une méta-analyse, et comparant le dépistage par TDMfd à l'absence de dépistage, ont utilisées les données de plusieurs des 7 essais randomisés dont les caractéristiques sont présentées dans les Tableau 30, Tableau 31, Tableau 32 ci-après. Les risques de biais des essais randomisés tels que rapportés par les auteurs des méta-analyses sont présentés dans le Tableau 33.

Tableau 30 Caractéristiques des essais randomisés inclus dans les méta-analyses retenues (classement alphabétique)*

Nom de l'essai randomisé	Type	Date de début de l'essai Date de publication des résultats finaux†	Durée (an) de suivi prévu b(réalisé)	Nbre rangs de dépistage	Intervalle de dépistage (an)	Gpe contrôle	Autres mesures	Taux de participation†
DANTE Italie	multicentrique	2001 2019	7 (méd. 8,4)	5	1	Absence de dépistage (examen clinique)	Examen médical ou radiographie thoracique standard à T0	moy. 94 %
DLCST Danemark	monocentrique	2004 2020	10 (méd. 9,8)	5	1	Absence de dépistage (évaluation de la fonction pulmonaire)	Incitation au sevrage tabagique	moy. 95 %
ITALUNG Italie	multicentrique	2004 2018	10 (méd. 9,3)	4	1	Absence de dépistage	Incitation au sevrage tabagique	moy. 81 %
LUSI Allemagne	monocentrique	2007 2020	9 (méd. 8,8)	5	1	Absence de dépistage	Incitation au sevrage tabagique	moy. 84 %
MILD Italie	monocentrique	2005 2019	10 (méd. 4,4)	10 annuels ou 5 bisannuels	1-2	Absence de dépistage	Évaluation de la fonction pulmonaire à T0 Incitation au sevrage tabagique	moy. annuel : 88 % biennal : 97 %
NELSON Pays-Bas + Belgique	multicentrique	2003 2020	10 (méd. 8,2)	4	1-2-2,5	Absence de dépistage	Évaluation de la fonction pulmonaire à T0 Incitation au sevrage tabagique	78-97% %
UKLS Royaume-Uni	multicentrique	2011 2021	10	1	NA	Absence de dépistage	-	81 %

* : * : données extraites des méta-analyses sélectionnées ; NA : non approprié ; moye : moyenne ; † : les taux de participation moyens sur l'ensemble des rangs de dépistage sont ceux rapportés par les auteurs de la méta-analyses de l'EUNETHA (48)

source : revue systématique IQWiG (35)

DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DEPISCAN : Dépistage-SCAN ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LSS : Lung Screening Study ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek ; NLST : National Lung Screening Trial ; UKLS : United Kingdom Lung Cancer trial

Tableau 31 Descriptif des populations des essais randomisés inclus dans les méta-analyses retenues (classement alphabétique)*

Nom de l'essai randomisé	Population			Statut tabagique			Critères d'exclusions des sujets
	Nbre total (TDMfd vs Gpe contrôle)	Âge (an)	Sexe (% H)	fumeur actuel (TDMfd vs Gpe contrôle)	Consommation (PA méd. ou moy.)	Arrêt (an)	
DANTE Italie	2 811 (1 403 vs 1 408)	60-74	H 100 %	56 % vs 57 %	≥ 20 PA (47 PA)	< 10	<ul style="list-style-type: none"> - Addiction (drogue, alcool) ; ATCD de cancer - Démence, schizophrénie ou autre trouble psychiatrique - Diabète non équilibré - Espérance de vie ≤ 5 ans - Fumeur actif ayant une pathologie vasculaire grave - Handicap sévère - HTA non contrôlée - Incapacité à respecter le protocole de suivi - Insuffisance cardiaque sévère - Insuffisance respiratoire chronique - Maladie rénale - Saturation en oxygène au repos < 94 % - Trouble métabolique grave
DLCST Danemark	4 104 (2 052 vs 2 052)	50-70	H + F 56 %	75 % vs 77 %	≥ 20 PA (36 PA)	< 10	<ul style="list-style-type: none"> - ATCD de cancer - ATCD de tuberculose < 2 ans - Espérance de vie < 10 ans - Incapacité à monter 2 étages sans pause - Poids corporel > 130 kg - Suspicion de CBP - TDM dans l'année précédant l'inclusion - VEMS ≥ 30 %
ITALUNG Italie	3 206 (1 613 vs 1593)	55-59	H + F 65 %	66 % vs 63 %	≥ 20 PA sur 10 ans (40 PA)	-	<ul style="list-style-type: none"> - ATCD de cancer - État général contre-indiquant la chirurgie thoracique
LUSI Allemagne	4 052 (2 029 vs 2 023)	50-69	H + F 65 %	50 % vs 50 %	15 cig./j x 25 ans ou 10 cig./j x 30 ans	< 10	<ul style="list-style-type: none"> - ATCD de cancer ≤ 5 ans - Contre-indication à la chirurgie thoracique - Espérance de vie < 10 ans
MILD Italie	4 099 (2 376 vs 1 723)	≥ 49 (49-75)	H + F 68 %	69 % vs 90 %	≥ 20 PA (39 PA)	< 10	<ul style="list-style-type: none"> - ATCD de cancer < 5 ans
NELSON	15 822	50-75	H + F	55 % vs 55 %	15 cig./j x 25 ans	≤ 10	<ul style="list-style-type: none"> - ATCD de cancer - ATCD de CBP < 5 ans

Pays-Bas + Belgique	(7 915 vs 7 907)		84 %	Avoir fumé durant les 2 dernières semaines	ou 10 cig./j x 30 ans (42 PA)		<ul style="list-style-type: none"> - ATCD de CBP ≥ 5 ans en cours de traitement - Contre-indication à la chirurgie thoracique - Incapacité à monter 2 étages sans pause - Poids corporel > 130 kg - TDM dans l'année précédant l'inclusion
UKLS Royaume-Uni	3 968 (1 987 vs 1 981)	50-76	H + F 74%	38 % vs 39 %	NP	NP	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de réponse au questionnaire de sollicitation - Comorbidité contre-indiquant les examens cde dépistage ou le traitement si CBP - Impossibilité de supporter la station allongée - Non éligible - Refus de participer à l'essai ou au suivi - score de risque de cancer < 45 % (version 2 de l'échelle de risque Liverpool Lung Project risk) - TDM thoracique il y a moins de 12 mois

* : données extraites des méta-analyses sélectionnées

ATCD : antécédent ; CBP : cancer bronchopulmonaire ; kg : kilogramme ; TDM : tomodensitométrie ; sem. : semaine ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.

DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DEPISCAN : Dépistage-SCAN ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LSS : Lung Screening Study ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderland's Leuven's Longkanker Screenings ONderzoek ; NLST : National Lung Screening Trial ; UKLS : United Kingdom Lung Cancer trial

Tableau 32 Principaux résultats des essais randomisés rapportés dans les revues systématiques avec ou sans méta-analyses associée et comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage

Critères d'évaluation	Essai randomisé, pays, année, référence						
	DANTE Italie (117)	DLCST Danemark (118)	ITALUNG Italie (119)	LUSI Allemagne (120)	MILD Italie (121, 122)	NELSON Pays-Bas + Belgique (89)	UKLS Royaume- Uni (123)
Sensibilité, spécificité VPP (IC ₉₅ %)	nd	nd	nd	nd	nd	85 % 98 % 40,4 (35,0-45,0)	71,6 %- 83,3 % nd nd
Taux de rappel	nd	7,6 %	30,0 %	22 %	nd	6,5 %	nd
Taux de faux positifs (1)	80,0 %	90,0%	96,0 %	nd	nd	59,0 %	nd
Taux de faux positifs /tests totaux (2)	nd	7,9 %	18,0 %	8 %	nd	1,2 %	3,6 %- 23,2 %

Mortalité spécifique (RR, IC95 %, p)	0,99 (0,69-1,43) NS	1,03 (0,66-1,60) p = 0,88	0,70 (0,47-1,03) p = 0,07	0,74 (0,46-1,19) p NP	0,61 (0,39-0,95) p = 0,21	Hommes : 0,76 (0,61-0,94) Femmes : 0,67 (0,38-1,14)	nd
Mortalité toutes causes	0,95 (0,77-1,17), NS	1,02 (0,82-1,27) p = 0,86	0,83 (0,67-1,03) p = 0,008	0,99 (0,79-1,25), p = 0,26	0,80 (0,62-1,03) p = 0,21	RT : 1,01 (0,92-1,11), NS	nd
Complications graves / résultat positif (3)	28,6 % chez les patients ayant un CBP	37,5 % chez les patients ayant un CBP	nd	nd	nd	10,7 % chez les patients bénéficiant d'exams diagnostiques	nd
Surdiagnostic (4)	2,2 [0,1; 4,2]	2,1 (1,0-3,2)	0 (0-1,1)	0,9 (0-2,0)	1,4 (0-3,1)	0,6 (0-1,4)	nd
Taux de découvertes fortuites (5)	nd	nd	nd	nd	nd	129 (7 %) des participants, dont 118 (91 %) avec exams diagnostiques	nd

p-a : paquets-années ; CBP : cancer du poumon; NS : non significatif, RT : ratio des taux; RTh : radiographie thoracique; TDMfd : tomodensitométrie à faible dose ; pdt : pendant ; j : jour ; cig. : cigarette ; nd : pas de données

(1) Nombre de faux positifs /tests positifs

(2) Proportion de résultats positifs à l'examen de dépistage chez les participants qui n'étaient pas atteints du cancer

(3) Complications graves subséquentes à l'obtention d'un résultat positif à la TDMfd

(4) Le dépistage permettrait de détecter des tumeurs à croissance lente qui, autrement, seraient restées silencieuses, auraient régressé ou n'auraient pas causé de symptômes cliniques et la mort. Par conséquent, un surdiagnostic peut mener à un traitement excessif ainsi qu'à des complications connexes et entraîner des effets néfastes inutiles pour le patient ainsi que des coûts pour le système

(5) Des anomalies cliniquement significatives (découvertes cardiovasculaires, thyroïdiennes ou surrénales, cancers extra-pulmonaires) non liées au cancer du poumon sont souvent détectées chez les personnes soumises au dépistage par TDM à faible dose.

Tableau 33 Risque de biais des essais randomisés rapportés par les auteurs des méta-analyses retenues et comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage

Méta-analyses : 1er auteur, réf.	Essai randomisé (classement alphabétique)						
	DANTE	DLCST	ITALUNG	LUSI	MILD	NELSON	UKLS
Brodersen (41)	-	X	X Suspicion de risque de biais	X	X Suspicion de risque de biais	X Suspicion de risque de biais	-
Eunehta (48)	X Suspicion de risque de biais	X	X	X Suspicion de risque de biais	X Suspicion de risque de biais	X	-
IQWIG (35)	X Risque élevé de biais	X Suspicion de risque de biais	X Suspicion de risque de biais	X Suspicion de risque de biais	X Risque élevé de biais	X Suspicion de risque de biais	-

Passiglia (45)	X Suspicion de risque de biais	X	X	X	X Suspicion de risque de biais	X	-
----------------	-----------------------------------	---	---	---	-----------------------------------	---	---

X : étude incluse dans la méta-analyse

DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LSS : Lung Screening Study ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek

Annexe 10. Descriptif des études incluses dans les méta-analyses retenues

23 publications issues des 7 essais randomisés inclus dans les méta-analyses retenues sont présentés dans les Tableau 34, Tableau 35 ci-après.

- Une étude publiée en 2021 (Field (46)) et 25 études publiées entre 2008 et 2020 ont été utilisées pour exploiter les données intégrées dans les méta-analyses retenues sur l'impact du dépistage du CBP par TDMfd en comparaison à l'absence de dépistage : Ashraf (124), Becker (120, 125, 126), de Koning (89, 127), Heleno (128), Horeweg (129-131) ; Infante (117, 132, 133), Paci (119, 134), Pastorino (121, 122, 135), Pedersen (136), Saghir (137), Van Klaveren (138), Wille (118), Yang (139), Yousaf-Khan (140).
- Les groupes comparés étaient statistiquement différents en ce qui concerne le statut tabagique pour les publications issues de l'essai DLCST (sur les 4 études publiées 2 n'ont pas fait de test comparatif des groupes de sujets), NELSON et MILD (différence également sur le critère d'âge). Les publications issues de 4 essais randomisés n'ont pas rapporté un test statistique comparant les groupes (DANTE, ITALUNG, LUSI, UKLS).
- Les critères de définition du tabagisme chronique varient selon les essais (nombre de paquets-années, nombre de cigarettes par jour, durée du tabagisme, ancienneté de l'arrêt du tabagisme chronique), de même que le pourcentage de fumeurs actuels et d'anciens fumeurs.
- La proportion d'hommes et de femmes varie entre les essais randomisés et entre les groupes d'intervention, de même que l'âge des sujets inclus.

Les données concernant la définition d'une lésion pulmonaire suspecte sont rapportées dans le Tableau 36 ci-après : elles montrent que la définition d'une lésion amenant à des explorations complémentaires diagnostiques ou une surveillance radiologique répétée varient selon l'essai randomisé.

Tableau 34 Publications, dont les données des essais randomisés sont issues, inclus dans les méta-analyses retenues, comparant le dépistage du CBP par TDMfd à l'absence de dépistage (classement alphabétique par essai et publications afférentes)⁸⁰

Nom de l'essai randomisé, pays	1er auteur, année, réf.	Titre de la publication	Méta-analyse ayant inclus l'essai et une ou plusieurs études afférentes (dépistage du CPB par TDMfd vs absence de dépistage)
DANTE Italie	Infante, 2015 (117)	Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography ; Am J Respir Crit Care Med;191(10):1166-75	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48), Huang 2019 (37), Passiglia 2021 (45)
	Infante, 2009 (133)	A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial ; Am J Respir Crit Care Med 2009;180:445–53.	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Infante, 2008 (132)	Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)

⁸⁰ Les données de l'essai UKLS n'ont pas été utilisées dans les méta-analyses publiées entre 2016 et 2021 car les résultats de cet essai commencent à être publiés depuis octobre 2021.

		DANTE trial ; Lung cancer (Amsterdam, Netherlands);59(3):355-63	
DLCST Danemark	Ashraf, 2014, (124)	Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Heleno, 2018 (128)	Estimation of Overdiagnosis of Lung Cancer in Low-Dose Computed Tomography Screening: A Secondary Analysis of the Danish Lung Cancer Screening Trial	Brodersen 2020 (41)
	Pedersen, 2009 (136)	The Danish Randomized Lung Cancer CT Screening Trial—Overall Design and Results of the Prevalence Round	Brodersen 2020 (41), Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Saghir, 2012 (137)	CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT	Brodersen 2020 (41), Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Wille, 2016 (118)	Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling ; Am J Respir Crit Care Med;193(5):542-51	Ebell 2020 (42), Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48), Passiglia 2021 (45)
ITALUNG Italie	Paci, 2017 (119)	Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial ; Thorax;72(9):825-831	Brodersen 2020 (41), Ebell 2020 (42), Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48), Passiglia 2021 (45)
	Paci, 2020 (134)	Prognostic selection and long-term survival analysis to assess overdiagnosis risk in lung cancer screening randomized trials ; J Med Screen;969141320923030	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
LUSI Allemagne	Becker, 2020 (120)	Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial ; Int J Cancer;146(6):1503-1513	Brodersen 2020 (41), Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48), Passiglia 2021 (45)
	Becker, 2015 (126)	Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany ; Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer;10(6):890-6	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Becker, 2012 (125)	Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round ; J Cancer Res Clin Oncol;138(9):1475-86	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
MILD Italie	Pastorino, 2019 (122) [†]	Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer	Brodersen 2020 (41), Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48), Passiglia 2021 (45)

		screening efficacy ; Ann Oncol;30(7):1162-1169	
	Pastorino, 2012 (121)	Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial ; Eur J Cancer Prev;21(3):308-15	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Pastorino, 2019 (135)	Ten-year results of the MILD trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening ; Eur J Cancer. 2019 September ; 118: 142–148	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
NELSON Belgique + Pays-Bas	de Koning, 2020 (89)	Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial ; The New England journal of medicine;382(6):503-513	Brodersen 2020 (41), Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48), Passiglia 2021 (45)
	Horeweg, 2014 (131)	Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a pre-specified analysis of screening test performance and interval cancers ; Lancet Oncol;15(12):1342-50	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Horeweg, 2013 (130)	Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187 (8): 848-54	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Horeweg, 2013 (129)	Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial ; Eur Respir J. 2013; 42 (6): 1659-67	Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Van Klaveren, 2009 (138)	Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning	Brodersen 2020 (41), Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
	Yousaf-Khan, 2017 (140)	Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval	Brodersen 2020 (41), Eunehta-IQWIG 2020 (35, 48)
UKLS Royaume-Uni	Field, 2021 (46)	The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer	Aucune méta-analyse n'a inclus l'essai UKLS qui a commencé à publier ses résultats à partir d'octobre 2021

DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ;
DEPISCAN : Dépistage-SCAN ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ;
LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderland
lands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek ; UKLS : United Kingdom Lung Cancer trial

Remarque : l'IQWIG ne précise pas sur quelles études publiées à partir des essais randomisés sont fondées les méta-analyses: une liste totale des publications issues de ces essais est rapportée dans leur annexe (DANTE : 5 publications ;
DLCST : 16 publications ; ITALUNG : 11 publications ; LUSI : 4 publications ; MILD : 8 publications ; NELSON : 40 publications;
UKLS : 10 publications)

Tableau 35 Composantes des études publiées issues des essais randomisés inclus dans les méta-analyses retenues et comparant le dépistage par TDMfd à l'absence de dépistage (classement alphabétique par essai et publications afférentes)

Nom de l'essai	1er auteur, année, réf.	Procédures de dépistage comparées	Nbre de sujets inclus, âge (ans), sexe (TDMfd vs Gpe contrôle)	Tabagisme (%fumeurs actuels, nbre PA)	Commentaires
DANTE	Infante, 2015, (117), 2009 (133), 2008 (132)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 2 450 (Gpe TDMfd : 51,6 % Âge moy. 64,6 vs 64,6 H : 100 %	- Actuel : 56,5 vs 57,4 - PA : moy. 54	Comparabilité des groupes : pas de comparaison statistique rapportée Exclusions : 13 % (erreur administrative, refus, non éligible, espérance de vie < 5 ans, incapacité à suivre le protocole d'étude, ATCD de cancer dans les 10 ans précédant l'inclusion)
DLCST	Ashraf, 2014, (124)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 4 104 (Gpe TDMfd : 50 %) Âge : 57,9 vs 57,8 H : 59 % vs 59 %	- Actuel : 75,3 vs 76,9 - PA : 36,4 vs 35,9	Comparabilité des groupes : pas de comparaison statistique rapportée en dehors d'une différence statique entre les groupes en ce qui concerne le statut tabagique Exclusions : 30 % (refus, inéligibilité)
	Heleno, 2018, (128)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 4 014 (Gpe TDMfd : NP Âge moy. 57,3 H : 55,3 %	- NP - PA : ≥ 20	Comparabilité des groupes : pas de comparaison statistique rapportée Exclusions : % NP
	Pedersen, 2009, (136)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 4 104 (Gpe TDMfd : 50,0 %) Âge : 49 à 74 ans H : 27,9 % vs 27,3 %	- Actuel : 75,3 vs 76,9 - PA : NP	Comparabilité des groupes : absence de différence statistiquement significative entre les groupes comparés Exclusions : 30 % (Pds > 130 kg, ATCD < 5 ans de cancer ou cancer en cours de Tt, ATCD de tuberculose < 2 ans, espérance de vie < 10 ans, dépistage du CBP dans l'année précédant l'inclusion)
	Saghir, 2012, (137)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 4 104 (Gpe TDMfd : 50,0 %) Âge : 50 à 70 ans H : NP	- Actuel : NP - PA : 20	Comparabilité des groupes : pas de comparaison statistique rapportée Exclusions : 30 % (Pds > 130 kg, ATCD de cancer, tuberculose pulmonaire, espérance de vie < 10 ans, dépistage du CBP dans l'année précédant l'inclusion)
	Wille, 2016, (118)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 4 104 (Gpe TDMfd : 50,0 %) Âge moy. : 57,9 vs 57,8 H : 55 % vs 56 %	- Actuel : 77 vs 75 - PA : 35,9 vs 36,4	Comparabilité des groupes : différence statistiquement significative entre les groupes comparés en ce qui concerne le statut tabagique (sujets > 35 PA : 45 % vs 42 %) Exclusions : 30 % (Pds > 130 kg, ATCD de cancer, ATCD de tuberculose avec espérance de vie < 10 ans, dépistage du CBP dans l'année précédant l'inclusion)

ITALUN G	Lopes Pegna, 2009 (141)	TDMfd vs absence de dépis- tage	N = 3 206 (Gpe TDMfd : 50,3 %) Âge : 55 à 69 H : 64,7 %	- Actuel : 33,1 vs 31,7 - PA : 20	Comparabilité des groupes : pas de compa- raison statistique rapportée Exclusions : %NP (anciens fumeurs ayant cessé de fumer > 10 ans, ATCD de cancer)
	Paci, 2017, (119), 2020, (134)	TDMfd vs absence de dépis- tage	N = 3 206 (Gpe TDMfd : 50,3 %) Âge moy. : 60,9 vs 60,7 H : 64 % vs 65 %	- Actuel : 66 vs 64 - PA : méd. 40 vs 38	Comparabilité des groupes : pas de compa- raison statistique rapportée Exclusions : 58 % (perdus de vue, sujets ayant un ATCD de cancer, refus, âge à l'in- clusion <54 ans ou > 69 ans)
LUSI	Becker, 2012, (125), 2015 (126), 2020 (120)	TDMfd vs absence de dépis- tage	N = 4 052 (Gpe TDMfd : 50,1 %) Âge : 50 à 69 méd. 55 vs 55 H : 50,1 % vs 49,9 %	- Actuel : 50,2 vs 49,8 - PA : NP	Comparabilité des groupes : absence de dif- férence statistiquement significative entre les groupes Exclusions : 98,6 % (refus, inéligibilité)
MILD	Pastorino, 2019, (122, 135), 2012 (121)	TDMfd vs absence de dépis- tage	N = 4 099 (Gpe TDMfd : 57,9 %) Dépistage : - annuel : 50 % - biennal : 50 % Âge méd. : 57 vs 57 H : 65,8 % vs 63,3 %	- Actuel : 86,7 vs 89,7 - PA : méd. 38 vs 38	Comparabilité des groupes : différence sta- tistiquement significative entre les groupes comparés en ce qui concerne les catégories d'âge, le statut tabagique et le nbre de PA Limites : le groupe TDMfd mélange des su- jets ayant un dépistage biennal et des sujets ayant un dépistage annuel Exclusions : % et motif NP
NELSO N	de Koning, 2020, (89)	TDMfd vs absence de dépis- tage	N = 13 195 (Gpe TDMfd : 49,9 %) Âge : méd. 58 vs 58 Âges ex- trêmes : 46-76 vs 34-89 H : 83,3 % vs 83,8 %	- Actuel : 56,0 vs 55,1 - PA : méd. 38 vs 38	Comparabilité des groupes : différence sta- tistiquement significative entre les groupes comparés en ce qui concerne la durée du tabagisme Exclusions : 2,6 % (problème de santé, fa- tigue physique, poids > 140 kg, ATCD de cancer, CBP dans les 5 dernières années, dépistage du CBP dans l'année précédant l'inclusion, non éligibilité, refus)
	de Koning, 2018 (127)	TDMfd vs absence de dépis- tage	N = 13 195 (Gpe TDMfd : 50 %) Âge : 50 à 74 H : % NP	- Actuel : NP - PA : NP	Comparabilité des groupes : pas de compa- raison statistique rapportée Exclusions : 97 % (non réponse, non éligibi- lité, refus)

	Horeweg, 2014, (131), 2013 (129, 130)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 7 155 (Gpe TDMfd : 100 %) Âge : méd. 58 H : 84 %	- Actuel : 55 - PA : méd. 38	Comparabilité des groupes : pas de comparaison statistique rapportée Exclusions : 4 %(refus)
	Van Klaveren, 2009, (138)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 15 822 (Gpe TDMfd : 50,0 %) Âge moy. : 59 ans H : 84,0 %	- Actuel : NP - PA : NP	Comparabilité des groupes : pas de comparaison statistique rapportée Exclusions : 10 % (inéligible, refus, CBP identifié)
	Yousaf-Khan, 2017, (140)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 5 380 (Gpe TDMfd : 100 %) Âge méd. : 58 H : 84 %	- Actuel : 54,5 - PA : 38	Comparabilité des groupes : pas de comparaison statistique rapportée en dehors du % de fumeurs actuels chez les sujets ayant participé aux 4 rangs de dépistage en comparaison au % d'anciens fumeurs (54,5 % vs 45n5 % ; p = 0,04) Exclusions : 90 % (sujets n'ayant pas répondu à la sollicitation, inéligibilité, perdus de vue)
UKLS	Field, 2021 (46)	TDMfd vs absence de dépistage	N = 3 968 (Gpe TDMfd : 50,0 %) Âge 50 à 76 H : 75 % vs 74 %	- Actuel : 38 vs 39 - PA : NP	Comparabilité des groupes : pas de comparaison statistique rapportée. Exclusions : 18,4 % (consentement non obtenu, comorbidité contre-indiquant un traitement pour CBP, ATCD familial de CBP, TCD de maladie respiratoire, incapacité à rester allongé à plat)

ATCD : antécédent ; CBP : cancer bronchopulmonaire ; Gpe : groupe ; H : hommes ; kg : kilo ; méd. : médian ; moy. : moyenne ; N ou nbre : nombre ; NP : non précisé ; PA : paquets-année ; Pds : poids ; TDM : tomodynamométrie ; TDMfd : scanner thoracique faible dose ; réf. : référence ; Tt : traitement ; vs : versus ; % : pourcentage

DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DEPISCAN : Dépistage-SCAN ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LSS : Lung Screening Study ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuven Longkanker Screenings ONderzoek ; NLST : National Lung Screening Trial

Tableau 36 Définition d'une lésion radiographique suspecte ou indéterminée rapportée dans les publications issues des essais randomisés inclus dans les méta-analyses (classement alphabétique par essai et publications afférentes)

Nom de l'essai, pays	1er auteur, année, réf.	TDMfd	Radiographie thoracique standard
DANTE Italie	Infante, 2015, (117), Infante, 2009 (133), 2008 (132)	- Nodule pulmonaire non calcifié - Masse hilare - Lésion focale en verre dépoli - Atélectasie majeure - Lésion endobronchique - Adénopathie médiastinale - Épanchement pleural - Anomalie non évocatrice d'un CBP mais nécessitant une évaluation plus approfondie	- Opacité pulmonaire non calcifiée - Masse hilare - Élargissement du médiastin - Épanchement ou épaississement pleural - Lésion osseuse lytique
DLCST Danemark	Ashraf, 2014, (124), Heleno, 2018, (128)	NP	NA

	Pedersen, 2009, (136), Saghir, 2012, (137), Wille, 2016, (118)	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule de diamètre compris entre 5 et 15 mm non classé bénin mais considéré comme indéterminé - Nodule de diamètre > 15 mm - Nodule en croissance (augmentation de volume d'au moins 25 %) 	
ITALUNG Italie	Lopes Pegna, 2009 (141)	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule solide non calcifié \geq 5 mm - Nodule non-solide \geq 10 mm - Nodule semi-solide 	NA
	Paci, 2017, (119), 2020, (134)	NP	NA
LUSI Alle- magne	Becker, 2012, (125), 2015 (126)	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule dont le suivi dépend de son diamètre : 5-7 mm, 8-10 mm et > 10 mm, pour évaluer l'évolution (temps doublement de volume) - Possibilité de suivre un protocole différent notamment pour un nodule < 10 mm semi-solide 	NA
	Becker, 2020 (120)	- Nodule > 5 mm	
MILD Italie	Pastorino, 2019, (122)	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule non calcifié > 250 mm³ - Nodule en croissance (augmentation de volume d'au moins 25 %) - Nodule semi-solide augmentant de volume - Lymphadénomégalie hilare ou médiastinale non calcifiée - Atélectasie, consolidation pulmonaire pleural 	NA
	Pastorino, 2019 (135),	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule indéterminé : nodule non calcifié de volume 60-250 mm³ - Nodule suspect : nodule non calcifié de volume > 250 mm³ - Nodule non solide ou semi-solide suivi jusqu'au développement de la composante solide > 60 mm³ de volume 	
	Pastorino, 2012 (121)	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule indéterminé : nodule d'un volume de 60-250 mm³ (5-8 mm de diamètre) - Nodule suspect : diamètre > 250 mm³ 	
NELSON Pays-Bas + Bel- gique	de Koning, 2020, (89)	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule indéterminé : nodule solide de volume 50-500 mm³, nodule solide à base pleurale de diamètre 5-10 mm, nodule solide avec une composante non-solide de diamètre 8 mm - Nodule suspect : nodule solide de volume > 500 mm³, nodule solide à base pleurale de diamètre > 10 mm ; composante solide dans un nodule semi-solide de volume > 500 mm³ - Nodule en croissance 	NA
	de Koning, 2018 (127)	NP	
	Horeweg, 2014, (131),	<ul style="list-style-type: none"> - Nodule indéterminé : nodules de volume 50-500 mm³, ou augmentation de volume de 25 %, ou temps de doublement de 400-600 j - Nodule suspect : nodule non calcifié de volume > 500 mm³, nodule en croissance (augmentation de 	

		volume d'au moins 25 %) ou avec un temps de doublement de volume < 400 j, composante solide de novo dans un nodule non solide	
	Horeweg, 2013 (130)	- Nodule indéterminé : volume de 50-500 mm ³ - Nodule suspect : volume > 500 mm ³ , ou temps de doublement de volume < 400 j	
	Horeweg, 2013 (129)	- Nodule indéterminé : nodule solide ou semi-solide de volume 50-500 mm ³ , ou temps de doublement de 400-600 j - Nodule suspect : nodule solide ou semi-solide de volume > 500 mm ³ , ou temps de doublement < 400 j	
	Van Klaveren, 2009 (138) Yousaf-Khan, 2017, (140)	- Nodule indéterminé : nodule solide ou semi-solide de volume 50-500 mm ³ (4,6-9,8 mm de diamètre) ou nodule non solide de diamètre > 8 mm - Nodule suspect : nodule non calcifié ayant une composante solide, de volume > 500 mm ³ (> 9,8 mm de diamètre), ou temps de doublement < 400 j	
UKLS Royaume-Uni	Field, 2021 (46)	<i>Nodule suspect de catégorie 2 :</i> - Nodule solide intra-parenchymateux de volume compris entre 15 et 49 mm ³ ou de diamètre maximum compris entre 3,0 et 4,9 mm - Nodule solide, pleural ou juxtaleural, de diamètre maximum compris entre 3,0 et 4,9 mm - Nodule non-solide ou partiellement solide, pour lequel le diamètre maximal de la composante en verre dépoli est compris entre 3,0 et 4,9 mm - Nodule partiellement solide, le solide de diamètre < 3 mm et/ou un volume < 15 mm ³ <i>Nodule suspect de catégorie 3 :</i> - Nodule solide intra-parenchymateux de volume compris entre 50 et 500 mm ³ ou de diamètre compris entre 5,0 et 9,9 mm - Nodule solide pleural ou juxtaleural de diamètre compris entre 5,0 et 9,9 mm - Nodule non-solide ou partiellement solide dont la composante en verre dépoli a un diamètre > 5 mm - Nodule partiellement solide dont la composante solide a un volume compris entre 15 et 500 mm ³ ou un diamètre compris entre 5,0 et 9,9 mm <i>Nodule suspect de catégorie 4 :</i> - Nodule solide intra-parenchymateux de volume > 500 mm ³ ou de diamètre ≥ 10 mm - Nodule solide pleural ou juxtaleural de diamètre ≥ 10 mm - Nodule partiellement solide dont la composante solide a un diamètre ≥ 10 mm ou un volume > 500 mm ³	NP

ATCD : antécédent ; CBP : cancer bronchopulmonaire ; Gpe : groupe ; H : hommes ; kg : kilo ; méd. : médian ; moy. : moyenne ; N ou nbre : nombre ; NP : non précisé ; PA : paquets-année ; Pds : poids ; TDM : tomographie par ordinateur ; TDMfd : scanner thoracique faible dose ; réf. : référence ; Tt : traitement ; vs : versus ; % : pourcentage

DANTE : Detection and Screening of Early Lung Cancer with Novel Imaging Technology and Molecular Essays ; DLCST : Danish Lung Cancer Screening Trial ; ITALUNG : Italian Lung Cancer Screening ; LUSI : Lung Tumor Screening and Intervention Trial ; MILD : Multicentric Italian Lung Detection ; NELSON : NEderlands Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek ; UKLS : United Kingdom Lung Cancer Screening

Annexe 11. Liste des recommandations internationales de mauvaise qualité

Tableau 37 Recommandations internationales non retenues car de mauvaise qualité méthodologique

Année de publication	Pays	1er auteur, réf.	Titre
2021	France	Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (61)	Recommandations de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société de pneumologie de langue française, et de la Société d'imagerie thoracique sur le dépistage du cancer bronchopulmonaire par tomodensitométrie à faible dose d'irradiation [en cours de publication]
2021	France	Académie nationale de médecine (2)	Le dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique faible dose (STFD)
2020	Europe	European Society of Radiology (62)	Lung cancer screening in risk groups
2020	Royaume-Uni	National Institute for Health and Care Excellence (63)	EarlyCDT-Lung for cancer risk classification of indeterminate pulmonary nodules
2020	Royaume-Uni	Healthcare Improvement Scotland(64)	Evidence synthesis: Targeted screening for early lung cancer in adults at high risk. Rapid response
2020	Canada	Partenariat canadien contre le cancer (65)	Dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie à faible dose
2020	Canada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (66)	Lung cancer screening: clinical utility and guidelines. CADTH rapid response report
2020	Union européenne	ESR/ERS (73)	ESR/ERS statement paper on lung cancer screening
2019	Union européenne	ESMO (74)	Implementation of lung cancer screening in Europe: challenges and potential solutions: summary of a multi-disciplinary roundtable discussion
2019, 2018	États-Unis	National Comprehensive Cancer network (67, 68, 88)	Lung cancer screening. Version 1.2021 Lung Cancer Screening, Version 3.2019
2018	Pologne	Medical University of Gdansk (72)	Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland
2017	Union européenne	(75)	European position statement on lung cancer screening
2017	Canada	Canadian Association of Radiologists (69, 70)	Guide on CT screening for lung cancer
2016	Canada	Canadian Task Force on Preventive Health Care (71)	Recommendations on screening for lung cancer

Annexe 12. Liste des recommandations internationales non retenues

Tableau 38 Recommandations ou avis non retenus car elles ne traitent pas explicitement du dépistage du CBP par TDMfd et de sa performance clinique

Pays	Année de publication	1er auteur ou organisme, réf.	Titre	Motif d'exclusion
Australie	2020	Austrian Institute for Health Technology Assessment (142)	Lung cancer screening in risk groups. A review-update of the economic evidence (part II)	1
Canada	2017	Société canadienne de thoracologie (143)	Médecine respiratoire. Six interventions sur lesquelles les médecins et les patients devraient s'interroger	3
États-Unis	2021	Cleven (144)	Performance of Risk Factor-Based Guidelines and Model-Based Chest CT Lung Cancer Screening in World Trade Center-Exposed Fire Department Rescue/Recovery Workers	4
		Ji (145)	Current lung cancer screening guidelines may miss high-risk population: a real-world study	4
		Nuriez (146)	Adherence to Follow-up Testing Recommendations in US Veterans Screened for Lung Cancer, 2015-2019	5
		Peng (147)	Meeting ACR Dose Guidelines for CT Lung Cancer Screening in an Overweight and Obese Population	6
		Wang (148)	Guideline-Discordant Lung Cancer Screening: Emerging Demand and Provided Indications	4
	2019	Cancer Care Ontario (149)	Referral of Suspected Lung Cancer by Family Physicians and Other Primary Care Providers	4
		Rai (150)	Evaluating Lung Cancer Screening Uptake, Outcomes, and Costs in the United States: Challenges With Existing Data and Recommendations for Improvement	3
		Tylski (151)	Low Dose CT for Lung Cancer Screening: The Background, the Guidelines, and a Tailored Approach to Patient Care	3
	2018	Ebell (152)	Cancer screening recommendations: an international comparison of high-income countries	7
		Armstrong (153)	Lung Cancer Screening Recommendations from the ACCP	7
France	2017	Delva (154)	Medical follow-up of workers exposed to lung carcinogens: French evidence-based and pragmatic recommendations	4
Irlande	2019	Han (155)	An Update on the European Lung Cancer Screening Trials and Comparison of Lung Cancer Screening Recommendations in Europe	7
Italie	2020	Paci (134)	Prognostic selection and long-term survival analysis to assess overdiagnosis risk in lung cancer screening randomized trials	4

		Veronesi (156)	Recommendations for Implementing Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography in Europe	7
	2016	Paci (157)	Quando ricerca e raccomandazioni cliniche sono in (momentanea) contraddizione: la valutazione dello screening del tumore polmonare per soggetti ad alto rischio in Europa e negli Stati Uniti	2

Motifs d'exclusion : 1. Dimension sociale, 2. Analyse de l'acceptabilité et de la participation au dépistage, 3. Analyse des pratiques professionnelles, 4. Analyse de la population cible, 5. autres

Annexe 13. Qualité méthodologique des recommandations internationales retenues

Tableau 39 Qualité méthodologique des recommandations internationales retenues

Pays, institution, année de publication, réf.	Recherche systématique de la littérature	Gradation de la recommandation	Méthodologie et résultats détaillés	GT et GL, parties prenantes	Gestion des liens d'intérêts	Niveau de qualité
Europe Eunetha, 2020 (48)	oui	non	oui	oui	oui	bonne
États-Unis USPSTF, 2021 (53, 76-79)	oui	oui (grade B : certitude élevée que le bénéfice net est modéré ou certitude)	oui	oui	oui	moyenne
États-Unis American College of Chest Physicians, 2018 (60)	Non précisé	oui (niveau de preuve modéré)	oui	oui	oui	moyenne
Canada INESSS, 2019 (39)	oui	non	oui	oui	oui	bonne
GT : groupe de travail (experts) ; GL : groupe de lecture						

Appendix 1. Remerciements

La HAS tient à remercier pour les échanges relatifs au dépistage du CBP :

- Jim BOULANGER de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux, Québec (Unité d'évaluation en oncologie - Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé ;
- Hélène BRUYÈRE de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Direction des dispositifs médicaux, cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro) ;
- Alexandre GUILLAUD de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Direction des dispositifs médicaux, cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro) ;
- Caroline RIOU du Ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec (Direction des dépistages en Oncologie Programme québécois de Cancérologie).

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France. Point de situation sur les données disponibles. Analyse critique des études contrôlées randomisées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2001613/fr/pertinence-du-depistage-du-cancer-broncho-pulmonaire-en-france-point-de-situation-sur-les-donnees-disponibles-analyse-critique-des-etudes-controlees-randomisees
2. Académie nationale de médecine, Sancho-Garnier H, Villet R, Rouéssé J, Dubois G, Laredo JD, *et al.* Le dépistage du cancer du poumon par scanner thoracique faible dose (STFD) reste non justifié, mais peut être utile pour un bilan de santé des fumeurs. Rapport. Paris: Académie nationale de médecine; 2021. <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2021/02/RAPPORT-STFD.pdf>
3. Institut national du cancer. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030. La feuille de route 2021-2025. Boulogne-Billancourt: INCA; 2021. <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/La-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-2021-2030/Le-lancement-de-la-strategie>
4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation des médicaments. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. . Paris: ANAES; 2000. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>
5. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique. Traduction française de la grille AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument) Paris: FNCLCC; 2002. <http://www.agreecollaboration.org/pdf/fr.pdf>
6. Haute Autorité de Santé. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, *et al.* AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>
8. Institut national du cancer. Cancer du poumon, bilan initial, collection. Recommandations et référentiels. Boulogne-Billancourt: INCA; 2011. <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>
9. O'Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8(10):e021611. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021611>
10. Giroux Leprieur E, Vergnenègre A, Trédaniel J. Epidémiologie des cancers du poumon en France : les tendances actuelles. *Rev Mal Respir Actual* 2020;12(2 Suppl):2S6-2S13. [http://dx.doi.org/10.1016/S1877-1203\(20\)30078-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1877-1203(20)30078-1)
11. Marant Micallef C, Shield KD, Vignat J, Baldi I, Charbotel B, Fervers B, *et al.* Cancers in France in 2015 attributable to occupational exposures. *Int J Hyg Environ Health* 2019;222(1):22-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.07.015>
12. Zhao Y, Wang S, Aunan K, Seip HM, Hao J. Air pollution and lung cancer risks in China--a meta-analysis. *Sci Total Environ* 2006;366(2-3):500-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.10.010>
13. Haute Autorité de Santé, institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hémato-poïétique. Cancers broncho-pulmonaires. Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS ; INCA; 2013. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1652171/fr/guide-parcours-de-soins-cancers-broncho-pulmonaires
14. Institut national du cancer. Cancers bronchopulmonaires. Du diagnostic au suivi. Boulogne-Billancourt: INCA; 2016. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-bronchopulmonaires-et-pleuraux>
15. Institut national du cancer. Panorama des cancers en France. Édition 2021. Boulogne-Billancourt: INCA; 2021. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>
16. Santé publique France, Réseau français des registres des cancers (Francim), Service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Institut national du cancer (INCa), Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: SPF; 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etude>
17. Institut national du cancer. Les cancers bronchopulmonaires en 10 points clés. Boulogne-Billancourt: INCA; 2020. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-bronchopulmonaires-en-10-points-cles>

18. Andler R, Guignard R, Spilka S, Le Nézet O, Pasquereau A, Richard JB, *et al.* Consommation de tabac et usage de cigarette électronique en France. *Rev Mal Respir* 2018;35(6):673-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2018.01.008>
19. Song MA, Benowitz NL, Berman M, Brasky TM, Cummings KM, Hatsukami DK, *et al.* Cigarette Filter ventilation and its relationship to increasing rates of lung adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(12).
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djx075>
20. Caisse nationale de l'Assurance Maladie. Personnes prises en charge pour cancer du poumon sous surveillance en 2018 [MAJ 2020]. Paris: CNAM; 2018.
<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/fiches-par-pathologie/cancers-1ere-partie.php>
21. Caisse nationale de l'Assurance Maladie. Personnes prises en charge pour cancer du poumon actif en 2018 [MAJ 2020]. Paris: CNAM; 2018.
<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/fiches-par-pathologie/cancers-1ere-partie.php>
22. Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon. Boulogne-Billancourt: INCA; 2020.
[https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides/\(thematique\)/Poumon](https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides/(thematique)/Poumon)
23. Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Boulogne-Billancourt: INCA; 2020.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine>
24. Schiller JH, Gandara DR, Goss GD, Vokes EE. Non-small-cell lung cancer: then and now. *J Clin Oncol* 2013;31(8):981-3.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.47.5772>
25. Organisation mondiale de la santé, Bureau régionale de l'Europe. Programmes de dépistage guide succinct. Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs. Genève: OMS; 2020.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330852/9789289054799-fre.pdf>
26. Haute Autorité de Santé. Echo-endoscopie bronchique avec ponction transbronchique à l'aiguille. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/argu_echo-endo_vd.pdf
27. de Margerie-Mellon C, de Bazelaire C, de Kerviler E. Biopsie guidée par imagerie dans le cancer bronchopulmonaire : pourquoi, quand, comment ? *J Radiol Diagn Intervent* 2016;97(4):385-93.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jradio.2016.07.006>
28. Société française de médecine nucléaire. Guide du bon usage de la TDM en Médecine Nucléaire. Paris: SFMN; 2018.
https://www.sfmn.org/drive/GT/GT_Radioprotection/GUIDE%20DU%20BON%20USAGE%20DE%20LA%20TDM%20EN%20MEDECINE%20NUCLEAIRE%20V1.pdf
29. Société d'imagerie thoracique, Groupe d'oncologie de langue française, Girard N, Gounand V, Mennecier B, Greillier L, *et al.* Le dépistage individuel du cancer bronchopulmonaire 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.
30. Couraud S, Ferretti G, Comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur les Nodules thoraciques : actualisation 2021. Paris: ARISTOT; 2021.
<http://referentiels-aristot.com/>
31. Union Européenne. Garantir la sécurité et les performances des dispositifs médicaux. 2020.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:4301046>
32. Direction de la Radioprotection de l'homme, Service d'études et d'expertises en Radioprotection. Doses délivrées aux patients en scanographie et en radiologie conventionnelle. Résultats d'une enquête multicentrique en secteur public. Rapport DRPH/SER n°2010-12. Paris: IRSN; 2010.
https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN-Rapport-dosimetrie-patient-2010-12.pdf
33. Schaal M, Ohana M, Jeung MY, Labani A, Roy C, CHU de Strasbourg, *et al.* Basse dose, ultra basse dose... Tout est question de dose ! Guide pratique pour optimiser l'irradiation en scanographie thoracique. JFR Diagnostique et interventionnel. Strasbourg: Les Hôpitaux universitaires de Strasbourg; 2014.
<https://radiostras.asso-web.com/uploaded/m-schaal-thorax-uld.pdf>
34. Hunger T, Wanka-Pail E, Brix G, Griebel J. Lung cancer screening with low-dose CT in smokers: A systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(6).
<http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11061040>
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis- Computertomografie. Köln: IQWiG; 2020.
<https://www.iqwig.de/projekte/s19-02.html>
36. Fu C, Liu Z, Zhu F, Li S, Jiang L. A meta-analysis: is low-dose computed tomography a superior method for risky lung cancers screening population? *Clin Respir J* 2016;10(3):333-41.
<http://dx.doi.org/10.1111/crj.12222>
37. Huang KL, Wang SY, Lu WC, Chang YH, Su J, Lu YT. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm Med* 2019;19(1):126.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0883-x>
38. Wang Z, Hu Y, Wang Y, Han W, Wang L, Xue F, *et al.* Can CT Screening Give Rise to a Beneficial Stage Shift in Lung Cancer Patients? Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11(10):e0164416.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0164416>

39. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Pertinence du dépistage du cancer du poumon par la tomographie axiale à faible dose. Québec: INESSS; 2019. <https://www.INESSS.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/pertinence-du-depistage-du-cancer-du-poumon-par-la-tomographie-axiale-a-faible-dose.html>

40. Usman Ali M, Miller J, Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Sherifali D, *et al.* Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2016;89:301-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.04.015>

41. Brodersen J, Voss T, Martiny F, Siersma V, Barratt A, Heleno B. Overdiagnosis of lung cancer with low-dose computed tomography screening: meta-analysis of the randomised clinical trials. *Breathe* 2020;16(1):200013. <http://dx.doi.org/10.1183/20734735.0013-2020>

42. Ebell MH, Bentivegna M, Hulme C. Cancer-specific mortality, all-cause mortality, and overdiagnosis in lung cancer screening trials: A meta-analysis. *Ann Fam Med* 2020;18(6):545-52. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.2582>

43. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung cancer screening with low-dose CT: a Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2020;35(10):3015-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-020-05951-7>

44. Sadate A, Ocean BV, Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, *et al.* Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer* 2020;134:107-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.035>

45. Passiglia F, Cinquini M, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, *et al.* Benefits and harms of lung cancer screening by chest computed tomography: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2021;Jco2002574. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.02574>

46. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, *et al.* Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Regional Health - Europe* 2021;100179. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100179>

47. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, *et al.* Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018;22(69):1-276. <http://dx.doi.org/10.3310/hta22690>

48. European Network for Health Technology Assessment. Lung cancer screening in risk groups : EUnetHTA; 2020. <https://www.eunetha.eu/otca28/https://www.eunetha.eu/otca28/>

49. Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ, Goodwin JS. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. *J Thorac Oncol* 2010;5(8):1233-9.

<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181e0b977>

50. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, *et al.* Screening for lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013(6):CD001991. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001991.pub3>

51. Salmi LR, Mathoulin-Pelissier S. Cancer : les limites du dépistage. *Act Doss Sante Publ* 2013;83:57-9.

52. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

53. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, *et al.* Screening for lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325(10):962-70. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1117>

54. Zhou QH, Fan YG, Bu H, Wang Y, Wu N, Huang YC, *et al.* China national lung cancer screening guideline with low-dose computed tomography (2015 version). *Thoracic cancer* 2015;6(6):812-8. <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.12287>

55. Guo LW, Chen Q, Shen YC, Meng QC, Zheng LY, Wu Y, *et al.* Evaluation of a Low-Dose Computed Tomography Lung Cancer Screening Program in Henan, China. *JAMA network open* 2020;3(11):e2019039. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19039>

56. Macmillan Cancer Support. Manchester's lung health check pilot [En ligne] 2016. https://mft.nhs.uk/app/uploads/sites/12/2019/02/lung-health-check-manchester-report_tcm9-309848.pdf

57. Ministère de la santé et des services sociaux. Projet de démonstration du dépistage du cancer du poumon. Renseignements à l'intention des professionnels de la santé. Montreal: MSSS; 2021. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2021/21-902-11W.pdf>

58. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, *et al.* Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013;368(8):728-36. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1211776>

59. European Network for Health Technology Assessment. External review by external experts of the 2nd draft assessment on lung cancer screening in risk groups : EUnetha; 2020. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/12/ALL-external-experts-comments-form-2nd-draft-assessment-answers-authors-201109.pdf>

60. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS, *et al.* Screening for Lung Cancer: Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;153(4):954-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.016>

61. Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, Société de pneumologie de langue française, Société d'imagerie thoracique, Couraud S, Ferretti G, Milleron B, *et al.* Recommandations de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, de la Société de pneumologie de

- langue française, et de la Société d'imagerie thoracique sur le dépistage du cancer bronchopulmonaire par tomодensitométrie à faible dose d'irradiation [en cours de publication]. *Rev Mal Respir* 2021;38(3):310-25.
62. European Society of Radiology, European Respiratory Society, Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, *et al.* ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 2020;30(6):3277-94.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06727-7>
63. National Institute for Health and Care Excellence. EarlyCDT-Lung for cancer risk classification of indeterminate pulmonary nodules. London: NICE; 2020.
www.nice.org.uk/guidance/mib209
64. Healthcare Improvement Scotland, Calvert J. Evidence synthesis: Targeted screening for early lung cancer in adults at high risk. Rapid response : NHS Scotland; 2020.
<https://www.healthcareimprovementscotland.org/evidence/rapid-response/rapid-response-01-21.aspx>
65. Partenariat canadien contre le cancer. Dépistage du cancer du poumon par tomодensitométrie à faible dose. Toronto: PCCC; 2020.
<https://www.partnershipagainstcancer.ca/fr/topics/lung-screening-resources/>
66. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lung cancer screening: clinical utility and guidelines. CADTH rapid response report. Ottawa: CADTH; 2020.
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RA1142%20Lung%20Cancer%20Screening%20Final.pdf>
67. National Comprehensive Cancer network. Lung cancer screening. Version 1.2020. Plymouth Meeting: NCCN; 2019.
68. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, *et al.* Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN 2018;16(4):412-41.
<http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2018.0020>
69. Taylor J, Manos D, Schmidt H, Lévesque MH, McInnis MC. Canadian association of radiologists: Guide on computed tomography Screening for lung cancer. *Can Assoc Radiol J* 2017;68(3):334-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.carj.2017.01.002>
70. Canadian Association of Radiologists. Guide on CT screening for lung cancer. Ottawa: CAR; 2016.
<https://car.ca/wp-content/uploads/CT-Screening-for-Lung-Cancer-2017.pdf>
71. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. *Can Med Assoc J* 2016;188(6):425-32.
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.151421>
72. Rzyman W, Didkowska J, Dziedzic R, Grodzki T, Orłowski T, Szurowska E, *et al.* Consensus statement on a screening programme for the detection of early lung cancer in Poland. *Adv Respir Med* 2018;86(1):53-74.
<http://dx.doi.org/10.5603/arm.2018.0009>
73. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, *et al.* ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 2020;30(6):3277-94.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06727-7>
74. Field JK, deKoning H, Oudkerk M, Anwar S, Mulshine J, Pastorino U, *et al.* Implementation of lung cancer screening in Europe: challenges and potential solutions: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO open* 2019;4(5):e000577.
<http://dx.doi.org/10.1136/esmooopen-2019-000577>
75. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, *et al.* European position statement on lung cancer screening. *Lancet. Oncol* 2017;18(12):e754-e66.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30861-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30861-6)
76. U.S. Preventive Services Task Force, Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, *et al.* Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021;325(10):971-87.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0377>
77. Agency for Healthcare Research and Quality, Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, *et al.* U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Dans: Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021.
78. U.S. Preventive Services Task Force, Meza R, Jeon J, Toumazis I, ten Haaf K, Cao P, *et al.* Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: modeling study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021;325(10):988-97.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1077>
79. Colson YL, Shepard JO, Lennes IT. New USPSTF guidelines for lung cancer screening: better but not enough [editorial]. *JAMA Surg* 2021;156(6):513-4.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0242>
80. Landy R, Young CD, Skarzynski M, Cheung LC, Berg CD, Rivera MP, *et al.* Using Prediction-Models to Reduce Persistent Racial/Ethnic Disparities in Draft 2020 USPSTF Lung-Cancer Screening Guidelines. *J Natl Cancer Inst* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djaa211>
81. Reese TJ, Schlechter CR, Potter LN, Kawamoto K, Del Fiol G, Lam CY, *et al.* Evaluation of Revised US preventive services task force lung cancer screening guideline among women and racial/ethnic minority populations. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2033769.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.33769>
82. Aldrich MC, Mercaldo SF, Sandler KL, Blot WJ, Grogan EL, Blume JD. Evaluation of USPSTF Lung cancer screening guidelines among african american adult smokers. *JAMA oncology* 2019;5(9):1318-24.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1402>
83. European Network for Health Technology Assessment. Lung cancer screening in risk groups. Project description and planning : EUnetHTA; 2020.
<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/07/OTCA28-Final-Project-Plan.pdf>
84. European Network for Health Technology Assessment. External review by external experts of the 2nd draft project

- plan on lung cancer screening in risk groups : Eunethhta; 2020.
<https://www.eunethhta.eu/wp-content/uploads/2020/07/OTCA28-External-review-by-experts.pdf>
85. 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.
<http://dx.doi.org/10.7326/m13-2771>
86. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
87. Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, *et al.* Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(21):1980-91.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209120>
88. National Comprehensive Cancer Network. Lung cancer screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1. Plymouth Meeting: NCCN; 2021.
89. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, *et al.* Reduced lung-cancer mortality with volume ct screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382(6):503-13.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
90. Gendarme S, Perrot É, Reskot F, Bhoowabul V, Fourre G, Souquet PJ, *et al.* Modélisation de l'impact économique d'un dépistage organisé du cancer du poumon en France. *Rev Mal Respir* 2017;34(7):717-28.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.10.004>
91. Wilson J, Junger G. Principes et pratiques du dépistage des maladies. Cahiers de santé publique. Genève: OMS; 1970.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/41503>
92. Taplin SH, Mandelson MT. Principles of cancer screening for clinicians. *Prim Care* 1992;19(3):513-33.
93. Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 207 (ex-item 203) Opacités et masses intra-thoraciques. 2021.
http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2020/11/item_207_OPACITES-MASSES_2021_ex_item_203-1.pdf
94. Institut national de santé publique du Québec, Comité d'experts sur le dépistage et la surveillance médicale en santé au travail. Cadre de référence pour le dépistage et la surveillance médicale en santé au travail. Québec: INSPQ; 2009.
https://www.inspq.gc.ca/pdf/publications/990_CadreDepistageSanteTravail.pdf
95. Goudemant C, Durieux V, Grigoriu B, Berghmans T. Dépistage du cancer bronchique par tomodensitométrie à faible dose : une revue systématique des essais contrôlés randomisés. *Rev Mal Respir* 2021;38(5):489-505.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2021.04.007>
96. Lam ACL, Aggarwal R, Cheung S, Stewart EL, Darling G, Lam S, *et al.* Predictors of participant nonadherence in lung cancer screening programs: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2020;146:134-44.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.013>
97. Rathod S, Jeremic B, Dubey A, Giuliani M, Bashir B, Chowdhury A, *et al.* Role of thoracic consolidation radiation in extensive stage small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J cancer* 2019;110:110-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.003>
98. Fu F, Zhou Y, Zhang Y, Chen H. Lung cancer screening strategy for non-high-risk individuals: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(1):452-61.
<http://dx.doi.org/10.21037/tlcr-20-943>
99. Lei F, Zheng Y. Perceptions of lung cancer screening and smoking behavior change among Chinese immigrants: A systematic review. *Tob Induc Dis* 2021;19:30.
<http://dx.doi.org/10.18332/tid/133579>
100. Fukunaga MI, Halligan K, Kodela J, Toomey S, Furtado V, Luckmann R, *et al.* Tools to promote shared decision making in lung cancer screening using low-dose computerized tomography: a systematic review. *Chest* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.610>
101. Huang J, Yue N, Wu J, Shi N, Wang Q, Cui T, *et al.* Screening rate and influential factors of lung cancer with low-dose computed tomography in Asian population: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdaa225>
102. Su W, Zhang X, Cai X, Peng M, Wang F, Wang Y. BIM deletion polymorphism predicts poor response to EGFR-TKIs in nonsmall cell lung cancer: An updated meta-analysis. *Medicine* 2019;98(10):e14568.
<http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000014568>
103. Zhou M, Jiang B, Xiong M, Zhu X. Association Between TERT rs2736098 Polymorphisms and Cancer Risk-A Meta-Analysis. *Front Physiol* 2018;9:377.
<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00377>
104. Huang L, Zhou JG, Yao WX, Tian X, Lv SP, Zhang TY, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening. *Oncotarget* 2017;8(38):64358-72.
<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.17825>
105. Sosa E, D'Souza G, Akhtar A, Sur M, Love K, Duffels J, *et al.* Racial and socioeconomic disparities in lung cancer screening in the United States: A systematic review. *CA Cancer J Clin* 2021;71(4):299-314.
<http://dx.doi.org/10.3322/caac.21671>
106. Shah M, Surapaneni PK, Sandhu K, Shafi S, Abe T, Jain S, *et al.* Assessment and Efficacy of Low-Dose CT Screening and primary care providers perspective on lung cancer screening: An institutional review. *Cureus* 2021;13(3):e13778.
<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.13778>
107. Van Hal G, Diab Garcia P. Lung cancer screening: targeting the hard to reach-a review. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10(5):2309-22.
<http://dx.doi.org/10.21037/tlcr-20-525>

108. Haddad DN, Sandler KL, Henderson LM, Rivera MP, Aldrich MC. Disparities in lung cancer screening: a review. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17(4):399-405.
<http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201907-556CME>
109. Sathyakumar K, Munoz M, Singh J, Hussain N, Babu BA. Automated lung cancer detection using artificial intelligence (AI) deep convolutional neural networks: a narrative literature review. *Cureus* 2020;12(8):e10017.
<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.10017>
110. Toumazis I, Bastani M, Han SS, Plevritis SK. Risk-Based lung cancer screening: A systematic review. *Lung Cancer* 2020;147:154-86.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.07.007>
111. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, *et al.* Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2019;69(3):184-210.
<http://dx.doi.org/10.3322/caac.21557>
112. Caverly TJ, Hayward RA, Reamer E, Zikmund-Fisher BJ, Connochie D, Heisler M, *et al.* Presentation of Benefits and Harms in US Cancer Screening and Prevention Guidelines: Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv436.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djv436>
113. Silva M, Pastorino U, Sverzellati N. Lung cancer screening with low-dose CT in Europe: strength and weakness of diverse independent screening trials. *Clin Radiol* 2017;72(5):389-400.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2016.12.021>
114. Saab MM, FitzGerald S, Noonan B, Kilty C, Collins A, Lyng Å, *et al.* Promoting lung cancer awareness, help-seeking and early detection: a systematic review of interventions. *Health Promot Int* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1093/heapro/daab016>
115. Moffat J, Hiom S, Kumar HS, Baldwin DR. Lung cancer screening - gaining consensus on next steps - proceedings of a closed workshop in the UK. *Lung cancer* 2018;125:121-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.029>
116. Martucci F, Pascale M, Valli MC, Pesce GA, Froesch P, Giovannella L, *et al.* Impact of (18)F-FDG PET/CT in staging patients with small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2020;6:336.
<http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2019.00336>
117. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, *et al.* Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>
118. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, *et al.* Results of the randomized danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(5):542-51.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>
119. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, *et al.* Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017;72(9):825-31.
<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209825>
120. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, *et al.* Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020;146(6):1503-13.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32486>
121. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, *et al.* Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):308-15.
<http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6>
122. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, *et al.* Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019;30(7):1162-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz117>
123. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, *et al.* The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess* 2016;20(40):1-146.
<http://dx.doi.org/10.3310/hta20400>
124. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Thomsen LH, Døssing M, *et al.* Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014;69(6):574-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203849>
125. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, *et al.* Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(9):1475-86.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00432-012-1228-9>
126. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, *et al.* Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: Results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol* 2015;10(6):890-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/jto.0000000000000530>
127. De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. Effects of Volume CT Lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial [abstract]. *J Thorac Oncol* 2018;13(10):S185.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.012>
128. Heleno B, Siersma V, Brodersen J. Estimation of overdiagnosis of lung cancer in low-dose computed tomography screening: a secondary analysis of the danish lung cancer screening trial. *JAMA Int Med* 2018;178(10):1420-2.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3056>
129. Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, *et al.* Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42(6):1659-67.
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00197712>

130. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, Nackaerts K, Weenink C, Groen HJ, *et al.* Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(8):848-54.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201209-1651OC>
131. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, van der Aalst CM, Weenink C, Lammers JW, *et al.* Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1342-50.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70387-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70387-0)
132. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, *et al.* Lung cancer screening with spiral CT: baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung cancer* 2008;59(3):355-63.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.08.040>
133. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, *et al.* A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(5):445-53.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200901-0076OC>
134. Paci E, Puliti D, Carozzi FM, Carrozzi L, Falaschi F, Pegna AL, *et al.* Prognostic selection and long-term survival analysis to assess overdiagnosis risk in lung cancer screening randomized trials. *J Med Screen* 2020;969141320923030.
<http://dx.doi.org/10.1177/0969141320923030>
135. Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, Silva M, Sabia F, Boeri M, *et al.* Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer* 2019;118:142-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.009>
136. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, *et al.* The Danish randomized lung cancer CT screening trial--overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4(5):608-14.
<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f>
137. Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, *et al.* CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67(4):296-301.
<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200736>
138. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, *et al.* Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361(23):2221-9.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906085>
139. Yang W, Qian F, Teng J, Wang H, Manegold C, Pilz LR, *et al.* Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: Results of the baseline screening. *Lung Cancer* 2018;117:20-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.01.003>
140. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, *et al.* Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72(1):48-56.
<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208655>
141. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, *et al.* Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung cancer* 2009;64(1):34-40.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.07.003>
142. Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH. Lung cancer screening in risk groups. A review-update of the economic evidence (part II). Vienna: AIHTA; 2020.
https://eprints.aihta.at/1283/1/HTA-Projektbericht_Nr.132b.pdf
143. Société canadienne de thoracologie. Médecine respiratoire. Six interventions sur lesquelles les médecins et les patients devraient s'interroger. Ottawa: SCT; 2017.
144. Cleven KL, Vaeth B, Zeig-Owens R, Colbeth HL, Jaber N, Schwartz T, *et al.* Performance of risk factor-based guidelines and model-based chest ct lung cancer screening in world trade center-exposed fire department rescue/recovery workers. *Chest* 2021;159(5):2060-71.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.028>
145. Ji G, Bao T, Li Z, Tang H, Liu D, Yang P, *et al.* Current lung cancer screening guidelines may miss high-risk population: a real-world study. *BMC Cancer* 2021;21(1):50.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07750-z>
146. Núñez ER, Caverly TJ, Zhang S, Glickman ME, Qian SX, Boudreau JH, *et al.* Adherence to follow-up testing recommendations in US Veterans screened for lung cancer, 2015-2019. *JAMA Netw Open* 2021;4(7):e2116233.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.16233>
147. Peng R, Mardakhaev E, Shmukler A, Levsky JM, Haramati LB. Meeting ACR dose guidelines for CT lung cancer screening in an overweight and obese population. *Acad Radiol* 2021;28(3):381-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2020.02.009>
148. Wang GX, Neil JM, Fintelmann FJ, Little BP, Narayan AK, Flores EJ. Guideline-discordant lung cancer screening: emerging demand and provided indications. *J Am Coll Radiol* 2021;18(3 Pt A):395-405.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2020.08.005>
149. Cancer Care Ontario. Referral of suspected lung cancer by family physicians and other primary care providers. Toronto: CCO; 2019.
150. Rai A, Doria-Rose VP, Silvestri GA, Yabroff KR. Evaluating lung cancer screening uptake, outcomes, and costs in the united states: Challenges with existing data and recommendations for improvement. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(4):342-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djy228>
151. Tylski E, Goyal M. Low dose ct for lung cancer screening: the background, the guidelines, and a tailored approach to patient care. *Mo Med* 2019;116(5):414-9.
152. Ebell MH, Thai TN, Royalty KJ. Cancer screening recommendations: an international comparison of high income countries. *Public Health Rev* 2018;39:7.
<http://dx.doi.org/10.1186/s40985-018-0080-0>

153. Armstrong C. Lung Cancer Screening Recommendations from the ACCP. *Am Fam Physician* 2018;98(11):688-9.

154. Delva F, Margery J, Laurent F, Petitprez K, Paireon JC. Medical follow-up of workers exposed to lung carcinogens: French evidence-based and pragmatic recommendations. *BMC Public Health* 2017;17(1):191.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12889-017-4114-1>

155. Han D, Heuvelmans MA, Vliegenthart R, Rook M, Dorrius MD, Oudkerk M. An update on the european lung cancer screening trials and comparison of lung cancer screening recommendations in Europe. *J Thorac Imaging* 2019;34(1):65-71.

<http://dx.doi.org/10.1097/rti.0000000000000367>

156. Veronesi G, Baldwin DR, Henschke CI, Ghislandi S, Iavicoli S, Oudkerk M, *et al.* Recommendations for implementing lung cancer screening with low-dose computed tomography in Europe. *Cancers* 2020;12(6).
<http://dx.doi.org/10.3390/cancers12061672>

157. Paci E. Quando ricerca e raccomandazioni cliniche sono in (momentanea) contraddizione: la valutazione dello screening del tumore polmonare per soggetti ad alto rischio in Europa e negli Stati Uniti. *Epidemiol Prev* 2016;40(1 Suppl 1):35-41.
<http://dx.doi.org/10.19191/ep16.1s1.P035.028>

Abréviations et acronymes

ASN	Autorité de sécurité nucléaire
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CBP	Cancer bronchopulmonaire
CBPC	Cancer bronchique à petites cellules
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
HAS	Haute Autorité de santé
IC95%	Interval de confiance à 95 %
IDSV	Indice de dose scanographique volumique
INCa	Institut national du cancer
IUD	Identification unique des dispositifs
kV	kilovoltage
mA.s	milliampères.secondes
mSv	Millisieverts
RR	Risque relatif
SESPEV	Service de l'Evaluation en Santé Publique et de l'Evaluation des Vaccins
Se	Sensibilité
Spe	Spécificité
SpF	Santé publique France
TDM	Tomodensitométrie
TDMfd	Scanner faible dose
UE	Union européenne
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

