



PLACE ACTUELLE DU DÉPISTAGE EN FRANCE ET DANS LE MONDE

Sébastien Couraud MD, PhD

Service de pneumologie aigue spécialisée et cancérologie thoracique

Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon - CH Lyon Sud

EMR 3738 - Coordonnateur du programme *CIR*culating *CAN*cer (CIRCAN)

Faculté de médecine Lyon Sud Charles Mérieux, Université Lyon 1

Cours du GOLF, Paris, Octobre 2018



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



**IASLC 19th World Conference
on Lung Cancer**

September 23–26, 2018 | Toronto, Canada

WWW.IASLC.ORG [#WCLC2018](https://twitter.com/WCLC2018)

Liens d'intérêt

■ Bourse / financements recherche:

- Astra Zeneca
- Merck
- SYSMEX Innostics
- RRC Rhône-Alpes
- Ligue contre le cancer
- Cancéropôle CLARA

■ Collaborations industrielles:

- SYSMEX Innostics
- Inovotion
- Sophia Genetics
- BioMérieux

■ *Boards / symposium** :

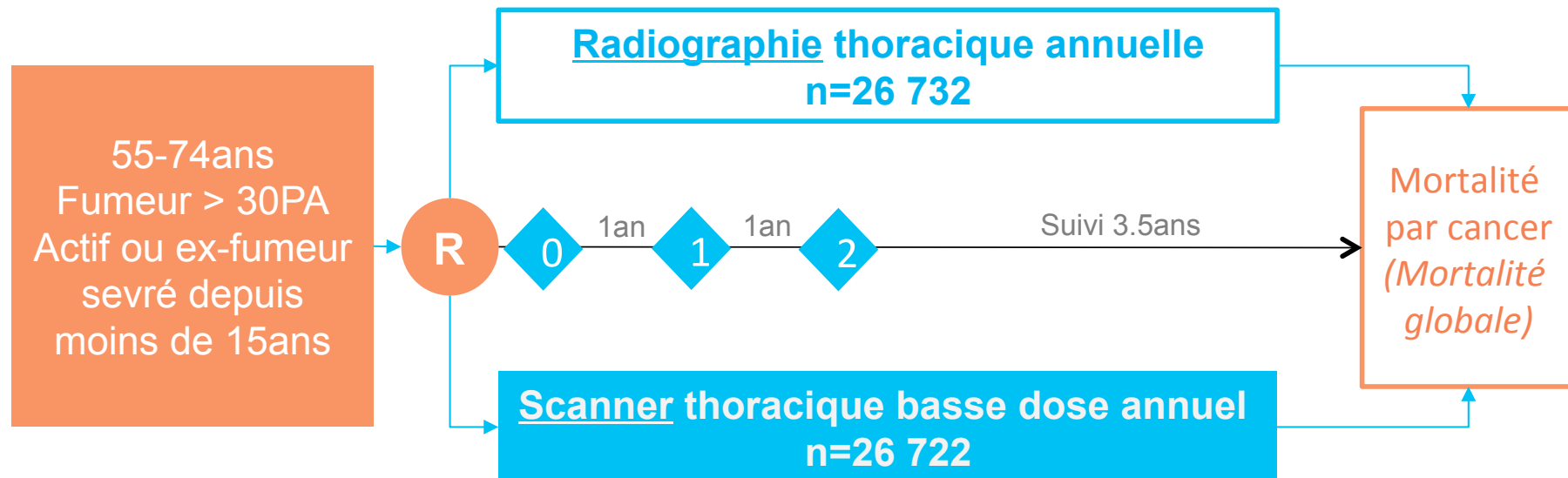
- Boehringer-Ingelheim
- Roche
- BMS
- Astra-Zeneca

En lien avec cette thématique* Avec rémunération personnelle

- Merck

L'essai randomisé NLST

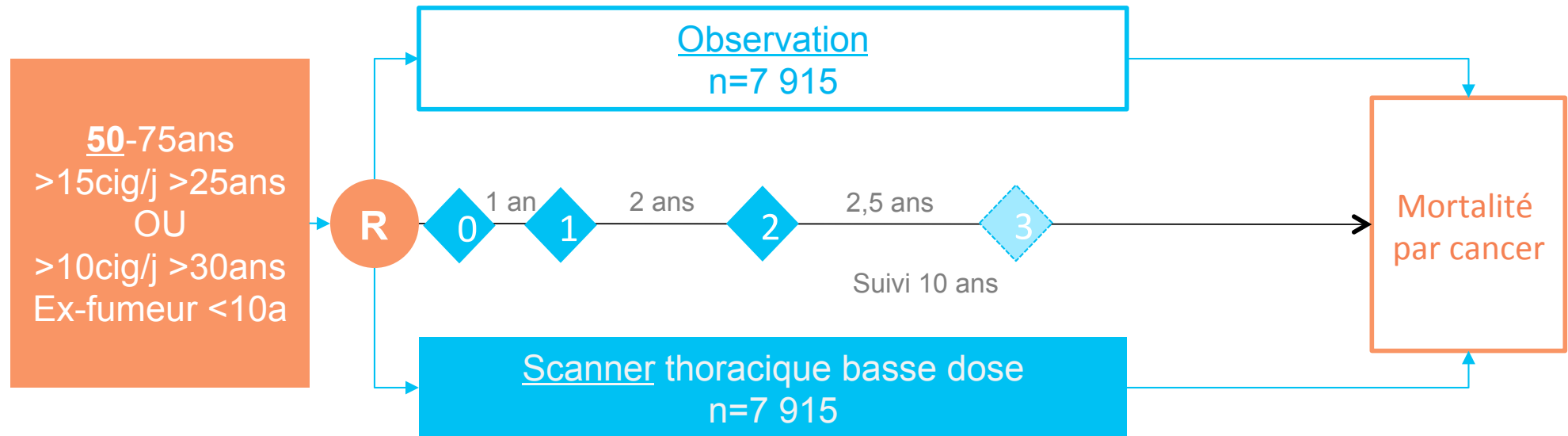
La preuve de concept



Effectif calculé pour détecter une différence de 21% avec une puissance de **90%**.

L'essai randomisé NELSON

La démonstration en finesse

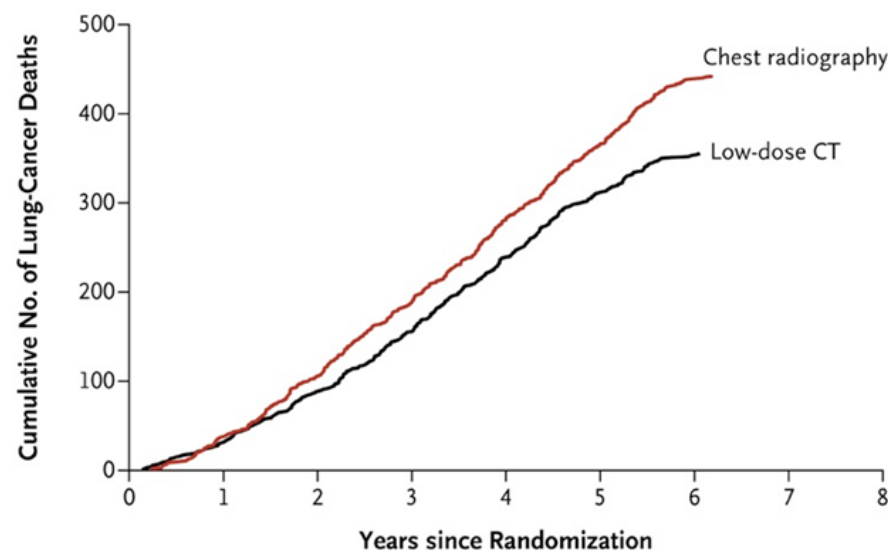


Deux essais positifs (mortalité spécifique)

NLST



NELSON



Mortalité par cancer **-20,0%**

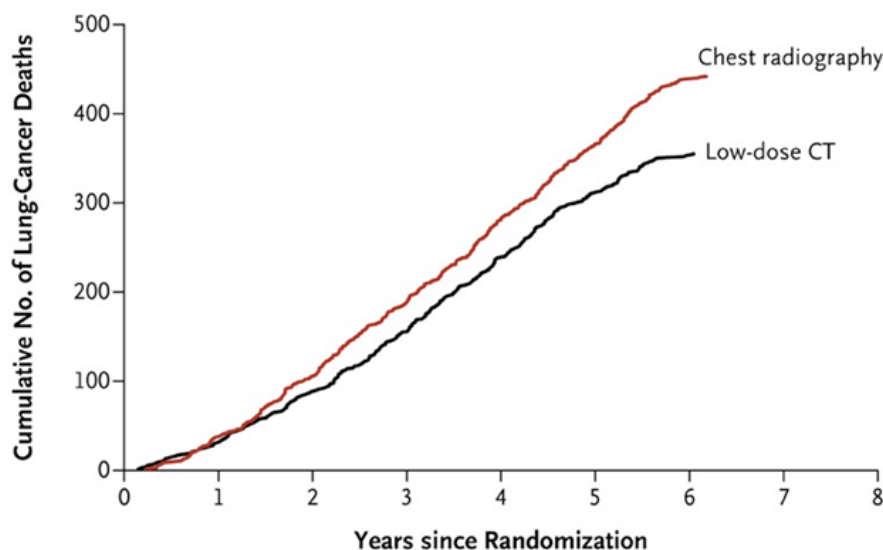
(IC95% = 6,8-26,7; p=0,004).

Mortalité globale **-6,7%**

(IC95% = 1,2-13,6; p=0,02)

Deux essais positifs (mortalité spécifique)

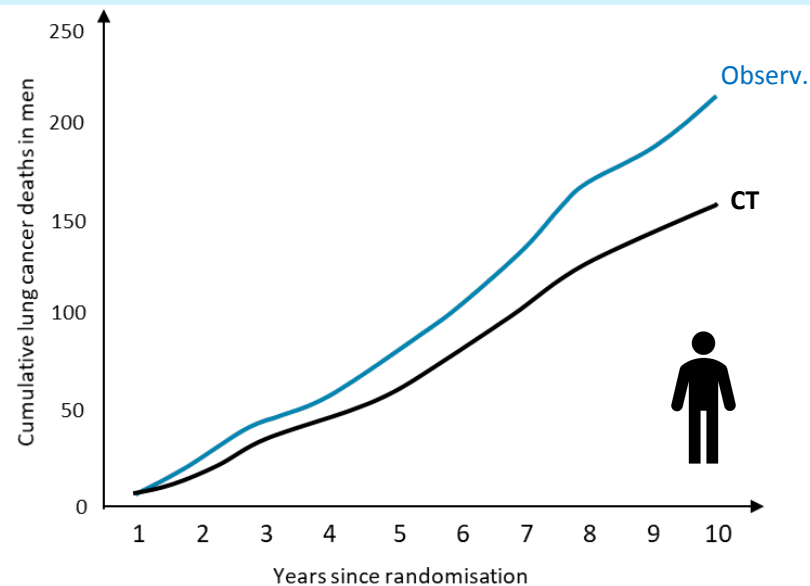
NLST



Mortalité par cancer -20,0%
(IC95% = 6,8-26,7; p=0,004).
Mortalité globale -6,7%
(IC95% = 1,2-13,6; p=0,02)



NELSON



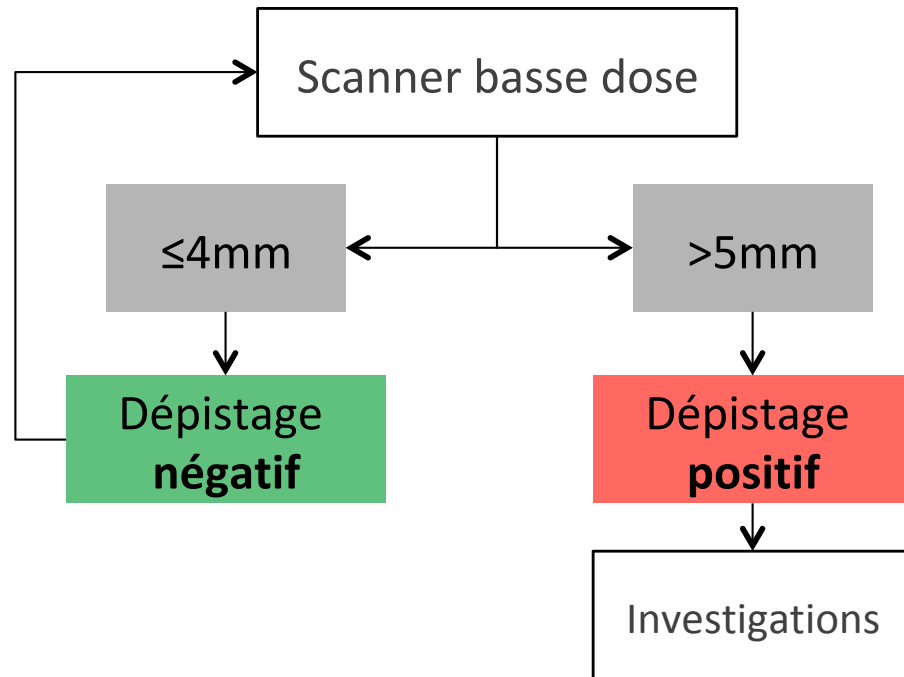
	Y8	Y9	Y10
Male (♂)	0.75 (0.59-0.95) P=0.015	0.76 (0.60-0.95) P=0.012	0.74 (0.60-0.91) P=0.003
Female (♀)	0.39 (0.18-0.78) P=0.0037	0.47 (0.25-0.84) P=0.0069	0.61 (0.35-1.04) P=0.0543

Deux essais positifs mais très différents

NLST



NELSON

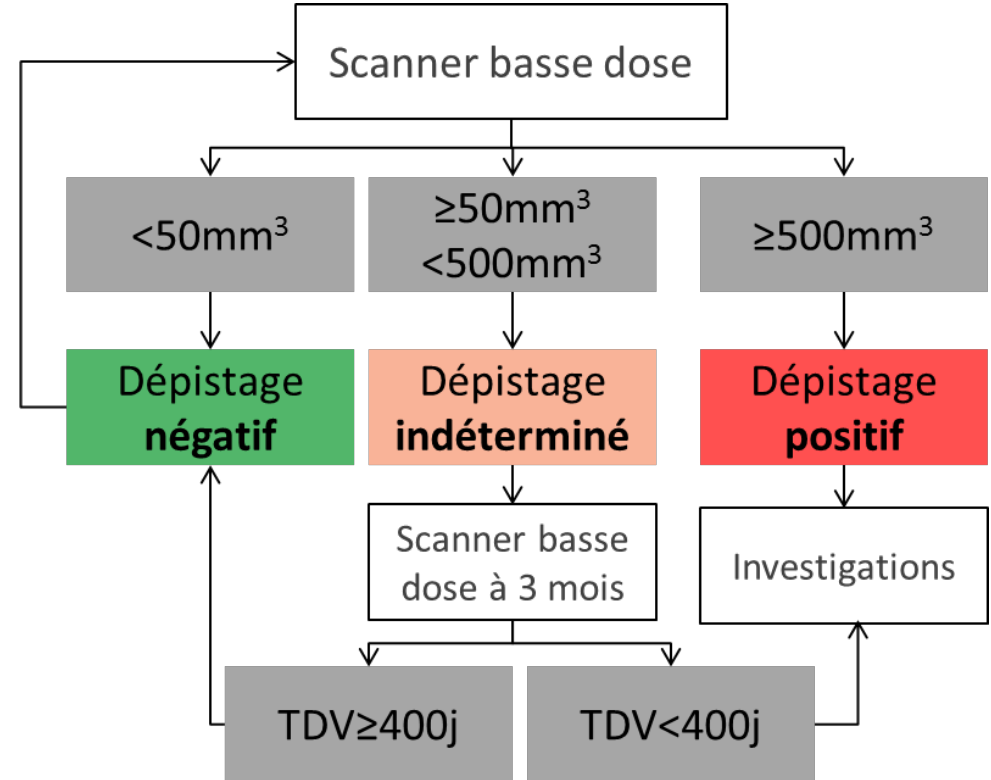
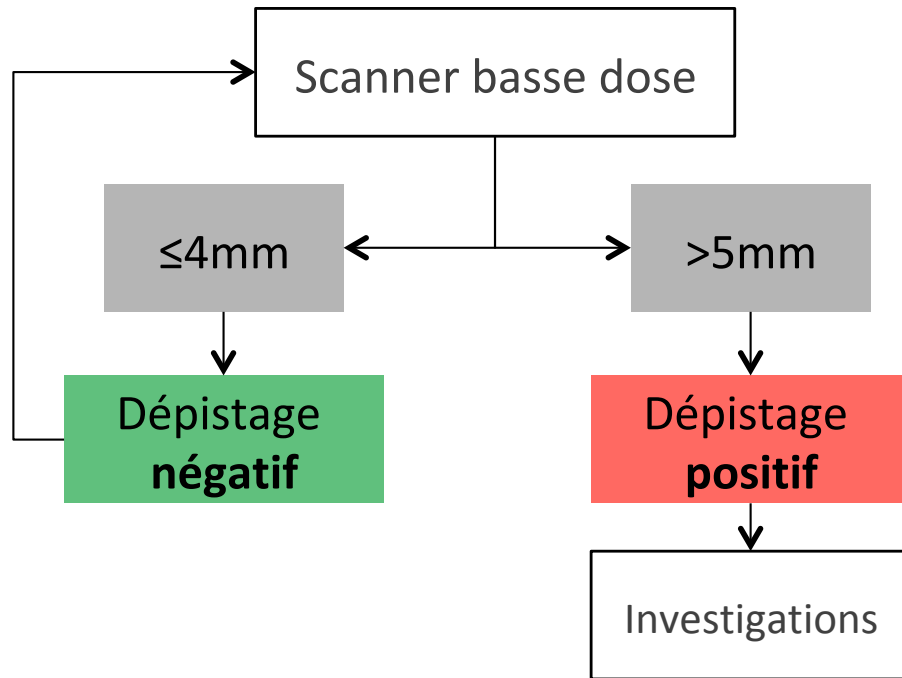


Deux essais positifs mais très différents

NLST

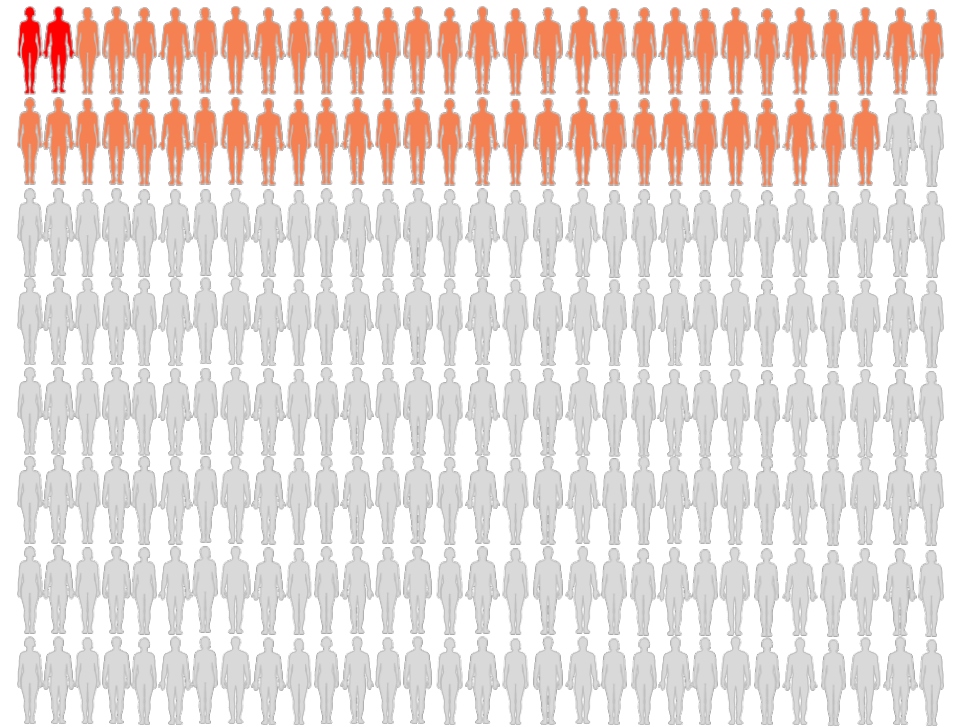
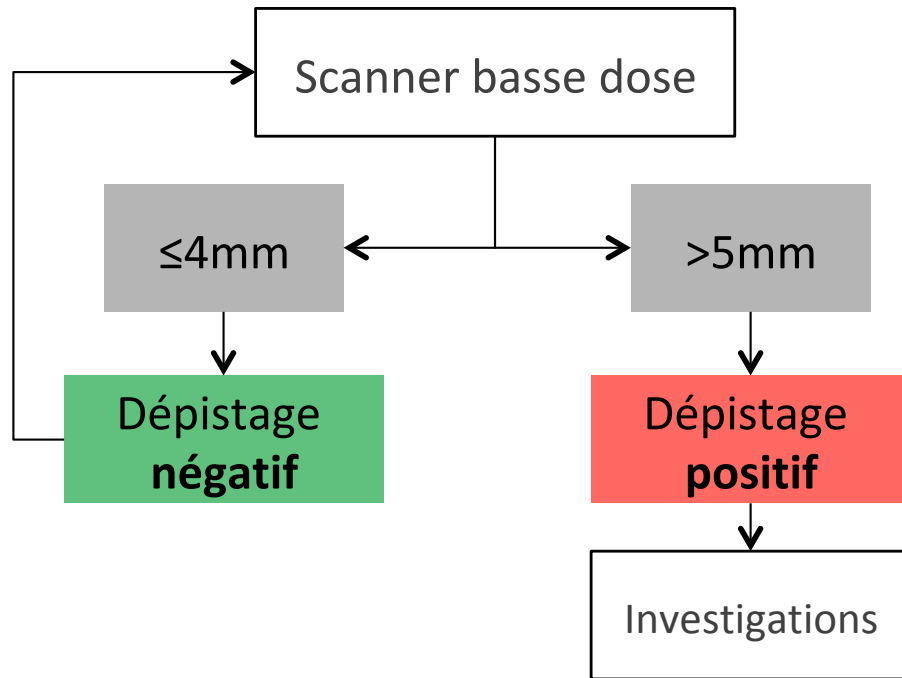


NELSON



Deux essais positifs mais très différents

NLST



■ Individu dépisté / résultat négatif

■ Résultat positif

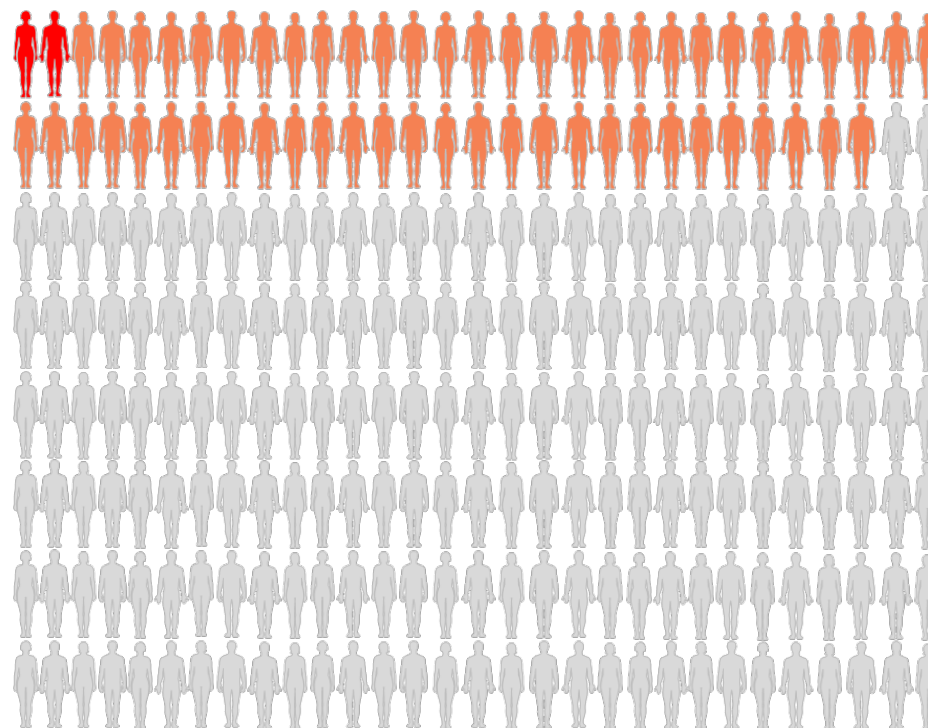
■ Cancer broncho-pulmonaire

Deux essais positifs mais très différents

NLST



Test positif
(n=18146)



■ Individu dépisté / résultat négatif

■ Résultat positif

■ Cancer broncho-pulmonaire

Deux essais positifs mais très différents

NLST



Faux positifs
(96% - n=17493)



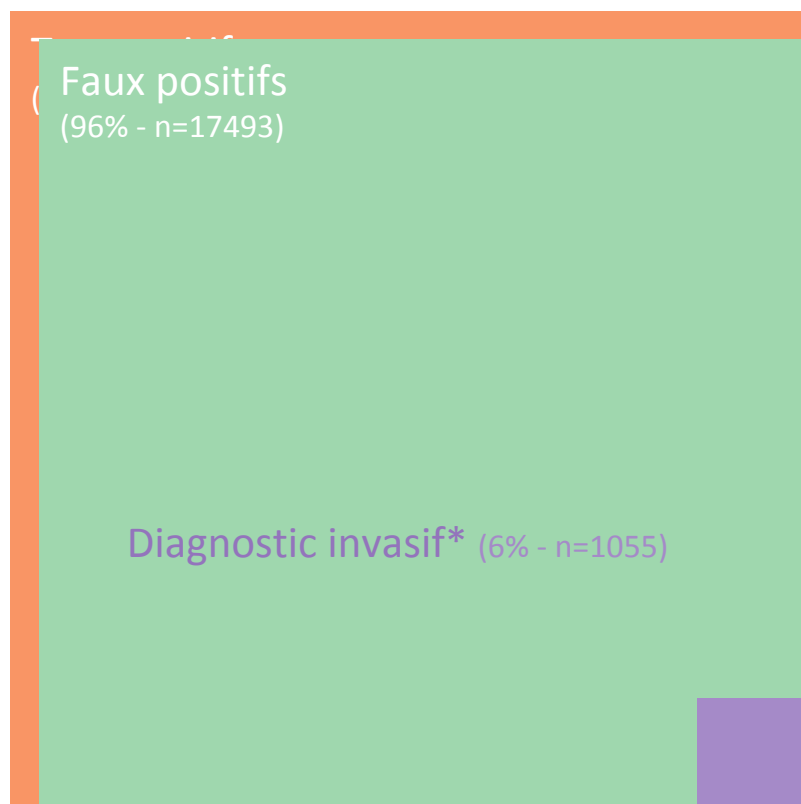
■ Individu dépisté / résultat négatif

■ Résultat positif

■ Cancer broncho-pulmonaire

Deux essais positifs mais très différents

NLST



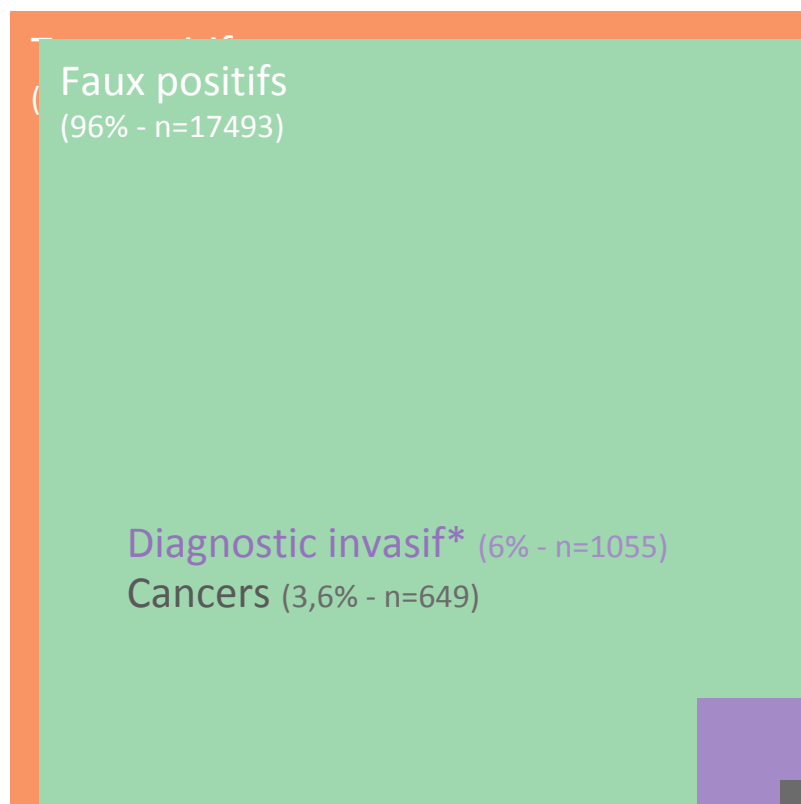
■ Individu dépisté / résultat négatif

■ Résultat positif

■ Cancer broncho-pulmonaire

Deux essais positifs mais très différents

NLST



■ Individu dépisté / résultat négatif

■ Résultat positif

■ Cancer broncho-pulmonaire

Deux essais positifs mais très différents

NLST



Faux positifs
(96% - n=17493)

Diagnostic invasif* (6% - n=1055)

Cancers (3,6% - n=649)

Complication au cours du bilan
(1,3% - n=245; cancer: 184)

Complication majeure
(0,5% - n=87; cancer: 75)



■ Individu dépisté / résultat négatif

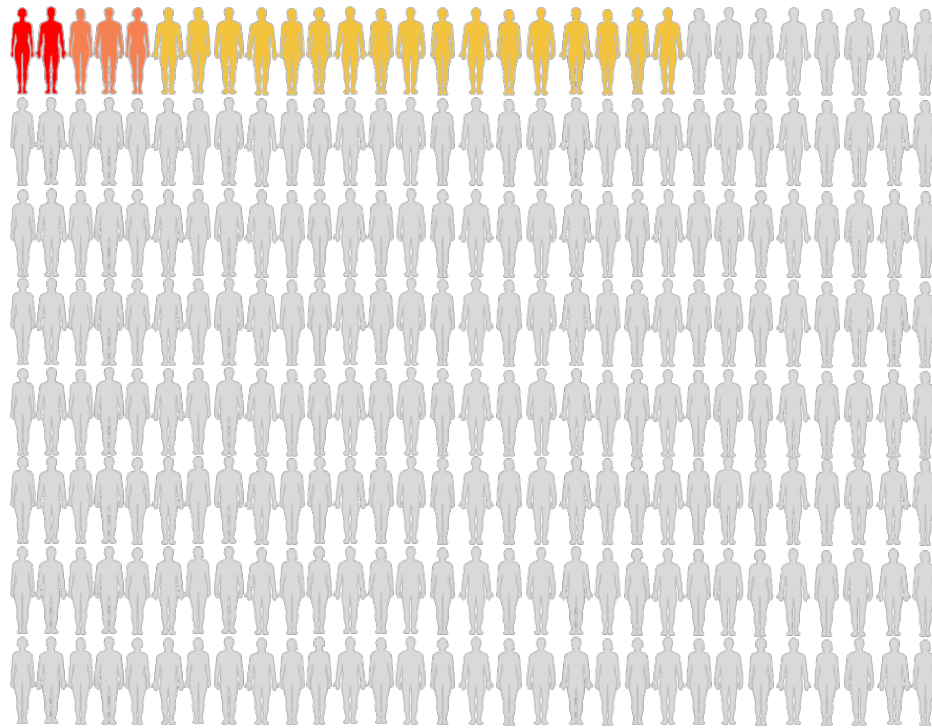
■ Résultat positif

■ Cancer broncho-pulmonaire

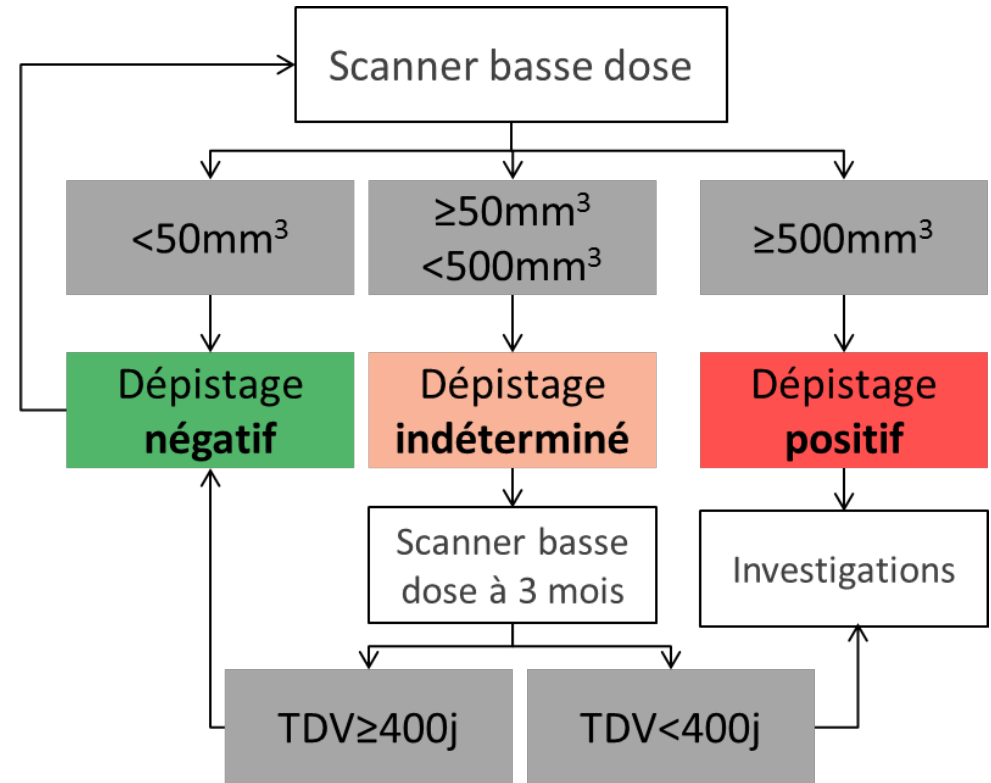
Deux essais positifs mais très différents



NELSON




- Individu dépisté / résultat négatif
- Résultat positif
- Résultat intermédiaire
- Cancer broncho-pulmonaire

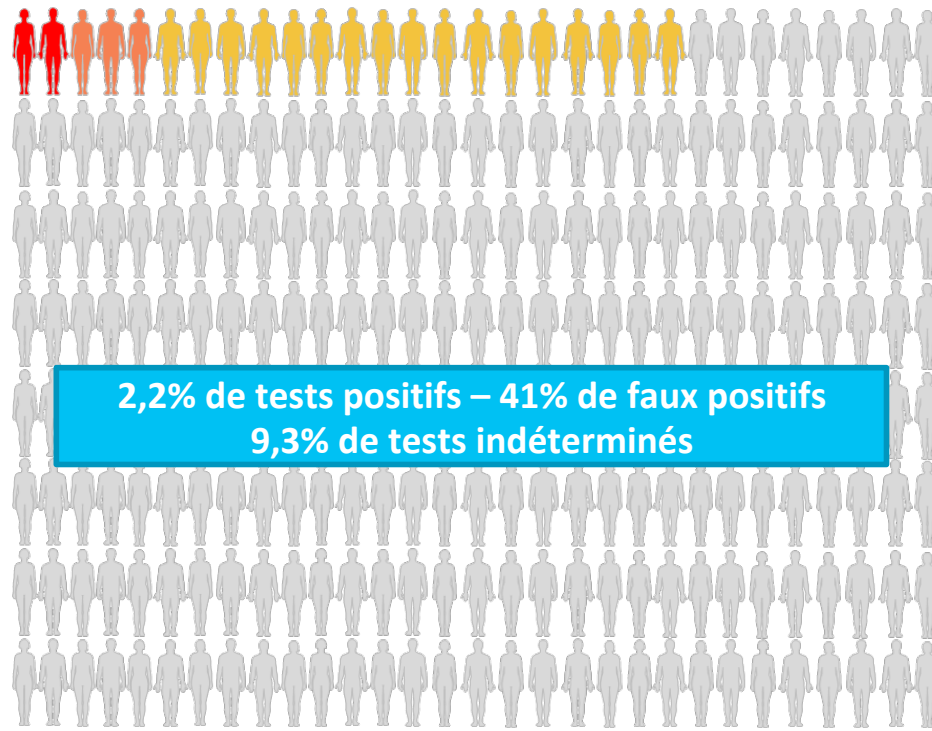
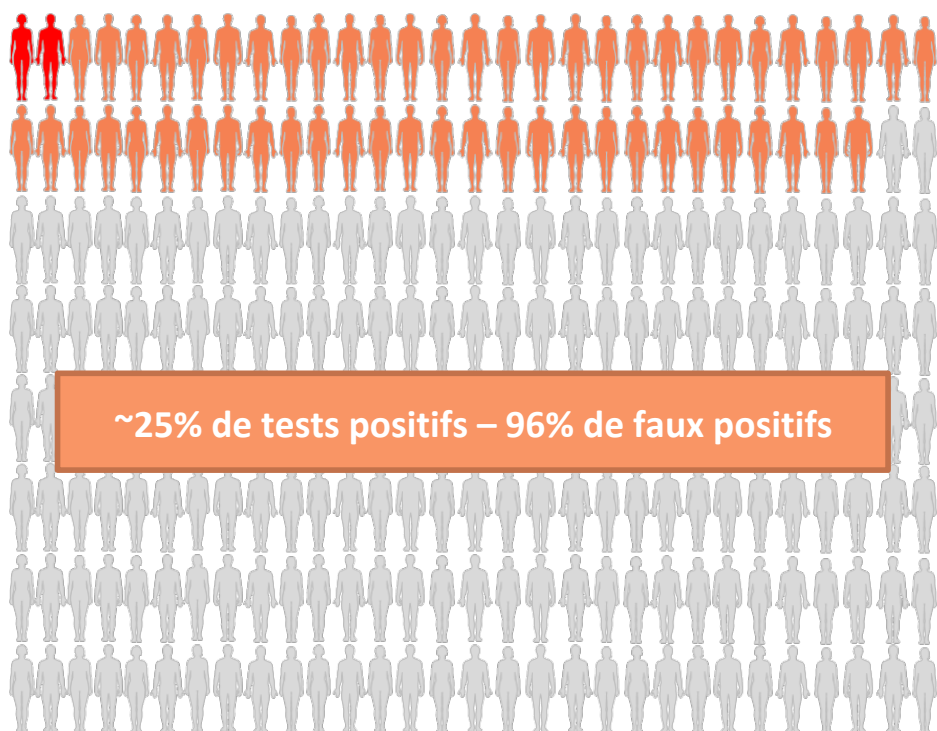


van Klaveren R-J et al., *N Engl J Med* 2009;361:2221-9
 Horeweg N, et al., *Eur Respir J.* 2013;42(6):1659-67
 De Koning H et al. WCLC 2018

Deux essais positifs mais très différents









NLST 

 NELSON

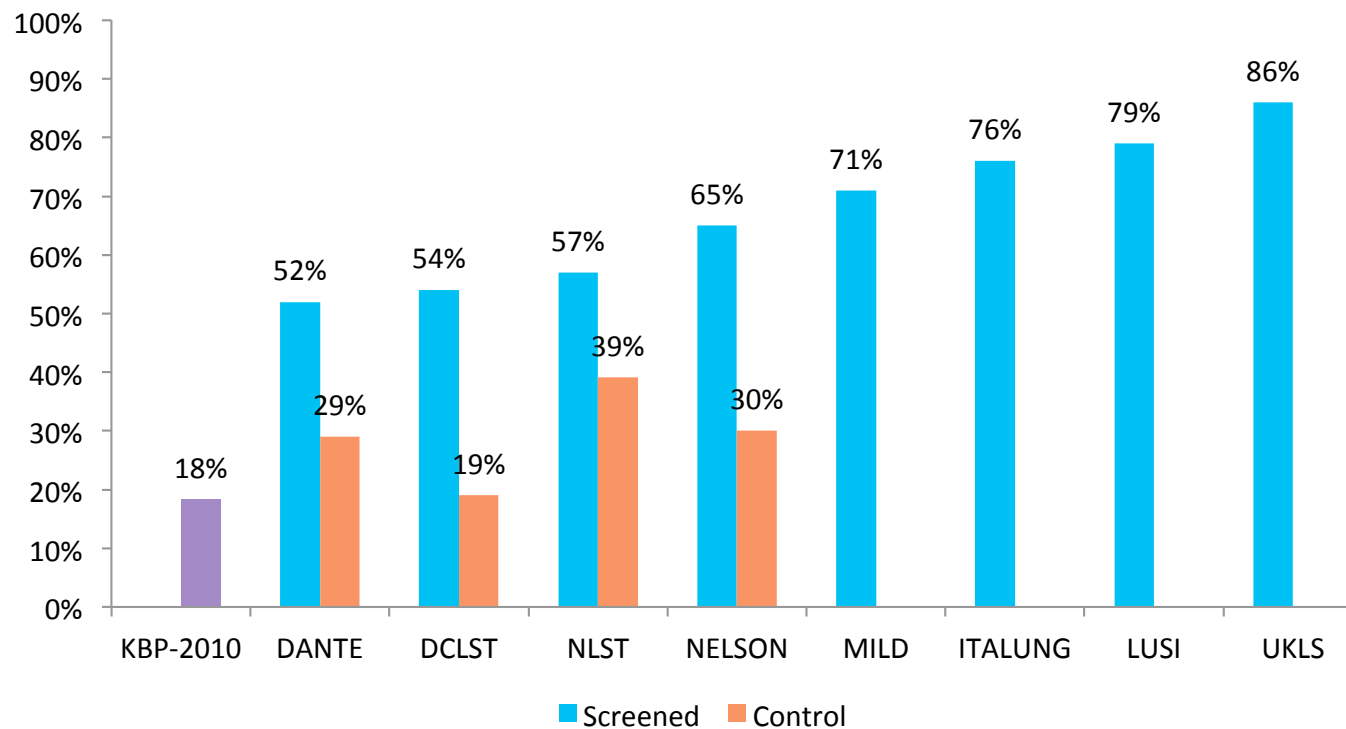


Individu dépisté / résultat négatif
 Résultat intermédiaire
 Résultat positif
 Cancer broncho-pulmonaire

Les essais randomisés

Trial	Control arm	Schedule								N exp. N cont.	Age						Tob.	Other	Nodule Interp.	Result (lung cancer mortality)	
		0	1	2	3	4	5	6	7		8	50	55	60	65	70					75
NLST 	CXR	█	█	█							26722 26732							>30 PY Ex<15y		NLST >4mm	-20% [6.8-26.7]
DANTE 	CXR TO then observ.	█	█	█	█	█					1264 1186							>20PY Ex<10y		NLST (≥10mm)	0,99 [0,69-1,43]
DLCST 	Observ.	█	█	█	█	█					2052 2052						FEV1 >30%		NELSON	Negative	
ITALUNG 	Observ.	█	█	█	█						1613 1593										-30% [-53 / +3]
MILD 	Observ.	█	█	█	█	█	█	█	█	█	2376 1723										Negative
LUSI 	Observ.	█	█	█	█	█					2028 2022						>15cig/d >25y OR >10cig/d >30y Form. <10y			Not reported	
NELSON 	Observ.	█	█		█			█			7907 7915									M -26% [-40 / -9] F -39% [-65 / 4]	
UKLS 	Observ.										2028 2027							LLP≥5%		Not reported	

Proportion de stades I-II



Place du dépistage en France

2012

review

Annals of Oncology 0: 1–12, 2012
doi:10.1093/annonc/mds476

From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF)

S. Couraud^{1,2,†}, A. B. Cortot^{3,†}, L. Greillier^{4,†}, V. Gounant^{5,†}, B. Mennecier^{6,†}, N. Girard^{7,8,†}, B. Besse⁹, L. Brouchet¹⁰, O. Castelnau¹¹, P. Frappé¹², G. R. Ferretti¹³, L. Guittet¹⁴, A. Khalil¹⁵, P. Lefebure¹⁶, F. Laurent¹⁷, S. Liebart¹², O. Molinier¹⁸, E. Quoix⁶, M.-P. Revel¹⁹, B. Stach²⁰, P.-J. Souquet^{1,2}, P. Thomas²¹, J. Trédaniel²², E. Lemarié²³, G. Zalcman^{14,24}, F. Barlési⁴, & B. Milleron^{5,25} on behalf of the French lung cancer screening statement taskforce[‡]

→ En faveur d' un dépistage
opportuniste chez les patients éligibles
NLST avec interprétation NELSON

Place du dépistage en France

2012

review

Annals of Oncology 0: 1–12, 2012
doi:10.1093/annonc/mds476

From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF)

S. Couraud^{1,2,†}, A. B. Cortot^{3,†}, L. Greillier^{4,†}, V. Gounant^{5,†}, B. Mennecier^{6,†}, N. Girard^{7,8,†}, B. Besse⁹, L. Brouchet¹⁰, O. Castelnau¹¹, P. Frappé¹², G. R. Ferretti¹³, L. Guittet¹⁴, A. Khalil¹⁵, P. Lefebvre¹⁶, F. Laurent¹⁷, S. Liebart¹², O. Molinier¹⁸, E. Quoix⁶, M.-P. Revel¹⁹, B. Stach²⁰, P.-J. Souquet^{1,2}, P. Thomas²¹, J. Trédaniel²², E. Lemarié²³, G. Zalcman^{14,24}, F. Bartési⁴, & B. Milleron^{5,25} on behalf of the French lung cancer screening statement taskforce[‡]

→ En faveur d'un dépistage opportuniste chez les patients éligibles NLST avec interprétation NELSON

2016

European Journal of Cancer 61 (2016) 146–156

Review

Low-dose computed tomography screening for lung cancer in populations highly exposed to tobacco: A systematic methodological appraisal of published randomised controlled trials



Gaëlle Coureau^{a,b,c}, L. Rachid Salmi^{a,b,c}, Cécile Etard^d,
Hélène Sancho-Garnier^e, Catherine Sauvaget^f,
Simone Mathoulin-Pélissier^{a,b,g,*}

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

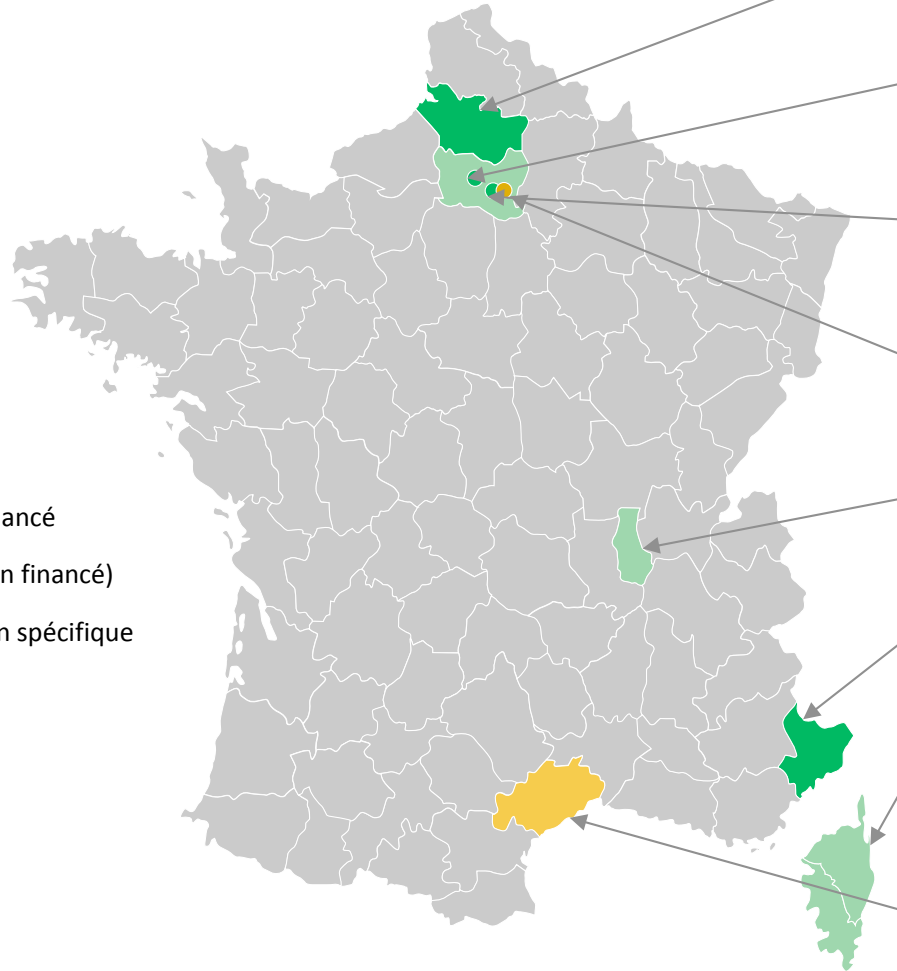
→ Les conditions [...] ne sont pas réunies en France en 2016.

La HAS rappelle, par ailleurs, les difficultés à identifier de façon précise et fiable la population la plus à risque de cancer broncho-pulmonaire et souligne donc l'intérêt d'orienter les recherches autour de cette question.

Couraud S et al. *Ann Oncol.* 2013 Mar;24(3):586-97
Coureau G et al. *Eur J Cancer.* 2016 Jul;61:146-56

Place du dépistage en France

- Cohorte/essais en cours / financé
- Cohorte/essais en projet (non financé)
- Cohorte/essais en population spécifique



DEP' 80 / Somme / CH Abbeville
Faisabilité
Dr. O Leleu

CH St Joseph-St Luc
Cellules tumorales circulantes et dépistage
Dr. J. Trédaniel

CHI Créteil
Biomarqueur et dépistage
Pr. C. Chouaïd

Paris / IDF
Faisabilité ?
??

CHI Créteil
Dépistage des professionnels exposés
Pr. J-C. Pairon

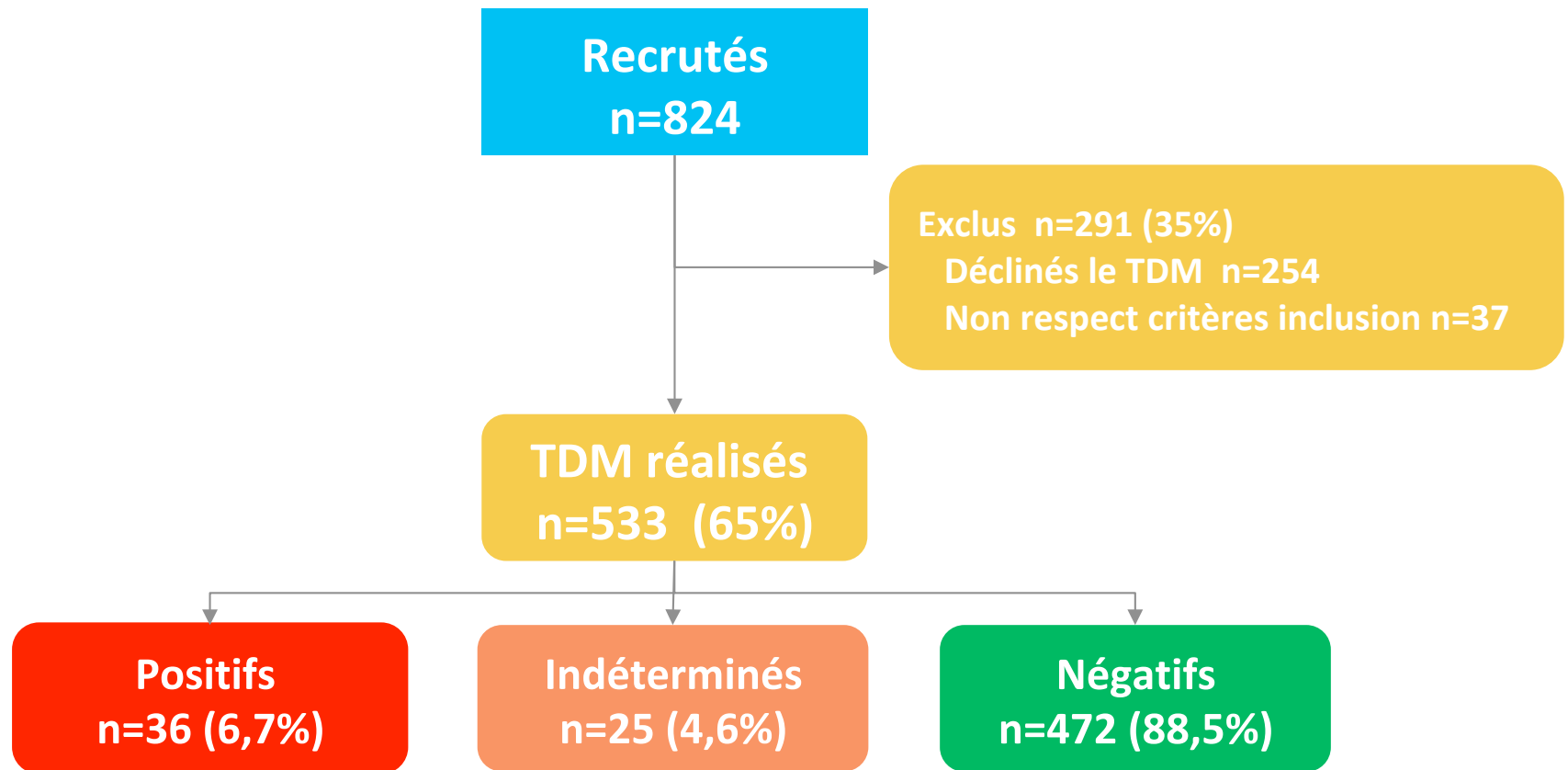
URCOT-HCL / Rhône
IBISCUS (Score de risque)
Pr. S. Couraud

CHU Nice - AIR
Cellules tumorales circulantes et dépistage
Pr. C-H. Marquette – Pr. P. Hofman

ACAPULCO (Corse)
Faisabilité
Dr. F. Leduff

CHU Montpellier
Patients VIH+
Pr. A Matkinson

DEP'80: données préliminaires



DEP'80: données préliminaires

Dépistages positifs n=36

Cancers confirmés
n=11 (30%)

En cours d'exploration
n=3

Cancers non confirmés
n=22 (61%)

Stades

In Situ	1 (9%)
IA	6 (55%)
IIB	2 (18%)
IIIA	2 (18%)

Procédures diagnostiques

TEP	13	
TDM	5	
fibroscopies	8	
Thoracoscopie	1	MAK

DEP'80: données préliminaires

Dépistages positifs n=36

Cancers confirmés
n=11 (30%)

En cours d'exploration
n=3

Cancers non confirmés
n=22 (61%)

Stades

In Situ	1 (9%)
IA	6 (55%)
IIB	2 (18%)
IIIA	2 (18%)

Stades
I/II:
82%

Explo
invasives
futiles : 41%

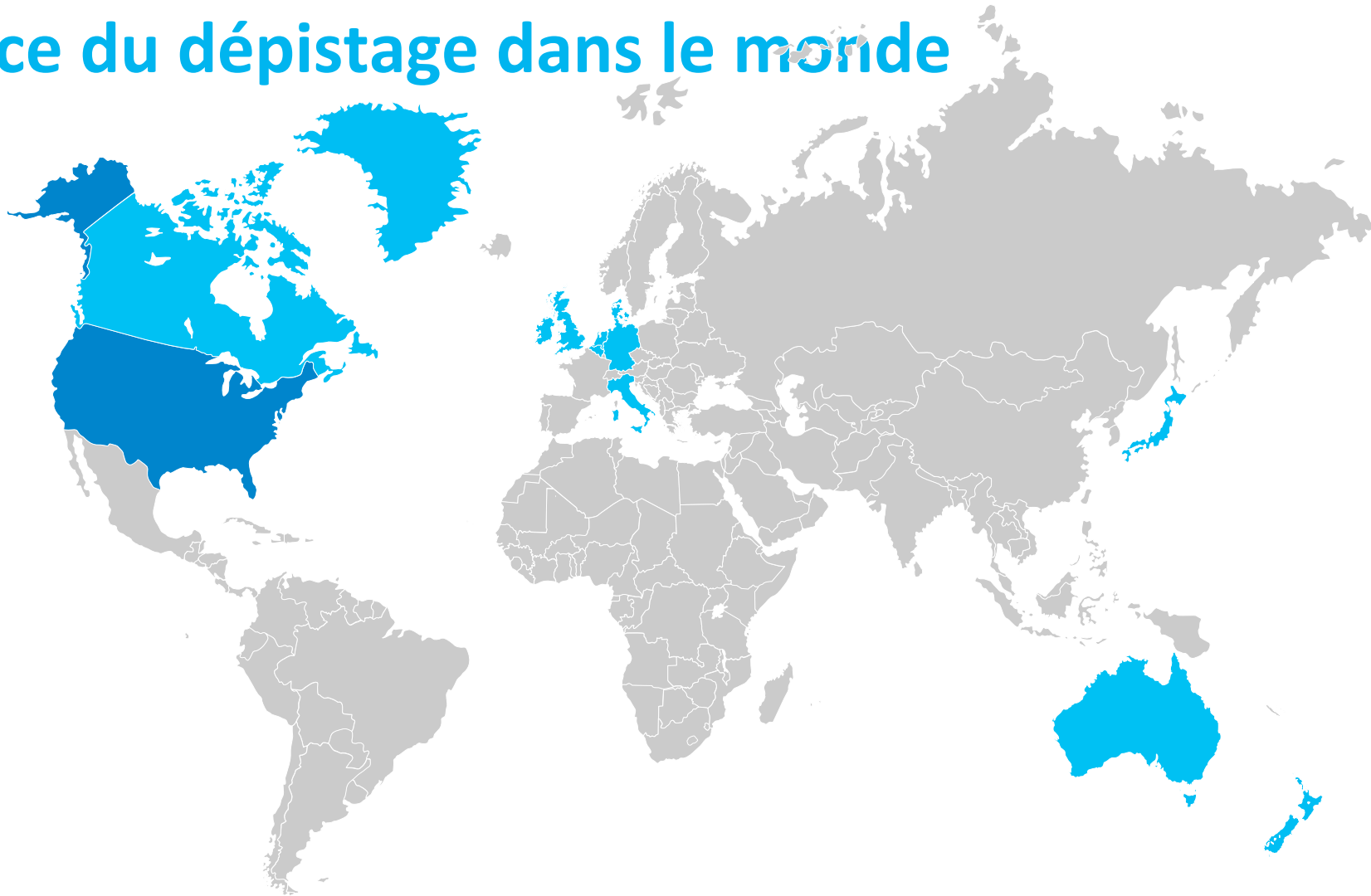
Procédures diagnostiques

TEP	13
TDM	5
fibroscopies	8
Thoracoscopie	1
	MAK

Taux de détection: 2,1%

Faux positifs: 61%

Place du dépistage dans le monde



Place du dépistage dans le monde

Type	Date	Ref	Âge				Tabagisme			
			5 0	5 5	6 0	6 5	7 0	7 5	8 0	P/...
ACCP, ASCO, NCCN	Mai 2012	JAMA 2012;307:2418-29							≥ 30	< 15
AATS	Juin 2012	J Thor Cardiovasc Surg 2012;144:33-38							≥ 30 ≥ 20 et autre risque	Anciens fumeurs
ACS	Jan 2013	J Thorac Oncol 2013;8:1232-37							≥ 30	< 15
IFCT, GOLF, SIT	Mars 2013	Ann Oncol 2013;24:586-597							≥ 30	< 15
ACCP	May 2013	Chest 2013;143:e78s-92s							≥ 30	< 15
USPSTF	Juin 2013	Ann Intern Med 2014;160:300-338							≥ 30	< 15
NCCN	Jan 2015	J Natl Compr Canc Netw 2015;13:23-34							≥ 30 ≥ 20 ET autre risque	< 15
ERS, ESR	Mai 2015 (Rééd. en cours)	Eur Respir J 2015;46:28-39							≥ 30	< 15

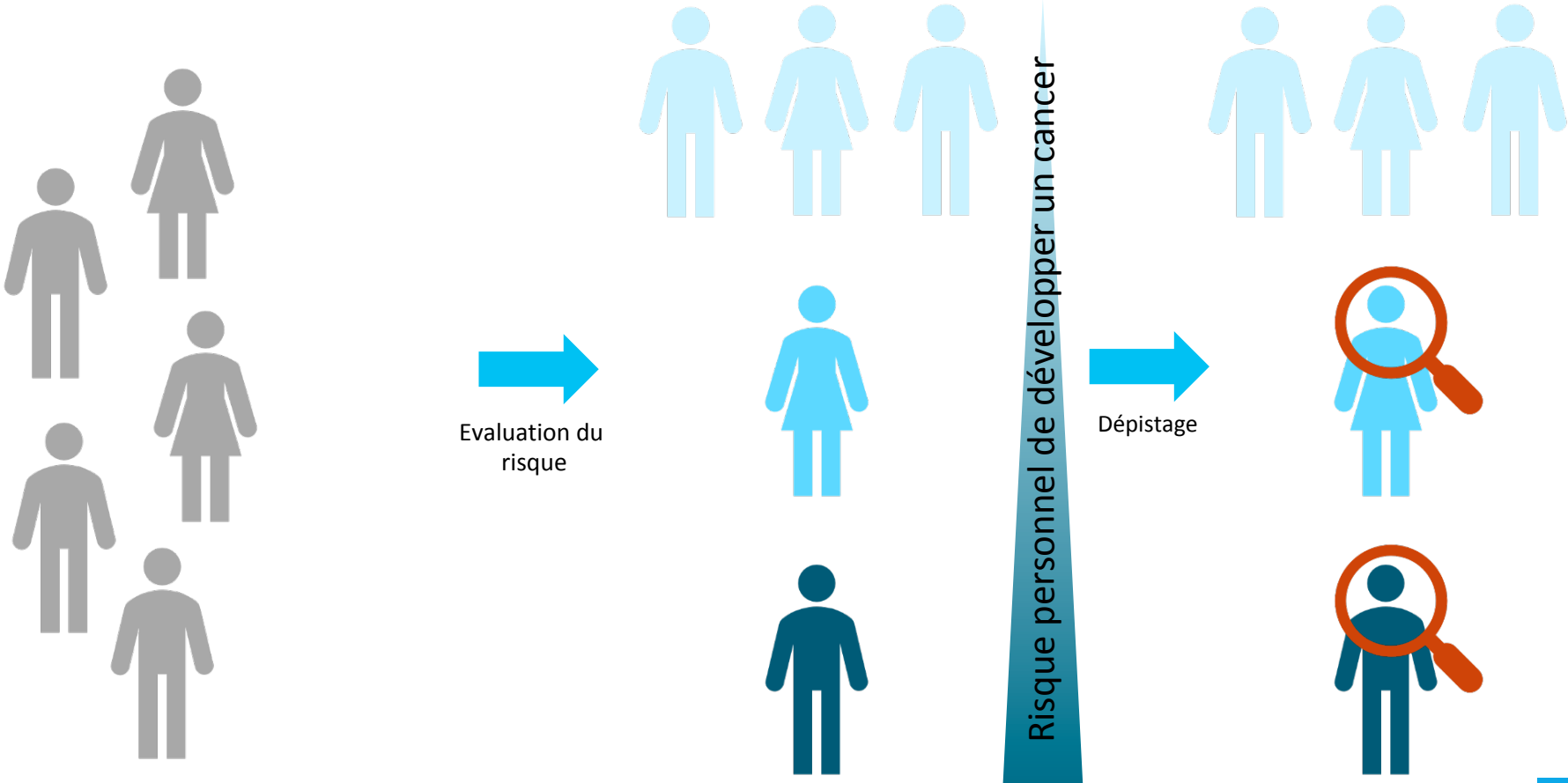
Les questions en suspens

- Place des biomarqueurs ?
- Optimisation de l'éligibilité ?
- Rythme des tests ?

Les questions en suspens

- Place des biomarqueurs ?
- Optimisation de l'éligibilité ?
- Rythme des tests ?

Scores de risque











Intérêt des scores de risque

	Critères USPSTF (NLST → 80ans)	Modèle de risque*	Diff.
N à dépister	9 018 130	9 018 693	<<+1%
N décès évitables (K poumon)	46 488 [43 924 - 49 053]	55 717 [53 033 – 58 400]	+20%
N à dépister pour éviter un décès	194 [187 - 201]	162 [157 – 166]	-17%

*Modèle développé à partir des données NLST et PLCO; modèle précis non communiqué (fumeurs; adapté de Kowalchik)

Scores de risque: c'est quoi ?

Variables		Modèles	Bach 	Spitz 	LLP 	LLPv2 	Hoggart 	Kovalchik 	PLCO ₂₀₁₂ 	PLCO ₂₀₁₄ 
Socio-démo	Age									
	Sexe									
	Origine ethnique									
	Education									
	IMC									
ATCD pers. et fam.	BPCO, bronchite chronique									
	Emphyseme									
	Rhinite allergique, Asthme									
	Pneumonie									
	Tuberculose									
	ATCD pers. Cancer									
ATCD fam. Cancer poumon										
Statut tabac	Fumeur actif/ex-									
	PA / cig-j									
	Durée tabac									
	Durée sevrage									
	Age de début									
	Age de sevrage									
Exp. Env.	Amiante									
	Tabagisme passif (non-fumeurs)									
	Poussière									

Les risques

Liés au test

- L'irradiation
- Le sur-diagnostic
- Anxiété et impact sur la qualité de vie

Liés au dépistage

- La faible participation
- Le coût
- Les problèmes organisationnels
- Le « permis » de fumer

Les risques

Liés au test

- L'irradiation
- Le sur-diagnostic
- Anxiété et impact sur la qualité de vie

Liés au

dépistage

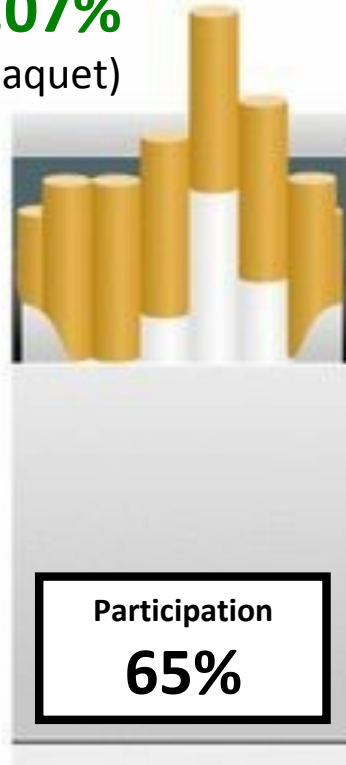
- La faible participation
- Le coût
- Les problèmes organisationnels
- Le « permis » de fumer

Un financeur dédié

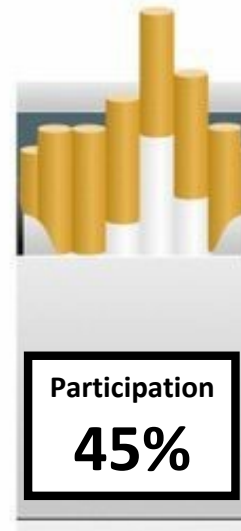
Le financement intégral* du dépistage serait couvert par une faible augmentation du prix du tabac.

**Tests + exploration des faux positifs + organisation*

+1,07%
(0,07€/ paquet)



+0,83%
(0,06€/ paquet)



+0,67%
(0,05€/ paquet)



On pourrait aussi parler de...



Sevrage tabagique et
dépistage ne sont PAS
opposés (au contraire) !

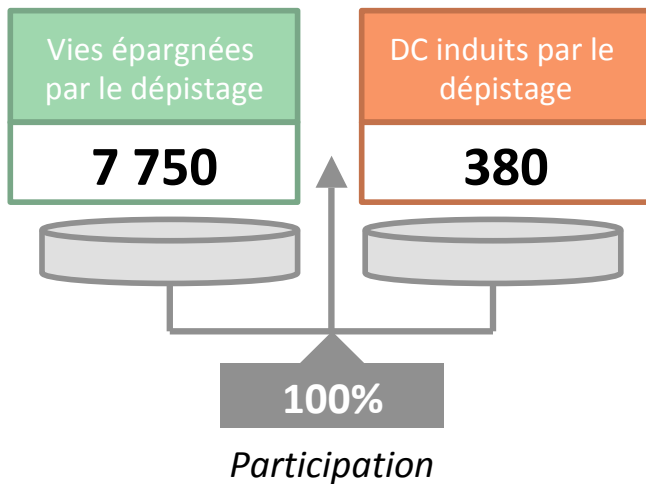


L'**irradiation** doit être
maîtrisée et étudiée mais
semble peu
problématique dans la
population ciblée



Le dépistage permet des
bénéfices secondaires
(dépistage BPCO, risque
cardio-vasculaire,...)

Quel bénéfice en France chaque année ?



REPÈRES: Mortalité annuelle

Accident du Travail: 557 (2012, INVS)

Cancer du col de l'utérus: 1084 (2017, INCa)

Décès par armes à feu: 1594 (2014, CépiDC)

Accidents de la route: 3456 (2017, ONISR)

Décès par suicide: 8885 (2014, Obs. Nat. Suicide)

Cancer du sein: 11883 (2017, INCa)

Hypothèses: 1,65 M fumeurs éligibles (SPF) / Mortalité annuelle par cancer bronchique 31000 (INCa) / Réduction de mortalité: -25% (NELSON) / Proportion de DC dans les 2 mois suivant une procédure invasive après un dépistage chez les individus sans cancer prouvé rapporté au nombre d'individu dépisté à T0: 0,023% (NLST). Linéarité assumée entre les facteurs.

Quel bénéfice en France chaque année ?

REPÈRES: Mortalité annuelle

Accident du Travail: 557 (2012, INVS)

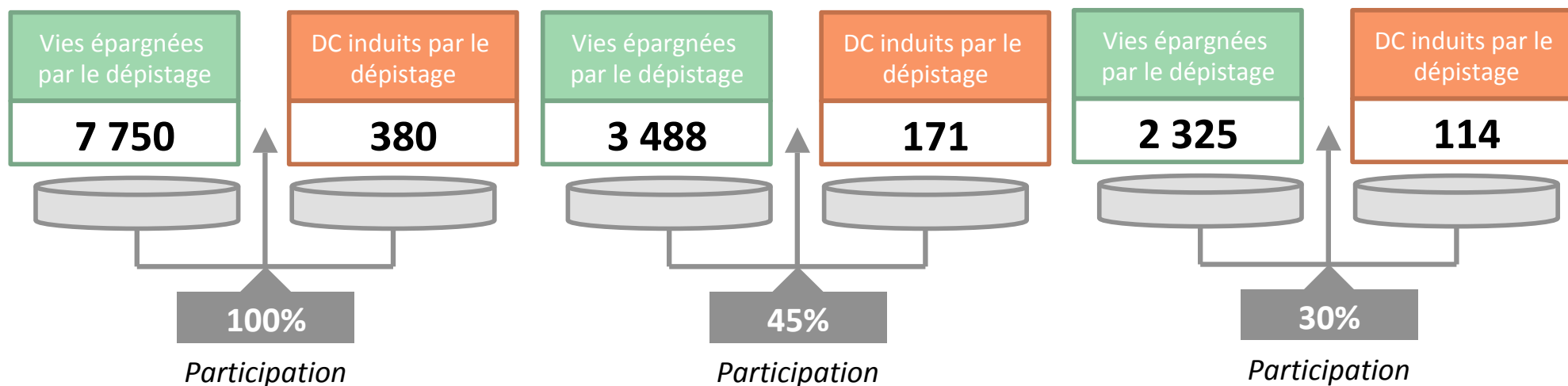
Cancer du col de l'utérus: 1084 (2017, INCa)

Décès par armes à feu: 1594 (2014, CépiDC)

Accidents de la route: 3456 (2017, ONISR)

Décès par suicide: 8885 (2014, Obs. Nat. Suicide)

Cancer du sein: 11883 (2017, INCa)

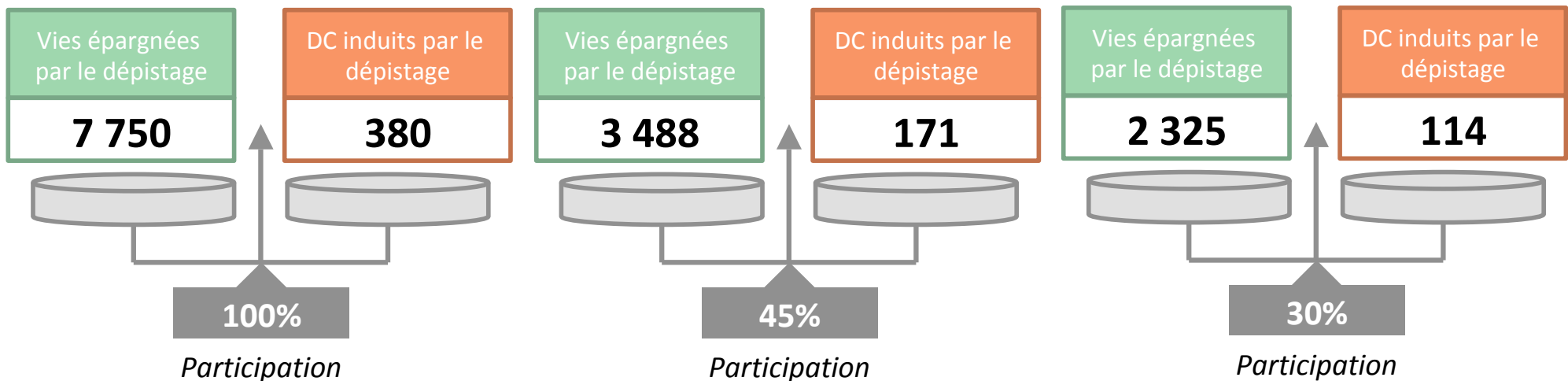


Hypothèses: 1,65 M fumeurs éligibles (SPF) / Mortalité annuelle par cancer bronchique 31000 (INCa) / Réduction de mortalité: -25% (NELSON) / Proportion de DC dans les 2 mois suivant une procédure invasive après un dépistage chez les individus sans cancer prouvé rapporté au nombre d'individu dépisté à T0: 0,023% (NLST). Linéarité assumée entre les facteurs.

Quel bénéfice en France chaque année ?

REPÈRES: Mortalité annuelle

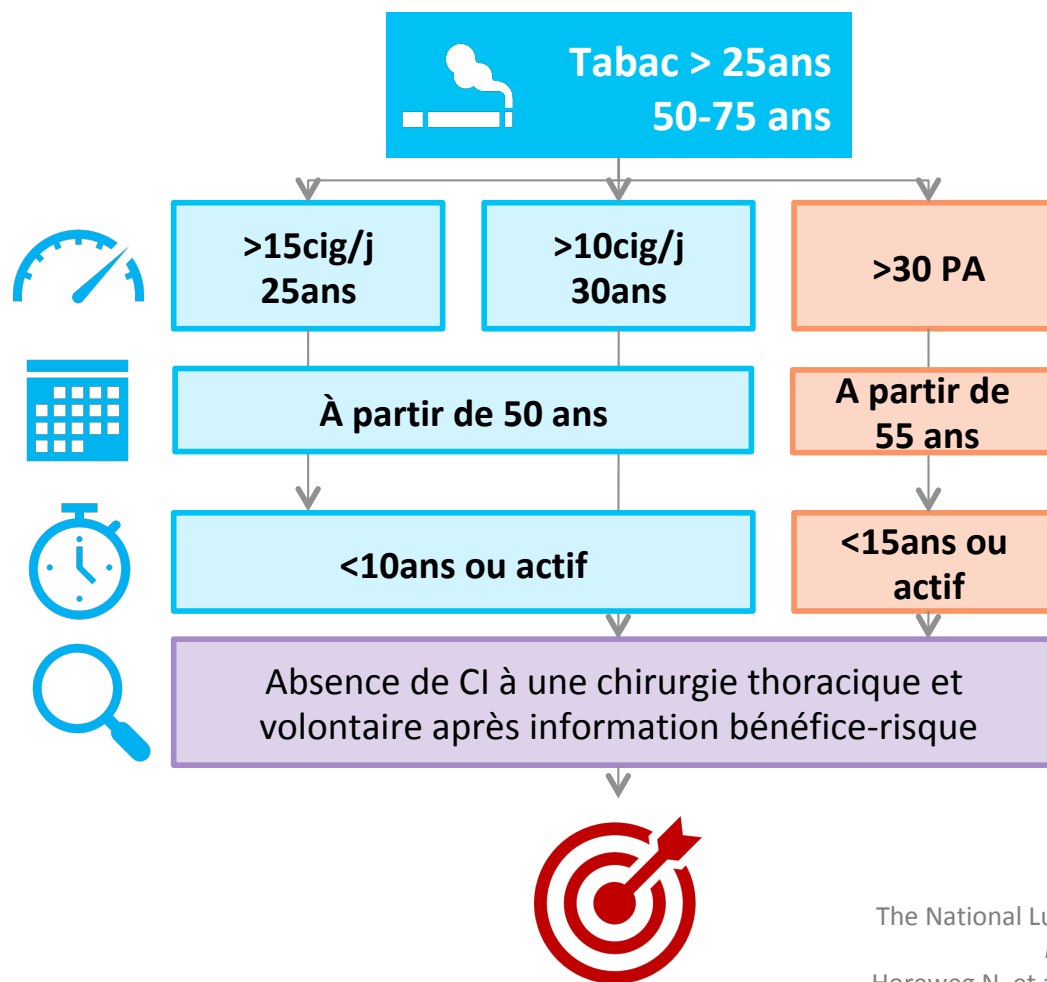
Accident du Travail: 557 (2012, INVS)
Cancer du col de l'utérus: 1084 (2017, INCa)
Décès par armes à feu: 1594 (2014, CépiDC)
Accidents de la route: 3456 (2017, ONISR)
Décès par suicide: 8885 (2014, Obs. Nat. Suicide)
Cancer du sein: 11883 (2017, INCa)



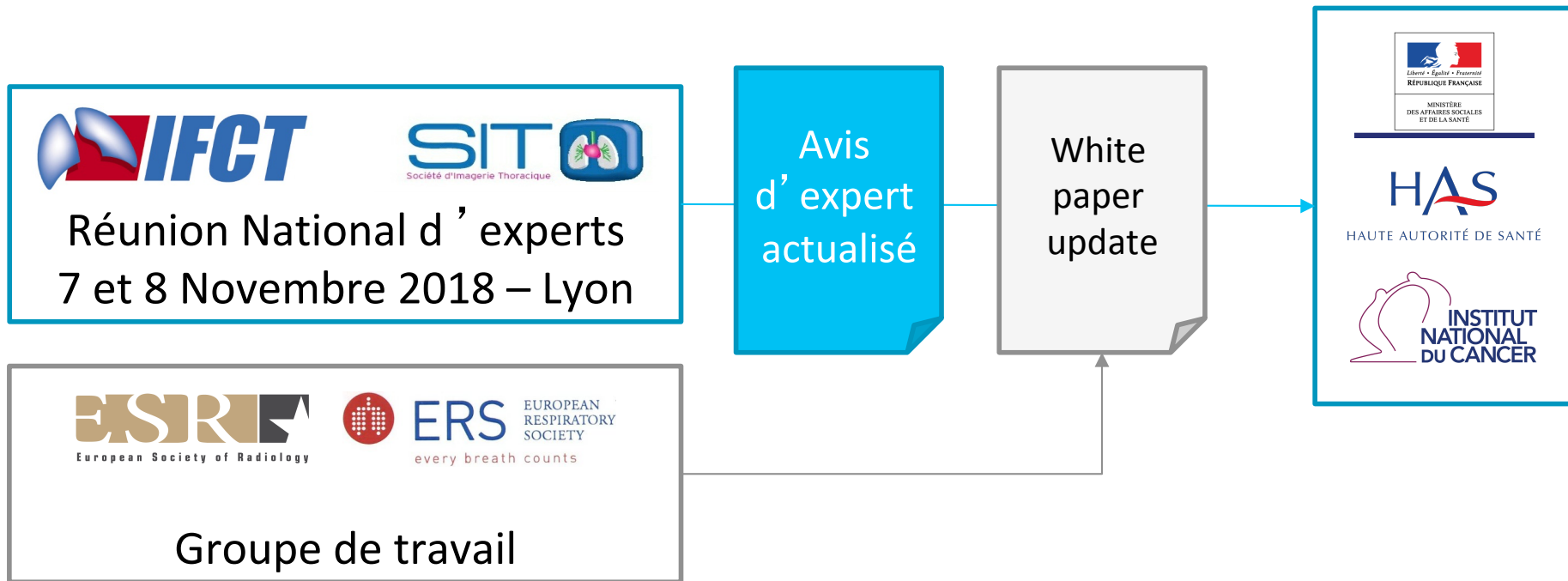
- Depuis 5 ans, **30 000 à 37 000 décès auraient pu être épargnés** en France.
- Le dépistage épargne **20 fois plus de vies** qu'il n'en induit.

Hypothèses: 1,65 M fumeurs éligibles (SPF) / Mortalité annuelle par cancer bronchique 31000 (INCa) / Réduction de mortalité: -25% (NELSON) / Proportion de DC dans les 2 mois suivant une procédure invasive après un dépistage chez les individus sans cancer prouvé rapporté au nombre d'individu dépisté à T0: 0,023% (NLST). Linéarité assumée entre les facteurs.

Comment évaluer l'éligibilité ?



Quel agenda ?



A emporter chez soi

- Le dépistage du cancer bronchique par scanner faiblement dosé est efficace
 - Réduction de 20 à 25% de la mortalité spécifique
- Y penser chez toute personne de plus de 50 ans ayant fumé plus de 25 ans.
- Ne pas opposer (mais associer !) lutte contre le tabac et dépistage.
- **Rester unis !**



A emporter chez soi

- Le dépistage du cancer bronchique par scanner faiblement dosé est efficace
 - Réduction de 20 à 25% de la mortalité spécifique
- Y penser chez toute personne de plus de 50 ans ayant fumé plus de 25 ans.
- Ne pas opposer (mais associer !) lutte contre le tabac et dépistage.
- **Rester unis !**





[@s_couraud](#) / [@pneumo_LS](#)