

RISQUES DE CANCERS RADIO- INDUITS ASSOCIES AU DEPISTAGE DES CANCERS DU POUMON CHEZ LES PERSONNES FUMEUSES

Rapport d'étude N° 2025-00688

Contexte du projet

Ce projet a été initié dans le cadre de l'accord cadre de collaboration entre l'Autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection (ASNR) et l'Institut National du Cancer (INCa).

La réalisation du projet a fait l'objet d'une collaboration entre l'ASNR et Santé publique France (SpF).

Les auteurs sont : Nicolas Minier, Marie-Odile Bernier, Enora Cléro, Julie Sage et Dominique Laurier de l'ASNR, en collaboration avec Christophe Bonaldi et Agnès Rogel de Santé publique France.

Un comité de suivi du projet a été constitué pour avis sur la réalisation du projet. Il s'est réuni à 4 reprises au cours du projet.

Les **membres du comité de suivi** sont :

INCa : Frédéric De Bels, Annick Cohen-Akenine, Maxime Rigaut

ASNR : Marc Benderitter, Corinne Mandin

SpF : Stéphanie Barré-Pierrel, Michel Vernay

Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP) : Marie-Pierre Revel Dubois

Institut Gustave Roussy (IGR) : Corinne Balleyguier, Aurélie Moussier

Hospices Civils de Lyon (HCL) : Sébastien Couraud

Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes : Joël Greffier

Unisanté : Jean-Luc Bulliard

Centre Régional de Coordination des Dépistages des cancers (CRCDC) Grand Est : Catherine Guldenfeld

RÉSUMÉ

En 2024, l'Institut National du Cancer (INCa) a lancé un appel à participation pour démarrer, à titre expérimental, un programme pilote de dépistage des cancers du poumon chez les personnes fumeuses en France, sous la forme d'une recherche impliquant la personne humaine (RIPH). Le dépistage concernerait les personnes âgées de 50 à 74 ans, répondant à un critère d'éligibilité sur la base de leur consommation tabagique. Les personnes concernées se verraient alors proposer un examen de tomodensitométrie à rayons X à faible dose (TDMfd) à l'inclusion, un an plus tard, puis tous les 2 ans jusqu'à perte de l'éligibilité. Celle-ci peut survenir après avoir atteint l'âge de 75 ans, ou après un sevrage tabagique d'au moins 16 ans conditionné au fait d'avoir réalisé au moins 3 examens de TDMfd, ou après un diagnostic de cancer du poumon.

L'Autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection (ASNR) et Santé publique France (SpF) ont estimé les risques de cancers radio-induits encourus par des personnes participant à ce dépistage des cancers du poumon par TDMfd, selon les critères d'éligibilité et le calendrier établis par l'INCa.

Les caractéristiques de santé de base (taux de survie par âge, nombre de cancers attendus) de trois groupes de personnes fumeuses intégrant le dépistage à l'âge de 50 ans ont été construites à partir de données de la littérature :

- 1) les personnes continuant leur consommation tabagique (groupe « **continuant** ») ;
- 2) les personnes arrêtant le tabac à l'inclusion à 50 ans (groupe « **arrêtant** ») ;
- 3) les personnes sevrées du tabac depuis l'âge de 35 ans, soit 15 ans avant leur inclusion dans le programme de dépistage (groupe « **sevré** »).

En s'appuyant sur deux modèles de relation dose-risque de référence (*NRC 2006* « BEIR VII – Phase 2 », et *CIPR 2007*), l'excès de risque vie-entière (*Lifetime Attributable Risk, LAR*), *i.e.* le nombre attendu de cancers attribuables aux rayonnements ionisants (RI) associés aux examens de dépistage, a été estimé pour six organes exposés lors des examens de TDMfd.

Les résultats rapportés ici correspondent au cas de personnes standards (femme de 163 cm pour 63 kg, homme de 176 cm pour 73 kg) et pour un protocole dosimétrique associé à un indice de dose scanographique au volume (IDSV) de 0,8 mGy. Sur la base de simulations sur fantômes numériques, nous avons estimé les doses aux organes suivantes : 0,2 mGy à la moelle osseuse, 0,5 au sein (chez la femme) ainsi qu'à l'estomac et au foie, 0,6 mGy au poumon et 0,7 mGy à la thyroïde. Les taux de mortalité français pour les six localisations de cancer étudiées ont été utilisés pour calculer un nombre de décès attribuables aux RI. La comparaison de ce nombre de décès attribuables aux RI dus au dépistage avec la baisse de la mortalité spécifique par cancer du poumon attendue grâce à un diagnostic précoce permet de calculer une balance bénéfico-risque.

Parmi **100 000 hommes du groupe « continuant »**, le LAR calculé varie de **5 à 7 cancers radio-induits**, selon le modèle de risque employé, sur l'ensemble des 6 localisations considérées, dont **3 cancers du poumon**. Parmi **100 000 femmes du groupe « continuant »**, le LAR s'élève à **15 ou 16 cancers radio-induits** pour l'ensemble des 6 localisations étudiées, dont **9 ou 10 cancers du poumon et 2 ou 3 cancers du sein**.

Parmi les 100 000 hommes du groupe « arrêtant », les LAR calculés sont plus importants : 7 à 11 cancers, dont 5 cancers du poumon. Pour les 100 000 femmes considérées dans le même groupe, le nombre de cancers radio-induits estimés varie entre 18 et 21 cancers, dont 11 ou 12 cancers du poumon et 3 ou 4 cancers du sein.

Parmi les 100 000 hommes du groupe « sevré », les LAR calculés sont plus faibles : 3 à 5 cancers dont 2 cancers du poumon. Pour les femmes du groupe « sevré », le nombre de cancers radio-induits estimé est de 8 ou 9 cancers, dont 4 ou 5 cancers du poumon et 2 ou 3 cancers du sein. Le nombre de cancers radio-induits estimé sur la vie entière représente, selon le sexe et la consommation tabagique, de 0,2% à 1,1% des cancers attendus dans cette population hors exposition aux RI.

En tenant compte de la mortalité par localisation de cancers, **le nombre de décès attribuables aux cancers radio-induits est estimé à 4 ou 5 décès parmi les 100 000 hommes du groupe « continuant » et 9 ou 10 pour les 100 000 femmes du même groupe**. Sous l'hypothèse de réduction de mortalité par cancer du poumon grâce au dépistage de 15 % chez les hommes et 29 % chez les femmes, **162 décès par cancer du poumon seraient évités sur toute la période de dépistage pour 100 000 hommes du groupe « continuant » et 232 pour les femmes**. Le ratio décès évités/attribuables dans le groupe « continuant » varie ainsi de 32 à 45 chez les hommes et 23 à 27 chez les femmes.

Dans le groupe « arrêtant », le nombre de décès attribuables aux cancers radio-induits est de 5 à 8 parmi les 100 000 hommes considérés (198 à 246 chez les femmes) et le nombre de décès évités est de 41 (65 chez les femmes). Le ratio décès évités/attribuables est alors de 5 à 7 chez les hommes et de 5 à 6 chez les femmes.

Dans le groupe « sévré », le nombre de décès attribuables est de 3 ou 4 chez les hommes (5 chez les femmes) et le nombre de décès évités de 2 chez les hommes (5 chez les femmes), ce qui entraîne des ratios proches de 1.

Il est à noter que les rapports bénéfice-risque sont aussi largement impactés par les doses délivrées par le scanner. Ainsi, une diminution de la dose délivrée de 0,8 mGy à 0,4 mGy et 0,2 mGy pour l'IDSV permet de multiplier le ratio bénéfice-risque par 2 et 4, respectivement.

Les résultats estimés au sein du groupe « continuant » sont cohérents avec ceux estimés dans une analyse antérieure portant sur la population allemande par (Nekolla *et al.* 2022). La prise en compte dans notre étude de différents *scenarii* de consommation tabagique fait apparaître une hausse du fardeau de cancers radio-induits pour les personnes ayant mis un terme à leur consommation tabagique au moment d'intégrer le dépistage (groupe « arrêtant »). Cette hausse s'explique par une meilleure survie à des âges avancés pour les personnes de ce groupe. Ainsi, même si ces personnes reçoivent une moindre dose de RI du fait d'un plus petit nombre d'examens réalisés (9 examens maximum pour le groupe « arrêtant », contre 13 pour le groupe « continuant »), le risque vie-entière de cancer radio-induit est plus élevé. De plus, l'arrêt de la consommation tabagique impliquant une baisse du taux d'incidence des cancers du poumon, la réduction de la mortalité spécifique grâce au dépistage se traduit par un plus faible nombre de décès évités. Dans le groupe « sévré », le programme de dépistage prévoit uniquement trois examens, ce qui induit un risque attribuable vie-entière inférieur à celui estimé pour le groupe « continuant ». Ces derniers ayant un taux d'incidence de base de cancers du poumon inférieur également, cela mène à une balance décès évités/attribuables plus faible. Il convient cependant de noter que les décès évités concernent principalement les premières années de dépistage (pour le groupe « sévré », cela ne concerne que les âges 50 à 53), tandis que les décès attribuables surviennent plus tardivement, avec un excès de risque qui est maximal autour de 75–85 ans d'après les modèles *NRC 2006* et *CIPR 2007*. De plus, le groupe sévré à 50 ans depuis 15 ans constituera une très faible part de la population éligible. En effet, la majorité attendue des individus qui entreront dans le programme de dépistage est constituée des fumeurs qui arrêteront de fumer à l'entrée dans le dépistage.

Notre étude montre que l'excès de cancers radio-induits vie-entière attribuable au dépistage des cancers du poumon par TDMfd est faible, comparé à l'incidence de base attendue au sein de la population fumeuse : quel que soit le groupe ou le modèle, il n'excède pas 1,1 % du nombre de cancers (toutes localisations confondues) attendus dans la population fumeuse hors exposition aux RI. Cependant, des variations apparaissent selon le comportement tabagique. En particulier, pour les personnes sevrées depuis 15 ans, ce qui constitue actuellement le délai d'arrêt maximal pour l'indication du dépistage dans le programme pilote, les décès par cancer évités et les décès par cancer attribuables aux RI sont d'ordres de grandeur similaires pour une exposition à un CTDI de 0,8 mGy. Ces résultats invitent ainsi à la vigilance concernant la définition de la population cible. Il est aussi important de noter que ce ratio est largement impacté par la dose de RI délivrée, induisant une amélioration du ratio bénéfice-risque pour des IDSV plus faibles.

SUMMARY

In 2024, the French National Cancer Institute (INCa) launched a call for participation to start, on an experimental basis, a pilot program for lung cancer screening among smokers in France. The screening would target people aged 50 to 74 who meet eligibility criteria based on their smoking habits, and who have not quit smoking for more than 15 years). Those concerned would then be offered a low-dose X-ray computed tomography (LDCT) scan upon inclusion, one year later, and then every two years until they are no longer eligible. This may occur after reaching the age of 75, or after quitting smoking for at least 16 years, provided that at least three LDCT scans have been performed, or after a diagnosis of lung cancer.

The French Nuclear Safety and Radiation Protection Authority (ASNR) and Public Health France (SpF) have estimated the risks of radiation-induced cancer for people participating in this lung cancer screening program using low-dose CT, based on the eligibility criteria and schedule established by INCa.

The basic health characteristics (age-specific survival rates, number of expected cancers) of three groups of smokers entering the screening program at age 50 were constructed from data in the literature:

- 1) people who continued smoking (the “continuing” group),
- 2) people who quit smoking at the age of 50 (the “quitting” group),
- 3) people who had quit smoking at the age of 35, i.e., 15 years before their inclusion in the screening program (the “weaned” group).

Based on two reference dose-risk models (NRC 2006 "BEIR VII – Phase 2" and ICRP 2007), the lifetime attributable risk (LAR), i.e., the expected number of cancers attributable to ionizing radiation (IR) associated with screening examinations, was estimated for six organs exposed during LDCT examinations.

The results reported here correspond to standard individuals (women 163 cm tall and weighing 63 kg, men 176 cm tall and weighing 73 kg) and a dosimetric protocol associated with a volume-based scan dose index (CTDI_{vol}) of 0.8 mGy. Based on simulations using digital phantoms, we estimated the following organ doses: 0.2 mGy to the bone marrow, 0.5 mGy to the breast (in women) as well as to the stomach and liver, 0.6 mGy to the lungs, and 0.7 mGy to the thyroid. French mortality rates for the six cancer sites studied were used to calculate a number of deaths attributable to IR. Comparing this number of deaths attributable to IR due to screening with the expected decrease in lung cancer-specific mortality due to early diagnosis allows us to calculate a risk-benefit balance.

Among 100,000 men in the “continuing” group, the calculated LAR ranges from 5 to 7 radiation-induced cancers (depending on the risk model used) across all 6 locations considered, including 3–3 lung cancers. Among 100,000 women in the “continuing” group, the LAR is 15–16 cancers for all 6 locations studied, including 9–10 lung cancers and 2–3 breast cancers.

Among the 100,000 men in the “quitting” group, the calculated LARs are higher: 7–11 cancers, including 5–5 lung cancers. For the 100,000 women in the same group, the estimated number of radiation-induced cancers ranges from 18 to 21 cancers, including 11–12 lung cancers and 3–4 breast cancers.

Among the 100,000 men in the “ceasing” group, the calculated LARs are lower: 3–5 cancers (including 2–2 lung cancers). For women, the estimated number of radiation-induced cancers is 8–9 cancers, including 4–5 lung cancers and 2–3 breast cancers.

The estimated number of radiation-induced cancers over a lifetime represents, depending on gender and tobacco consumption, 0.2% to 1.1% of the cancers expected in this population without exposure to IR.

Taking into account mortality by cancer location, the number of deaths attributable to radiation-induced cancers is estimated at 4–5 deaths per 100,000 men in the “continuing” group and 9–10 per 100,000 women in the same group. Assuming a 15% reduction in lung cancer mortality in men (29% in women) due to screening, 162 lung cancer deaths would be prevented over the entire screening period per 100,000 men in the “continuing” group, and 232 per 100,000 women. The ratio of deaths avoided to deaths attributable in the “continuing” group is thus 32–45 in men and 23–27 in women.

In the “ceasing” group, the number of deaths attributable to radiation-induced cancers is 5–8 among the 100,000 men considered (198–246 among women) and the number of deaths avoided is 41 (65 among women). The ratio of deaths avoided to deaths attributable is therefore 5–7 among men and 5–6 among women.

In the “weaned” group, the number of attributable deaths is 3–4 among men (5–5 among women) and the number of deaths avoided is 2 among men (5 among women), resulting in ratios close to 1.

It should be noted that the risk-benefit ratios are also significantly impacted by the doses delivered by the scanner. Thus, a reduction in the dose delivered from 0.8 mGy to 0.4 mGy and 0.2 mGy for IDSV increases the risk-benefit ratio by a factor of 2 and 4, respectively.

The results estimated within the “continuing” group are consistent with those estimated in a previous analysis of the German population (Nekolla et al. 2022). Taking into account different smoking scenarios in our study reveals an increase in the burden of radiation-induced cancers for people who had stopped smoking when they started screening (the “quitting” group). This increase can be explained by better survival at advanced ages for people in this group. Thus, even though these individuals receive a lower dose of IR due to fewer examinations (a maximum of 9 examinations for the “quitting” group, compared to 13 for the “continuing” group), their lifetime risk of radiation-induced cancer is higher. In addition, since smoking cessation leads to a decrease in the incidence of lung cancer, the reduction in specific mortality due to screening results in fewer deaths being prevented. In the “cessation” group, the screening program only provides for three examinations, which results in a lower lifetime attributable risk than that estimated for the “continuation” group. Since the latter also have a lower baseline incidence rate of lung cancer, this leads to a lower balance of deaths avoided/attributable. It should be noted, however, that the deaths avoided mainly concern the first years of screening (for the “quit” group, this only concerns ages 50 to 53), while the deaths attributable occur later, with an excess risk that is highest around ages 75–85 according to the NRC 2006 and ICRP 2007 models. In addition, the group that quit smoking at age 50 and has remained smoke-free for 15 years will constitute a very small proportion of the eligible population. In fact, the majority of individuals expected to enter the screening program are smokers who will quit smoking upon entering the screening program.

Our study shows that the excess lifetime radiation-induced cancers attributable to lung cancer screening by HRCT is low compared to the expected baseline incidence in the smoking population: regardless of the group or model, it does not exceed 1.1% of the number of cancers (all locations combined) expected in the smoking population without exposure to IR. However, variations appear depending on smoking behaviour. For people who have been smoke-free for 15 years, which is currently the maximum time limit for screening in the pilot program, cancer deaths avoided and cancer deaths attributable to IR are of similar magnitude for exposure to a CTDI of 0.8 mGy. These results therefore call for caution when defining the target population. It is also important to note that this ratio is greatly affected by the IR dose delivered, allowing for an improvement in the risk-benefit ratio for lower IDSVs.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	11
1.1. CONTEXTE	11
1.2. OBJECTIF ET METHODE	11
2. EPIDEMIOLOGIE DES RAYONNEMENTS IONISANTS	12
2.1. RAYONNEMENTS IONISANTS ET CANCERS	12
2.1.1. Effets biologiques des rayonnements ionisants	12
2.1.2. Le cas des faibles doses	13
2.2. MODELISATION D'UN EXCES DE RISQUE	14
2.2.1. Risque de base, excès de risque.....	14
2.2.2. Excès de risque vie entière	15
2.2.3. Transposition à une autre population.....	15
3. MATERIEL ET METHODES.....	17
3.1. DEFINITION DE LA POPULATION CIBLE	17
3.2. SURVIE, MORTALITE, INCIDENCE.....	17
3.2.1. Mortalité toutes causes en population générale.....	18
3.2.2. Incidence des cancers en population générale.....	19
3.2.3. Fonction de survie dans la population cible du dépistage.....	20
3.2.4. Incidence des cancers dans la population cible du dépistage.....	21
3.3. EXPOSITIONS AUX RAYONNEMENTS IONISANTS	24
3.3.1. Examens et calendrier.....	24
3.3.2. Doses aux différents organes.....	24
3.4. RISQUE DE CANCER RADIO-INDUIT	26
3.4.1. Modèles d'excès de risque	26
3.4.2. Risque vie entière.....	27
3.4.3. Latence exposition–cancer, pondération	27
3.4.4. Sensibilité des résultats aux paramètres établis	28
3.4.5. Intervalles d'incertitude.....	28
3.5. DECES ATTRIBUABLES ET BALANCE BENEFICE-RISQUE	28
4. RESULTATS	30
4.1. DETAIL DES EXCES DE RISQUES PAR GROUPE.....	31
4.1.1. Groupe continuant.....	31
4.1.2. Groupe arrêtant.....	33
4.1.3. Groupe sevré	36

4.2. RESULTATS SYNTHETIQUES	38
4.2.1. Cancers du poumon radio-induits	38
4.2.2. Excès de risques tous cancers	39
4.2.3. Décès attribuables.....	40
4.2.4. Balance bénéfice-risque	41
4.3. ANALYSES COMPLEMENTAIRES	42
4.3.1. Déclinaison des résultats à différents IDSV	42
4.3.2. Espérance de vie.....	43
4.3.3. Impact de l'âge à l'inclusion.....	44
4.3.4. Impact du délai d'arrêt du tabac	45
5. DISCUSSION.....	46
5.1. PRINCIPAUX RESULTATS.....	46
5.2. LIMITES DE LA MODELISATION	47
5.3. MISE EN PERSPECTIVE.....	48
6. CONCLUSION.....	49
ANNEXES.....	55

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figures

Figure 1 : Taux de survie au sein de la population française au 1 ^{er} janvier 2020.	18
Figure 2 : Taux d'incidence des cancers du poumon au sein de la population française, en 2018.	19
Figure 3 : Fonction de survie construite à partir de 50 ans, selon la consommation tabagique.	20
Figure 4 : Taux d'incidence de base des cancers du poumon, selon la consommation tabagique.	22
Figure 5 : Risque de base de cancer du poumon, selon la consommation tabagique.	23
Figure 6 : Distribution des valeurs médianes de l'indice de dose scanographique du volume (IDSV) résultant des examens de tomodensitométrie à rayons X (TDM) réalisées pour l'examen du thorax chez l'adulte, 2019–2021.	25
Figure 7 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes continuant de fumer lors du dépistage (modèle BEIR VII).	31
Figure 8 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes continuant de fumer lors du dépistage (modèle CIPR).	32
Figure 9 : Excès de risque cumulé de cancer du poumon dans les différents groupes « continuant », « arrétant » et « sevré depuis 15 ans » pour un IDSV de 0,8 mGy selon les modèles de risque BEIR VII et CIPR.	33
Figure 10 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes arrétant de fumer à l'inclusion dans le programme de dépistage (modèle BEIR VII).	34
Figure 11 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes arrétant de fumer à l'inclusion dans le programme de dépistage (modèle CIPR).	35
Figure 12 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes sevrées 15 ans avant l'inclusion dans le programme de dépistage (modèle BEIR VII).	36
Figure 13 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes sevrées 15 ans avant l'inclusion dans le programme de dépistage (modèle CIPR).	37
Figure 14 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit, selon les deux modèles de calcul et les trois groupes de comportement tabagique.	38
Figure 15 : Impact de l'âge à l'inclusion dans le programme de dépistage des cancers du poumon sur le ratio des décès évités/attribuables aux RI.	44
Figure 16 : Décroissance du ratio bénéfice risque du dépistage en fonction du délai depuis l'arrêt du tabac.	45

Tableaux

Tableau 1 : Pondérations entre taux d'incidences excédentaires relatif (ERR) et absolu (EAR), pour six organes. Les chiffres retenus ici sont ceux proposées par la CIPR dans sa « Publication 152 » (2022). 16

Tableau 2 : Doses calculées reçues aux organes par une personne standard lors d'un examen de dépistage par tomodensitométrie à rayons X à faible dose (TDMfd) , pour les trois niveaux d'IDSV définis par l'INCa et une longueur d'acquisition de 35 cm. 25

Tableau 3 : Létalité des cancers selon que le diagnostic soit posé au cours du dépistage ou non..... 29

Tableau 4 : Excès de risque de cancer radio-induit cumulé par localisation, selon les deux modèles de calcul et les trois groupes de consommation tabagique pour un IDSV de 0,8 mGy. 39

Tableau 5 : Nombre de décès attribuables théoriquement attendu, par localisation et selon les deux modèles de calcul et les trois groupes de consommation tabagique. 40

Tableau 6 : Balance bénéfico-risque d'un programme de dépistage par TDMfd..... 41

Tableau 7 : Déclinaison des principaux résultats à un indice de dose scanographique au volume (IDSV) de 0,4 mGy pour une personne de taille et masse standard. 42

Tableau 8 : Déclinaison des principaux résultats à un indice de dose scanographique au volume (IDSV) de 0,2 mGy pour une personne de taille et masse standard. 43

1. INTRODUCTION

1.1. CONTEXTE

Le cancer du poumon est le troisième cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer en France.¹ Depuis 1990, si l'incidence de ce cancer a légèrement diminué chez l'homme (surtout chez les jeunes), elle a fortement progressé chez la femme. En 2018, le taux d'incidence en France (taux standardisé sur la population mondiale) est de 50,5 cas pour 100 000 personnes-années chez les hommes, et de 23,2 pour 100 000 personnes-années chez les femmes.² Le tabac est le principal facteur de risque de cancer du poumon : pour l'année 2015 en France, il a été estimé que 88% des cancers du poumon chez l'homme et 63% chez la femme étaient attribuables au tabagisme actif.³ Le taux de survie nette à 5 ans augmente mais reste mauvais, passant de 12% pour les cancers diagnostiqués en 1990 à 22% pour ceux diagnostiqués en 2015.⁴ Ce faible taux de survie s'explique en partie par un diagnostic à un stade tardif des cancers du poumon.⁴ Un objectif de santé publique important est, en complément de la diminution de la consommation tabagique, de détecter plus précocement les cancers du poumon, afin d'en diminuer la mortalité.

Le dépistage des cancers, qu'il soit réalisé dans un programme organisé ou dans une démarche de surveillance individuelle, est un outil important en Santé Publique pour détecter des cancers à un stade précoce et améliorer le pronostic de ces cancers grâce à une prise en charge adaptée. La mise en place d'un dépistage organisé, c'est-à-dire dans le but de dépister l'ensemble de la population cible au niveau national, nécessite une évaluation des balances bénéfice-risque et coût-bénéfice.

Le dépistage des cancers du poumon pour les personnes à risque de développer ce type de cancer, essentiellement les personnes ayant un fort tabagisme, repose sur la réalisation d'une tomodensitométrie (TDM) à rayons X à faible dose (TDMfd), c'est-à-dire bénéficiant d'un protocole dosimétrique optimisé permettant de délivrer une dose inférieure à celle usuellement délivrée lors d'une TDM (en France, couramment appelé « scanner thoracique »). Une balance bénéfice-risque positive est documentée dans de nombreuses études concernant des programmes de dépistage utilisant la TDMfd, réalisées notamment en Amérique du Nord, en Chine, et en Europe. Les résultats de ces études (essais cliniques et leurs méta-analyses) montrent une baisse de la mortalité spécifique (liée uniquement aux cancers du poumon).⁵ En revanche, la plupart des études ne montre pas d'impact sur la mortalité toutes causes,^{5,6} à l'exception récente de celle menée par Edwards et al. (2024).⁷ Ainsi, dans l'actualisation en 2021 de son rapport « Dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection », la Haute Autorité de Santé (HAS) conclut :

« En l'état actuel des connaissances (méta-analyses et revues systématiques publiées), le dépistage du CBP [cancer bronchopulmonaire] par TDMfd a démontré une diminution de la mortalité spécifique et 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.⁸ »

La HAS souligne également l'importance de quantifier les effets délétères éventuels du dépistage pour s'assurer qu'ils restent limités, avant la mise en place effective d'un programme national de dépistage organisé du CBP.

1.2. OBJECTIF ET METHODE

Afin d'estimer la balance bénéfice-risque de la mise en place du dépistage des cancers du poumon en France, il est nécessaire d'estimer les possibles effets indésirables de ce dépistage, notamment le risque de cancer induit par l'exposition aux rayonnements ionisants (RI) des scanners réalisés à intervalle régulier. En effet, le poumon est un organe radiosensible, et plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence un risque de développer un cancer du poumon pour des expositions aux RI à des doses modérées à faibles, de l'ordre de celles émises dans le cadre d'un tel dépistage.⁹⁻¹⁴ Dans le contexte de la mise en place par l'Institut National du Cancer (INCa) d'une étude pilote, l'ASNR a réalisé une estimation des risques de cancers radio-induits encourus par des personnes participant à un dépistage des cancers du poumon par le moyen de TDMfd, selon les critères d'éligibilité et le calendrier établis par l'INCa. Bien que d'autres paramètres soient d'importance dans la décision de mettre

en place ou pérenniser un tel programme de dépistage, le travail présenté dans ce rapport se limite à l'estimation du risque de cancers radio-induits, et des décès s'en suivant. En revanche, ce travail ne se limite pas au cancer du poumon, et prend en compte l'excès de risque de cancer à plusieurs organes exposés à des RI au cours d'un examen de TDMfd.

Dans cet objectif, deux ensembles de modèles de relation dose-risque, issus des résultats d'études épidémiologiques, sont utilisés pour estimer un excès de risque de cancer selon l'exposition aux RI : 1) les modèles publiés dans le rapport « BEIR VII – phase 2 » du comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants (Biological Effects of Ionizing Radiations ; BEIR) du National Research Council (NRC) des USA en 2006 (appelé « NRC 2006 » dans ce document),¹⁵ et 2) les modèles décrits dans la Publication 103 de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) publiée en 2007 (appelée « CIPR 2007 » dans ce document).¹⁶ L'application de ces modèles à une population française cible du dépistage des cancers du poumon requiert la connaissance de nombreux paramètres : taux d'incidence de base des cancers dans la population française,^a mortalité toutes causes, létalité des cancers. De telles données ne sont pas disponibles pour la population cible qui est spécifique, en particulier parce qu'il s'agit d'une population de fumeurs. Il est donc nécessaire de formuler des hypothèses, appuyées par la littérature scientifique, afin de proposer des approximations crédibles. Les incertitudes sur la valeur des paramètres (tels que les paramètres des équations de la relation dose-risque) sont prises en compte par une approche itérative (méthode de « Monte-Carlo ») en tirant aléatoirement des valeurs possibles afin de construire des intervalles d'incertitude. De plus, les calculs sont réitérés en fonction de différentes hypothèses formulées (sur la transposition du risque à la population d'étude, ou sur la consommation tabagique des personnes participantes, par exemple). La prise en compte de ces deux sources de variation permet de dresser un éventail des plausibles, donnant un aperçu du nombre de cancers radio-induits attendu, et du niveau d'incertitude qui accompagne chaque estimation en lien avec les différents scénarios. Une balance bénéfice-risque est estimée, mesurée en termes de décès attribuables, comparés aux décès évités, estimés sur la base d'hypothèses faites sur la baisse de mortalité spécifique liée au cancer du poumon durant la période du dépistage.

Ce rapport inclut dans une première partie des rappels d'épidémiologie des RI et des bases théoriques qui sous-tendent la méthodologie employée. Une deuxième partie décrit la méthodologie de calcul, ainsi que les hypothèses formulées pour parvenir à la construction des paramètres propres à la population d'étude (courbes de survie, taux d'incidence de base, etc.), de même que les scénarios de consommation tabagique explorés. La troisième partie décrit les résultats (nombre de cancers radio-induits, nombre de décès attribuables, balance bénéfice-risque) et leur interprétation.

2. EPIDEMIOLOGIE DES RAYONNEMENTS IONISANTS

Cette première section a pour objectif de poser les bases théoriques qui justifient la considération d'un risque de cancers radio-induits, ainsi que les bases méthodologiques utiles à l'estimation de ce risque.

2.1. RAYONNEMENTS IONISANTS ET CANCERS

2.1.1. Effets biologiques des rayonnements ionisants

On désigne par le terme de **rayonnements ionisants** (RI) l'ensemble des rayonnements, qu'ils soient particuliers (e.g. protons, neutrons, électrons) ou électromagnétiques (e.g. rayons X, rayons gamma), susceptibles d'arracher des électrons périphériques à un atome rencontré. Au sein d'une cellule d'un être vivant, cette interaction peut déboucher sur des altérations de l'ADN, comme des cassures simples ou double brin, ou des pertes de bases.

^a Dans ce rapport, la notion de taux d'incidence « de base » fait référence au taux d'incidence au sein de la population d'étude, en dehors de toute exposition aux rayonnements ionisants, mais tenant compte des caractéristiques propres à cette population. Ainsi, il ne s'agit pas du taux d'incidence en population générale, mais au sein de la population cible du dépistage, c'est-à-dire caractérisée par une consommation tabagique élevée.

Selon les niveaux de rayonnements en jeu, l'atteinte à l'ADN et à l'intégrité de la cellule peut déboucher sur des effets divers, pouvant aller jusqu'à une mort cellulaire rapide.¹⁷

Lorsque les niveaux de rayonnements dépassent un certain seuil, ils peuvent entraîner des **effets tissulaires** (anciennement qualifiés de « déterministes ») dont la survenue et la gravité sont prévisibles. Il peut s'agir par exemple de brûlures cutanées, fibrose tissulaire, voire de défaillance à divers organes.¹⁸

Quel que soit leur niveau, ils sont toujours susceptibles d'entraîner des **effets stochastiques**, qui se traduisent par une probabilité de survenue proportionnelle à la dose. Ces effets stochastiques incluent notamment l'apparition de mutations pouvant mener au développement de cancers.¹⁸

Il est aujourd'hui admis que l'apparition de cancers résulte de l'accumulation de mutations perturbant le cycle cellulaire.¹⁹ Tandis que les RI peuvent être responsables de telles mutations, de nombreux autres agents cancérigènes existent, et il est impossible d'attribuer avec certitude un cancer à une cause précise et unique. Il est cependant possible de comparer deux populations différant par une exposition, afin d'attribuer un nombre de cancers en excès à cette exposition. Cet excès, lorsque rapporté au nombre total de cancers de la population exposée, pourra alors quantifier la probabilité estimée qu'un cancer soit attribuable à l'exposition : c'est la fraction de risque attribuable (FRA).

De nombreuses études épidémiologiques cherchent à quantifier la relation entre niveau de RI, ou « dose »,^a et probabilité de survenue de cancers. Ces études s'appuient notamment sur des cohortes de personnes exposées aux RI dans un cadre professionnel : mineurs d'uranium,²⁰ travailleurs du nucléaire,^{21,22} professionnels de l'imagerie médicale, militaires, etc. D'autres études suivent des cohortes de personnes exposées à des RI dans des situations particulières : accidents radiologiques ou nucléaires, essais nucléaires atmosphériques, bombardements atomiques,²³ etc. De par la taille de la cohorte et sa durée, la *Life Span Study* (LSS ; suivi de l'état de santé des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki) constitue aujourd'hui encore la principale source d'information quant aux effets sanitaires des RI.

2.1.2. Le cas des faibles doses

L'ensemble des études aujourd'hui disponibles montrent avec un haut niveau de certitude que les risques de cancers augmentent chez les populations exposées à des RI à des doses supérieures à 100 mGy.¹⁸ On désigne par opposition les doses inférieures à ce seuil comme appartenant au domaine des **faibles doses**, pour lesquelles la relation dose-effet n'est pas documentée avec le même niveau de preuve. De nombreux modèles ont été proposés pour décrire la nature de cette relation dans le domaine des faibles doses, parmi lesquels une linéarité avec ou sans seuil, un phénomène d'hormèse (effet bénéfique aux plus faibles doses, et délétères au-delà d'un seuil) ou au contraire une hypersensibilité aux faibles doses.¹⁸

Avec le temps et l'accumulation de données sur des cohortes toujours plus grandes, bien que le débat reste actif sur la nature de la relation aux faibles doses, aucun seuil n'a été mis en évidence en dessous duquel aucun effet

^a Parlant de rayonnements ionisants, le terme de "dose" peut renvoyer à trois concepts :

Dose absorbée (D) : énergie cédée par le rayonnement à un objet (masse, volume, ou surface) qu'il rencontre. Exprimée en Gray (1 Gy = 1 J/kg).

Dose équivalente (ou dose pondérée) (H) : Dose absorbée pondérée en fonction de la nature du rayonnement ionisant, afin de pouvoir comparer l'impact de rayonnements de diverses natures, n'ayant pas la même propension à causer des dégâts biologiques pour une même énergie donnée. Exprimée en Sievert (techniquement, toujours d'unité J/kg, puisque le facteur de pondération est sans unité).

Dose efficace (E) : Dose équivalente pondérée par un facteur tissulaire reflétant les variations de risque entre organes/tissus. Exprimée en Sievert.

Dans les faits, la dose efficace est principalement utilisée afin de comparer des expositions de natures différentes. Les modèles de relation dose-risque s'appuient surtout sur les doses absorbées (D) ou pondérées (H). Dans le cadre d'exposition externes aux rayons X, comme c'est le cas pour un examen de tomodensitométrie, la dose absorbée D est équivalente à la dose pondérée H. En l'absence de précision contraire, il est fait référence à cette dose absorbée dans ce rapport.

ne serait observable.^{21,24-26} De plus, des études menées sur des enfants exposés à des TDM dans le cadre médical montrent que la relation dose-effet reste linéaire dans ces cohortes bien en deçà du seuil de 100 mGy.²⁷ Un point largement débattu est la transposabilité des effets observés pour des doses et des débits de dose élevés aux niveaux de doses et de débit de dose plus faibles. En effet, l'approximation linéaire qui décrit le mieux la relation dose-risque dans la population où le modèle a été développé (marqué par les doses et débits de dose propres aux bombardements atomiques) pourrait ne pas être la meilleure approximation linéaire pour des doses et/ou des débits de doses plus faibles, comme l'imagerie médicale diagnostique. Pour transposer le modèle développé principalement grâce aux données de la *Life Span Study* à des contextes de faibles doses et/ou débits de dose, les comités ayant développé ces modèles proposent d'employer un facteur (*Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor, DDREF*) pour corriger l'estimation. Ce facteur peut être détaillé pour chaque gamme de dose et/ou débit de dose, ainsi que pour chaque organe. Cependant, il est plus courant d'avoir recours à un facteur unique pour tous les organes solides. Celui-ci peut-être de 1,5 comme suggéré par le comité *BEIR VII*,¹⁵ ou 2,0 comme proposé par la CIPR.^{16,28} Ainsi, les estimations obtenues sont inférieures au modèle construit sur les données de la LSS d'un facteur d'autant. Alternativement, il est possible d'employer un facteur de 1, comme recommandé par le comité de l'UNSCEAR,

Il est important de rappeler que les niveaux de doses délivrés dans le cadre des examens de dépistage du cancer du poumon sont encore plus faibles, de l'ordre du mGy. L'hypothèse de linéarité sans seuil, hypothèse retenue par les comités de référence pour modéliser les risques de cancers radio-induits, reste applicable pour les très faibles doses et fournit une base prudente pour les besoins pratiques de la protection radiologique.^{15,28}

2.2. MODELISATION D'UN EXCES DE RISQUE

2.2.1. Risque de base, excès de risque

Par convention, au sein d'une population exposée à des RI à l'âge e (âge à l'exposition), l'on note $S(e, a)$ la probabilité pour une personne d'atteindre l'âge a (âge atteint) sachant qu'elle était en vie à l'âge e . De plus, l'on note $r_0(a)$ de **taux d'incidence de base** à l'âge a d'un cancer spécifique au sein de cette population, en l'absence de toute exposition aux RI. La multiplication des deux définit le **risque de base** r_b , tel que $r_b = S(e, a) \cdot r_0$.

Le taux d'incidence excédentaire (*excess rate*, généralement traduit en « excès de risque ») de cancer à la suite d'une exposition à des RI peut se calculer de deux façons : en **excès de risque absolu EAR** (*Excess Absolute Rate*, taux d'incidence absolu de cas radio-induits) ou en **excès de risque relatif ERR** (*Excess Relative Rate*, taux d'incidence de cas radio-induits rapporté au taux d'incidence de cas non radio-induits). Dans le premier cas, le taux d'incidence à l'âge a au sein d'une population d'intérêt, exposée à une dose D à l'âge e , s'exprime sous la forme :

$$r(D, e, a) = r_0(a) + ear(D, e, a)$$

Si l'excès de risque est calculé en excès de risque relatif, alors le taux d'incidence au sein de la population exposée s'exprime selon l'équation suivante :

$$r(D, e, a) = r_0(a) \cdot [1 + err(D, e, a)]$$

2.2.2. Excès de risque vie entière

Pour calculer un excès de risque sur la vie entière (c'est-à-dire de la première exposition aux RI jusqu'à un âge atteint maximal donné age_{max} , qui peut par exemple correspondre à l'espérance de vie de la population ou être fixé à 100 ans), l'excès de risque est multiplié par la fonction de survie $S(e, a)$ avant d'être sommé pour l'ensemble de la période. De plus, une « latence exposition-cancer » l durant laquelle une exposition à un RI ne peut être causalement liée à la survenue d'un cancer est généralement considérée.^{29,30} Ainsi, le résultat de l'équation n'est pas pris en compte pour les âges atteints a inférieurs à $e + l$. L'excès de risque vie entière prend usuellement le nom de *LAR* (*Lifetime Attributable Risk*) et s'exprime sous la forme :

$$LAR(D, e) = \int_{e+l}^{age_{max}} S(e, a) \cdot [r(D, e, a) - r_0(a)] da$$

Dans le cas où la population d'étude est exposée à de multiples reprises à des RI, comme dans le cas d'un dépistage régulier, plusieurs niveaux de raffinement des calculs peuvent être envisagés. L'approche la plus simple consiste à procéder au calcul du *LAR* pour chaque exposition indépendamment, et de les sommer. Une option alternative consiste à inclure dans la modélisation l'évolution du taux d'incidence de base de cancer du fait des expositions aux RI précédentes. Les *LAR* associés à chaque exposition ne sont alors plus calculés indépendamment les uns des autres, mais nécessairement dans l'ordre, avec un taux d'incidence de base au sein de la population multi-exposée qui évolue. Une autre approche qui peut être envisagée (alternativement, ou en sus de l'évolutivité du taux d'incidence de base) est d'inclure dans les calculs l'impact de ces cancers radio-induits sur la fonction de survie de la population exposée, considérant que celle-ci a une mortalité accrue liée aux cancers radio-induits. Cette seconde méthode est présentée en 1990 par Vaeth & Pierce sous le nom de *Risk of Exposure-Induced Cancer (REIC)*, dans la même publication qui présentait l'approche *LAR*.³¹ Si ces considérations supplémentaires peuvent parfois s'avérer essentielles, l'alourdissement du calcul n'apparaît pas justifié dans le cas des faibles doses d'irradiation, associées à un faible risque de cancers et/ou de décès par cancer. Dans tous les cas, les doses reçues au cours d'une même année sont sommées.^a Les calculs sont fait séparément pour les hommes et les femmes.

2.2.3. Transposition à une autre population

Les modèles de relation dose-risque ont été développés sur des cohortes au sein de populations spécifiques (beaucoup sont basées en grande partie sinon exclusivement sur les données de la *Life Span Study*) et la transposabilité des calculs d'excès de risque à d'autres populations demeure peu documentée. En effet, lorsqu'il faut transposer ces excès de risque à une autre population, ils pourront donner des résultats plus ou moins discordants, sitôt que les taux d'incidence et fonctions de survie sont différents de ceux de la population ayant servi à établir les équations d'excès de risque par unité de dose. Ainsi, lorsqu'il faut transposer le résultat de ces équations à d'autres populations, des facteurs de pondération sont généralement appliqués entre les *LAR* estimés en excès de risque relatif et ceux en excès de risque absolu, les facteurs pondérateurs $\omega_{relatif}$ et ω_{absolu} dépendant de l'organe considéré.

$$LAR_{pondéré} = \omega_{relatif} \cdot LAR_{relatif} + \omega_{absolu} \cdot LAR_{absolu}$$

^a Ceci est rendu possible du fait de l'hypothèse de linéarité sans seuil entre dose reçue et excès de risque.

Ces facteurs de pondération sont généralement issus d'avis rendus par des commissions d'experts. À titre d'illustration, les pondérations recommandées par la CIPR sont rappelées dans le Tableau 1 ci-dessous pour six organes exposés aux RI lors d'un examen de TDMfd.^a

Organe	Pondération	
	$\omega_{relatif}$	ω_{absolu}
Estomac	0,5	0,5
Foie	0,5	0,5
Moelle osseuse	0,5	0,5
Poumon	0,3	0,7
Sein	0	1
Thyroïde	1	0

Tableau 1 : Pondérations entre taux d'incidences excédentaires relatif (ERR) et absolu (EAR), pour six organes. Les chiffres retenus ici sont ceux proposés par la CIPR dans sa « Publication 152 » (2022).

Le choix méthodologique d'utiliser ou non le *DDREF pour transposer* le modèle développé principalement grâce aux données de la *Life Span Study* à des contextes de faibles doses et/ou débits de doses, aura un impact sur les estimations de risque (plus faibles si on applique le *DDREF*). Dans un but conservatif, une valeur de 1 a été attribué au *DDREF* dans les calculs présentés dans une démarche similaire à celle de *Nekolla et al.* pour estimer les risques de cancer radio-induits dans le cadre du dépistage des cancers du poumon en Allemagne,²⁹ ou par l'OMS pour estimer les risques de cancers à la suite de l'accident nucléaire de Fukushima Daiichi (Tōhoku, Japon).³²

Les différentes étapes de calcul présentées dans cette section nécessitent donc la connaissance des paramètres suivants :

- Taux d'incidence des cancers annuel de base de la population cible du dépistage (*i.e.* hors expositions aux RI)
- Taux de survie de la population cible du dépistage pour chaque âge (*a minima* à partir du premier âge d'exposition)
- Calendrier d'exposition et doses absorbées (cumulées par année)
- Paramètres de calcul d'excès de risque, incluant :
 - une équation de calcul de risque pour chaque site de cancer,
 - une pondération des modèles *ERR* et *EAR*,
 - un temps de latence pendant lequel il est considéré qu'aucun cancer incident ne peut être lié à l'exposition aux RI.
 - un facteur *DDREF=1*

L'estimation du risque de cancers radio-induits lié aux RI reçus lors du dépistage des cancers du poumon demande donc d'établir ces différents paramètres pour la population cible du dépistage.

^a Cf. table 3.1 de la publication 152.²⁸

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. DEFINITION DE LA POPULATION CIBLE

Dans son appel à candidature pour la réalisation de l'étude pilote, l'INCa mentionne les critères d'éligibilité à l'entrée dans le dépistage des cancers du poumon suivants :³³

- âge compris entre 50 et 74 ans ;
- fumeur actif ou ancien fumeur sevré depuis 15 ans ou moins ;
- historique de consommation tabagique quotidienne moyenne d'au moins :
 - 20 cigarettes si étalée sur 20 ans (soit 20 paquets-années^a sur cette période)
 - 15 cigarettes si étalée sur 25 ans (18,75 paquets-années)
 - 10 cigarettes si étalée sur 30 ans (15 paquets-années)

Ces seuils différenciés selon la durée de la consommation tabagique sont justifiés par l'impact important de cette durée, en sus de l'intensité de la consommation elle-même.

À noter qu'une personne peut perdre son statut d'éligibilité si elle remplit simultanément les deux conditions suivantes : avoir réalisé au moins 3 examens de TDMfd, et avoir mis un terme à sa consommation tabagique depuis plus de 15 ans.

D'autres critères d'éligibilité ou non-éligibilité existent (antécédents de cancer du poumon, état général altéré, dyspnée de repos, etc.), mais ne sont pas considérés dans le présent rapport.

3.2. SURVIE, MORTALITE, INCIDENCE

La méthodologie de calcul d'excès de risque nécessite de travailler sur une population aux caractéristiques connues sur l'ensemble de la période étudiée (dans notre cas, à partir de la première exposition et jusque 99 ans). Ici, nous avons besoin d'établir les taux de survie à chaque âge ainsi que les taux d'incidence de base (hors exposition aux RI) des cancers d'intérêt dans cette population. Si ces informations sont généralement disponibles au niveau national en population générale, elles sont beaucoup plus difficiles à collecter pour la population cible du dépistage, c'est à dire une population définie par son comportement tabagique qui, de plus, a pu évoluer au cours d'une vie. Il est donc nécessaire d'inférer ces taux.

La population cible n'étant pas homogène dans ses comportements et taux de mortalité associés, trois scénarios sont considérés, tous concernant des personnes intégrant le programme de dépistage à 50 ans : 1) les personnes arrêtant leur consommation tabagique au moment d'intégrer le programme de dépistage (nommées « groupe arrêtant » dans ce rapport), 2) les personnes n'arrêtant pas leur consommation tabagique (« groupe continuant »), et 3) les personnes sevrées du tabac depuis 15 ans exactement au moment du dépistage (« groupe sevré »). Cela permettra d'encadrer la plupart des scénarios. En effet, les personnes sevrées du tabac entre 0 et 15 ans au moment d'intégrer le programme de dépistage à 50 ans auront des caractéristiques et des risques compris entre ceux des personnes des groupes « sevré » et « arrêtant ».

^a Rappel : un paquet fait ici référence à une consommation quotidienne moyenne de 20 cigarettes. L'historique de consommation tabagique d'une personne peut donc s'exprimer en « paquets-années », en multipliant la consommation journalière moyenne d'une personne (en « paquets » de 20 cigarettes) par la durée de la consommation tabagique (en années). Un paquet-année peut ainsi correspondre à 1 année de consommation marquée par une moyenne de 20 cigarettes par jour, ou à 6 mois à raison de 40 cigarettes par jour, par exemple.

3.2.1. Mortalité toutes causes en population générale

Les taux de mortalité par âge et par sexe pour l'ensemble de la population française issus des tables INSEE de population au 1^{er} janvier 2020,^a et de mortalité toutes causes^b, ont permis d'estimer le taux de survie de la population générale, représenté dans la **Figure 1**.

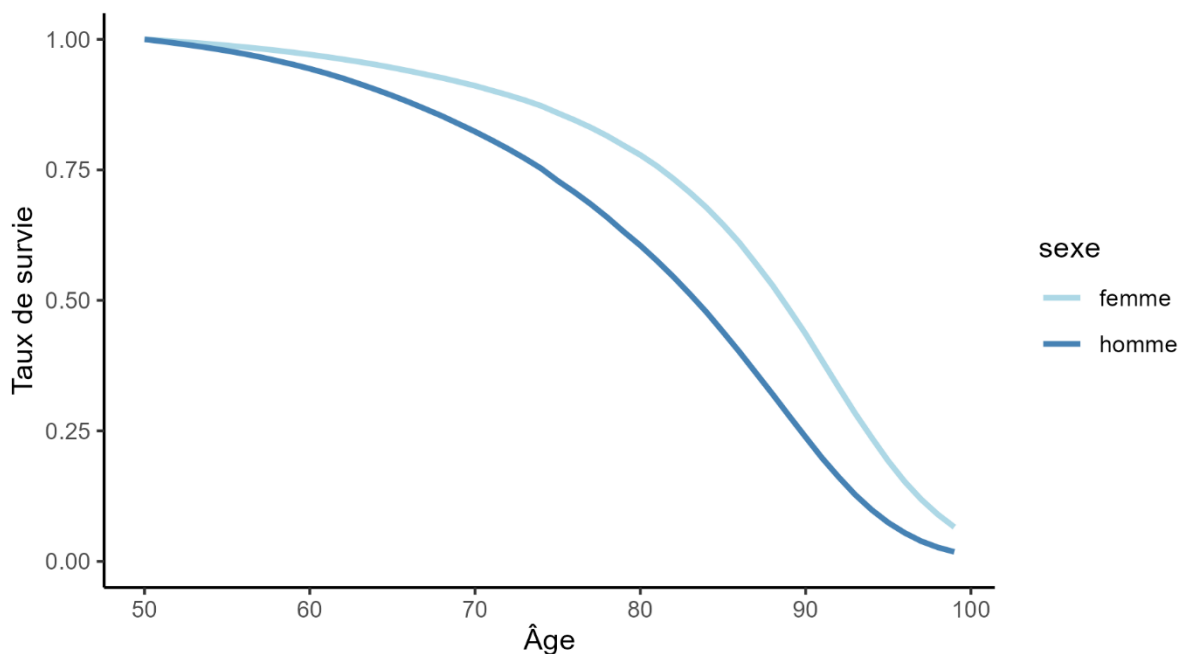


Figure 1 : Taux de survie au sein de la population française au 1^{er} janvier 2020.

^a Disponible sur le site de l'INSEE : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892088>

^b Disponible sur le site de l'INSEE : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7678712>

3.2.2. Incidence des cancers en population générale

L'incidence et la mortalité relatives aux cancers du poumon sont obtenues grâce aux données des registres de cancer, inférées à la population française, présentées dans le rapport collaboratif « [Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim](#) »² et rapportées dans la **Figure 2**. Des données par âge plutôt que par classe d'âge ont été obtenues directement auprès du Service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices Civils de Lyon.

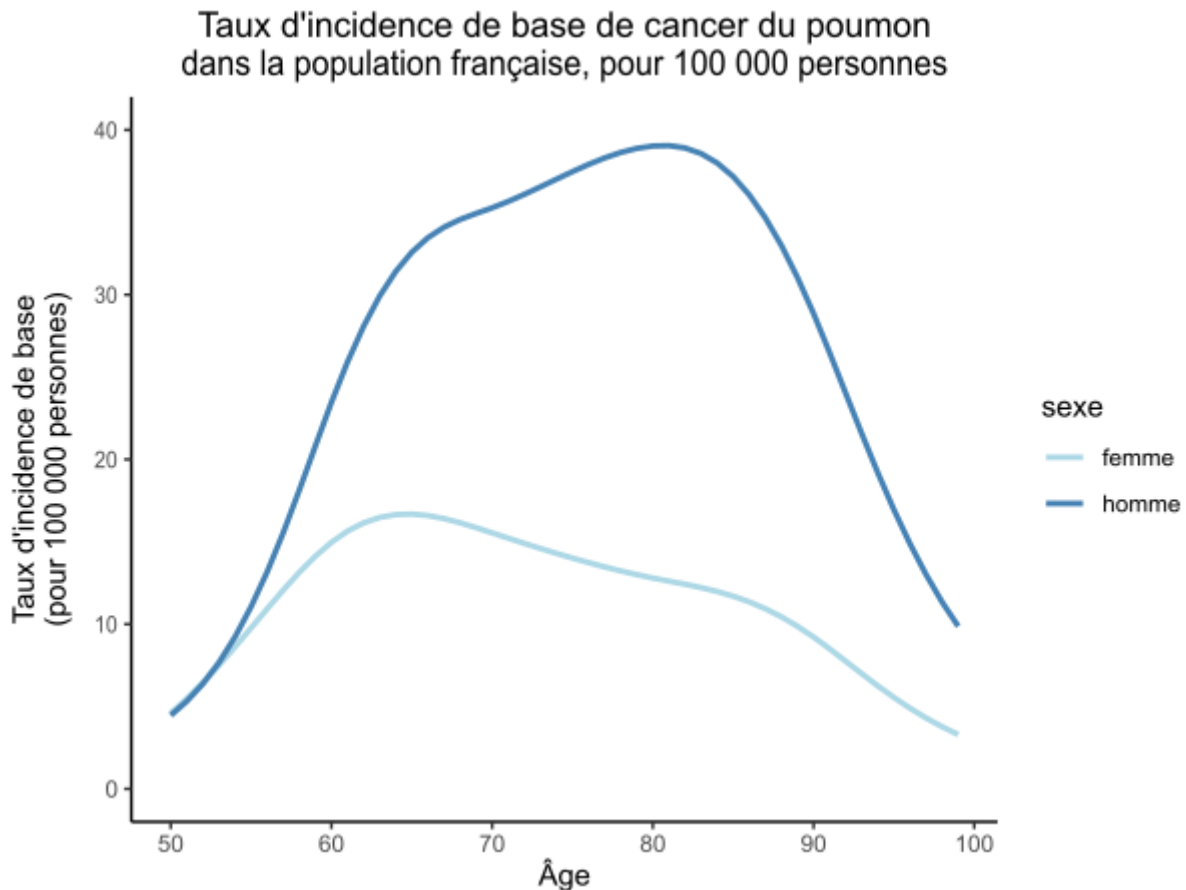


Figure 2 : Taux d'incidence des cancers du poumon au sein de la population française, en 2018.

3.2.3. Fonction de survie dans la population cible du dépistage

La mortalité toutes causes de la population cible du dépistage est estimée grâce aux résultats de la méta-analyse produite par Thun *et al.* (2013), qui décrit entre autres un ratio de risque (RR) de décès toutes causes entre personnes fumeuses et population générale.³⁴ Dans les études les plus récentes retenues par la méta-analyse, ce RR était de 2,80 chez les hommes, 2,76 chez les femmes. C'est sur la base de ces RR que sont construites les fonctions de survie au sein du groupe « continuant ».

Pour prendre en compte l'impact d'un sevrage tabagique sur la fonction de survie des personnes des groupes « arrêtant » et « sevré », l'évolution des RR de décès toutes causes après sevrage décrite par Reitsma *et al.* (2020) est employée.³⁵ Brièvement, cette méta-analyse montre que l'excès de risque de mortalité toutes causes 7 ans après sevrage n'est plus qu'approximativement la moitié de celui des personnes fumeuses. Au bout de 30 ans, cet excès de risque correspond à moins de 10% de celui des personnes fumeuses. Ces considérations aboutissent à la Figure 3 ci-dessous.

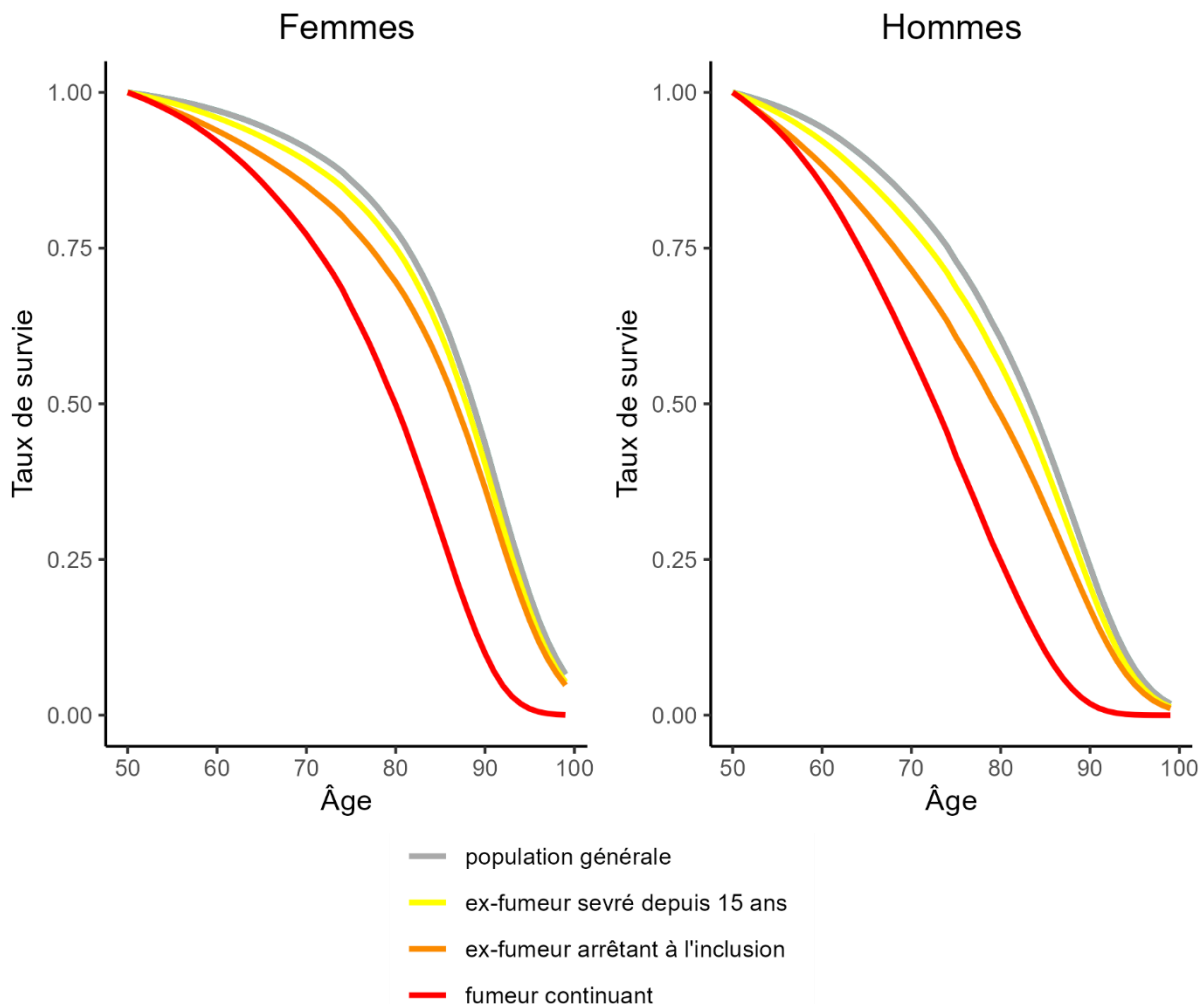


Figure 3 : Fonction de survie construite à partir de 50 ans, selon la consommation tabagique.

3.2.4. Incidence des cancers dans la population cible du dépistage

Pour estimer l'incidence des cancers de la population cible du dépistage, les ratios de risques rapportés par Weber *et al.* sont utilisés sitôt que l'intervalle de confiance associé à l'estimation n'inclut pas 1.³⁶ Dans le cas des cancers du poumon, des données plus à jour ont pu être exploitées, estimant un RR de cancer du poumon entre la population fumeuse et celle n'ayant jamais fumé de 25,66 chez les femmes, contre 24,97 chez les hommes.³⁴ En supposant que la population générale n'est composée que de fumeurs et non-fumeurs, et en considérant que 27,8% de la population masculine est fumeuse ainsi que 23,0% de la population féminine,³⁷ il est possible de reconstruire, à partir des données d'incidence en population générale, les taux d'incidence spécifiques aux populations fumeuses et n'ayant jamais fumé au sein de la population française, en passant par le jeu d'équations présentées ci-dessous. Cette reconstruction aboutit aux courbes rouge (groupe « fumeur ») et verte (n'ayant jamais fumé) de la **Figure 4** ci-dessous.

Sachant

$$TI_{gén} = F_f \times TI_f + (1 - F_f) \times TI_{nf}$$

Et

$$TI_f = RR \times TI_{nf}$$

Avec $TI_{gén}$, TI_f , et TI_{nf} les taux d'incidence dans les populations générale, fumeuse, et non-fumeuse respectivement, F_f la fraction de la population générale fumeuse, et RR le ratio des risques.

On établit :

$$TI_{nf} = \frac{TI_{gén}}{[1 + F_f \times (RR - 1)]}$$

Concernant les scénarios d'arrêt du tabagisme (à l'inclusion, ou 15 ans avant), la méta-analyse de Reitsma *et al.* permet également de construire l'évolution de l'excès de risque après sevrage tabagique,³⁵ ce qui permet de construire les courbes jaune (groupe « sevré ») et orange (groupe « arrêtant ») de la **Figure 4**. Les graphiques correspondant aux taux d'incidence de base des cancers aux autres organes sont disponibles en Annexe 1 de ce rapport.

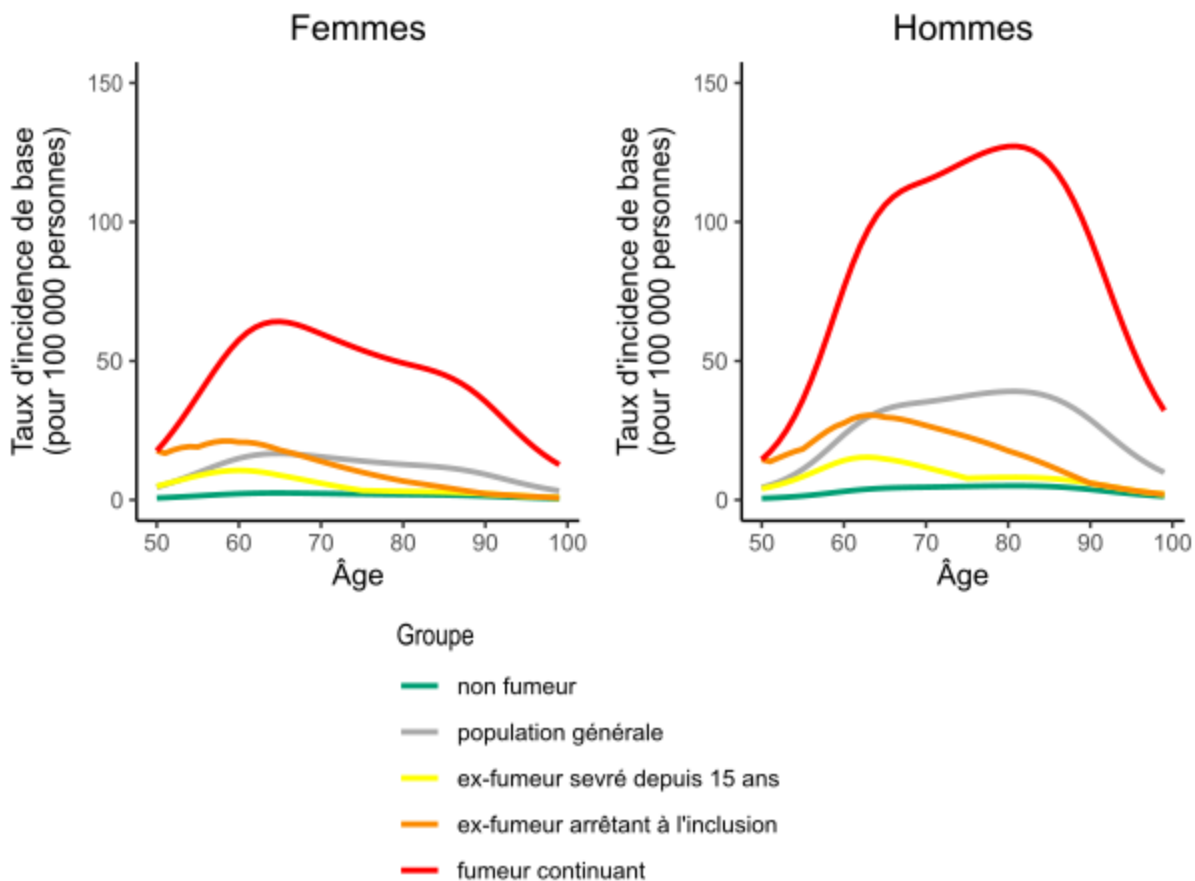


Figure 4 : Taux d'incidence de base des cancers du poumon, selon la consommation tabagique.

Ces taux d'incidence de base, une fois multipliés par la fonction de survie des groupes de populations concernées, aboutit aux risques de bases rapportés dans la **Figure 5**.^a Pour 100 000 femmes fumeuses vivantes à 50 ans (hommes, respectivement), il est attendu d'observer environ 53 cancers incidents chez des femmes de 60 ans, et environ 13 cancers incidents chez des femmes de 85 ans (65 et 12 chez les hommes, respectivement). Ainsi, bien que les taux d'incidence annuels soient d'ordre de grandeur similaires de 60 à 85 ans (voir **Figure 4**), le nombre de cas attendus décroît fortement, du fait du faible taux de survie jusqu'à 85 ans (**Figure 3**). À titre de comparaison, parmi 100 000 femmes non-fumeurs (hommes, respectivement), les nombres de cas attendus à ces mêmes âges sont respectivement de 2 et 1 (3 et 2, respectivement). Les graphiques correspondant aux risques de base de cancers à 5 autres organes exposés aux RI lors d'un examen de TDMfd (estomac, foie, moelle osseuse, sein, thyroïde) sont disponibles en Annexe 1 de ce rapport.

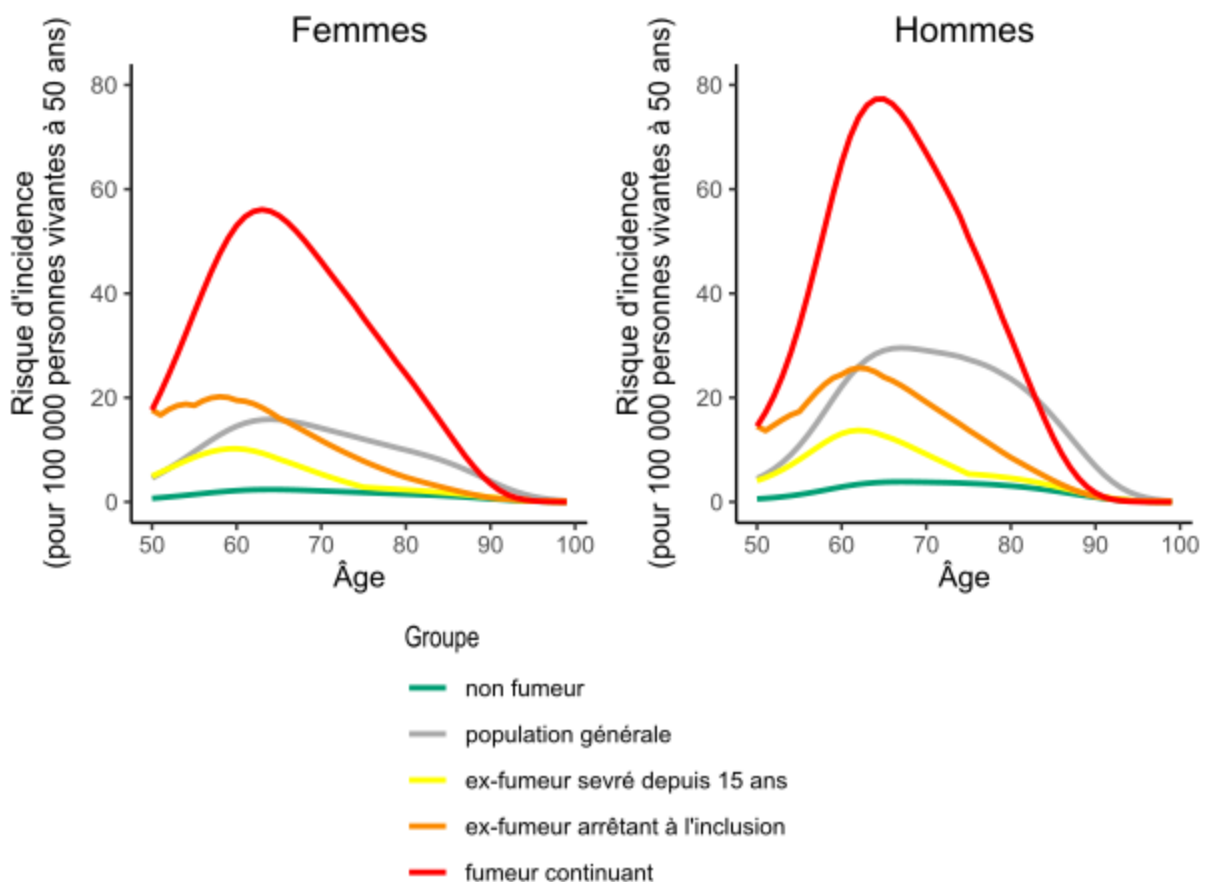


Figure 5 : Risque de base de cancer du poumon, selon la consommation tabagique.

^a Cf. section « Risque de base, excès de risque », page 13

3.3. EXPOSITIONS AUX RAYONNEMENTS IONISANTS

3.3.1. Examens et calendrier

L'examen de dépistage considéré est la tomodensitométrie (TDM) à rayons X à faible dose (TDMfd). Comme calendrier de dépistage, l'INCa mentionne 2 TDMfd réalisées à 1 an d'écart, suivies de TDMfd tous les 2 ans, pour des personnes éligibles ayant nécessairement entre 50 et 74 ans.³³ Ce rapport explore, dans un premier temps, l'hypothèse d'examens TDMfd à 50 et 51 ans, suivis d'un examen TDMfd tous les deux ans de 53 à 73 ans ou jusqu'à dépasser 15 années de sevrage tabagique. Les personnes du groupe « arrêtant » réalisent leur dernier examen de dépistage à 66 ans. De plus, la perte du statut éligible ne peut s'acquérir avant d'avoir réalisé au moins 3 examens de TDMfd.³³ Ainsi, les personnes du groupe « sevré » réalisent 3 examens, à 50, 51, et 53 ans.

3.3.2. Doses aux différents organes

Un examen de TDMfd thoracique tel qu'il se réalise couramment peut exposer une personne à une large gamme de valeurs de dose possibles, allant de valeurs inférieures au mGy à plusieurs dizaines de mGy, selon les machines employées et en fonction des paramètres d'acquisition choisis pour tenir compte de la corpulence de la personne considérée et de l'indication médicale de l'examen TDM. L'Indice de Dose Scanographique au Volume (IDSV) est une grandeur dosimétrique spécifique à la scanographie. Il caractérise la dose moyenne délivrée en tout point du volume exploré, exprimée en mGy. La Figure 6 rapporte la distribution des valeurs médianes de l'IDSV collectées par l'IRSN sur la période 2019–2021 pour des examens de TDM thoracique. Sur 1176 examens recensés, seuls 13 d'entre eux sont associés à un IDSV inférieur à 2 mGy, soit 1,1 % des examens.

Dans sa synthèse des propositions pour la mise en place du dépistage, l'INCa suggère de ne pas dépasser un IDSV de 0,4 mGy pour une personne de moins de 50 kg, 0,8 mGy pour une personne de 50–80 kg, et 1,6 mGy pour une personne de plus de 80 kg. Aucune consigne de produit dose.longueur (PDL) ou de longueur explorée n'est donnée.³³

Pour formuler une hypothèse crédible quant à la distribution de ces doses absorbées, une modélisation est réalisée grâce au logiciel NCI-CT,^{38,39} qui permet de calculer les doses reçues par les organes dans le champ d'irradiation, à partir des paramètres d'acquisition des images TDM et sur la base de fantômes numériques anthropomorphes.^a Six organes radiosensibles sont retenus pour les analyses, car étant situés dans le champ d'exposition : estomac, foie, moëlle, poumon, sein, thyroïde. En faisant l'hypothèse d'un champ d'irradiation couvrant 35 cm dans l'axe cranio-caudal (z), et sur la base d'IDSV de 0,4 mGy, 0,8 mGy, et 1,6 mGy, des estimations de doses moyennes aux organes pour une personne standard (homme de 73 kg pour 176 cm, femme de 60 kg pour 163 cm) sont obtenues et présentées dans le **Tableau 2**.^b

^a Dans ce contexte, le terme de « fantôme » renvoie à un outil physique ou numérique ayant pour objet de reproduire les propriétés (corpulence, interaction avec les rayonnements ionisants) d'une personne type. Ils sont couramment utilisés afin d'estimer les doses auxquelles serait exposée une personne en fonction de la machine et des paramètres d'acquisition choisis.

^b Les résultats présentés ici correspondent à la moyenne des résultats obtenus avec les fantômes standards homme et femme, et pour différentes marques de scanner.

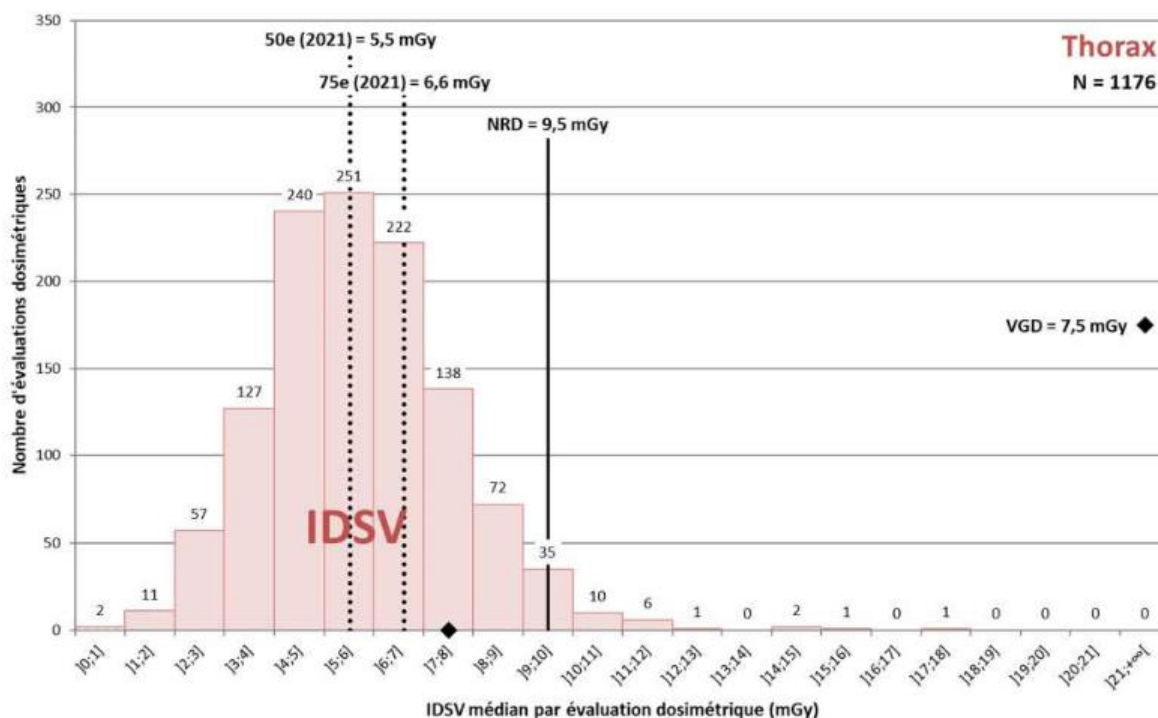


Figure 6 : Distribution des valeurs médianes de l'indice de dose scanographique du volume (IDSV) résultant des examens de tomodensitométrie à rayons X (TDM) réalisées pour l'examen du thorax chez l'adulte, 2019–2021.

NRD : niveau de référence diagnostique, soit la dose qui ne doit être dépassée sans justification. VGD : valeur guide diagnostique, soit la médiane des valeurs collectées sur l'ensemble de la période 2011–2021.

IDSV (mGy) 0,4 0,8 1,6

	Dose moyenne à l'organe estimée (mGy)		
Estomac	0,2	0,5	1
Foie	0,3	0,5	1
Moelle osseuse	0,1	0,2	0,3
Poumon	0,3	0,6	1,1
Sein	0,3	0,5	1,1
Thyroïde	0,4	0,7	1,5

Tableau 2 : Doses calculées reçues aux organes par une personne standard lors d'un examen de dépistage par tomodensitométrie à rayons X à faible dose (TDMfd), pour les trois niveaux d'IDSV définis par l'INCa et une longueur d'acquisition de 35 cm.

Dans nos analyses, afin de simplifier la lecture des résultats, nous réalisons comme analyse principale le cas d'un protocole associé à un IDSV de 0,8 mGy, chez une personne de morphologie standard. La transposition de ces résultats à d'autres cas de figures est discutée.

3.4. RISQUE DE CANCER RADIO-INDUIT

3.4.1. Modèles d'excès de risque

Une abondante littérature existe sur la modélisation de l'excès de risque de cancer induit par une exposition à des RI, en fonction de nombreux paramètres biologiques comme environnementaux, menant à des équations spécifiques à ces cas de figure. Dans le cas des faibles doses de RI, comme dans le cas de l'imagerie diagnostique, deux travaux d'ampleur ont résumé la littérature en proposant chacun un ensemble d'équations de forme identique, que le calcul soit réalisé en EAR ou ERR, et dont les paramètres peuvent être adaptés pour chaque sexe et pour de nombreux organes solides. Des équations spécifiques à certains cancers (sein, leucémies, etc.) peuvent les compléter. Il s'agit d'une part des équations publiées dans le rapport « *BEIR VII – phase 2* » (modèle « *NRC 2006* »),¹⁵ et d'autre part des équations de la *Publication 103* de la CIPR (modèle « *CIPR 2007* »).^{16,28}

3.4.1.1. Modèle NRC 2006 (ou BEIR VII)

Le comité *BEIR* considère que les excès de risque (absolu comme relatif) de cancer radio-induit aux organes solides peuvent être estimés grâce à l'équation suivante : ^a

$$\left. \begin{array}{l} ear(D, e, a) \\ \\ err(D, e, a) \end{array} \right\} \beta \cdot D \cdot \exp(\gamma \cdot e^*) \cdot \left(\frac{a}{60}\right)^\eta$$

Où β correspond à une susceptibilité de l'organe considéré pour une personne d'un sexe donné, D est la dose absorbée par l'organe considéré, γ est un facteur permettant de prendre en compte l'impact de l'âge auquel la personne a été exposée, la valeur e caractérisée par, $e^* = \frac{e-30}{10}$ lorsque l'âge à l'exposition $e < 30$, $e^* = 0$ autrement, a correspond à l'âge atteint où l'on cherche à estimer l'excès de risque, et η correspond à un facteur permettant de prendre en compte l'impact de l'âge atteint dans le calcul d'excès de risque pour cet organe. Dans le cas du sein et de la thyroïde, des adaptations supplémentaires sont apportées à l'équation, comme détaillées dans le rapport *BEIR VII – phase 2*.¹⁵

^a Cf. table 12-2 du rapport *BEIR VII – phase 2*.¹⁵

3.4.1.2. Modèle CIPR 2007

D'autre part, la CIPR propose, dans un rapport de 2007, l'équation suivante :^a

$$\left. \begin{array}{l} ear(D, e, a) \\ \\ err(D, e, a) \end{array} \right\} \beta \cdot D \cdot \exp \left[\alpha_1 \cdot \left(\frac{e - 30}{10} \right) + \alpha_2 \cdot \ln \left(\frac{a}{70} \right) \right]$$

Où β correspond à la susceptibilité de l'organe considéré pour une personne d'un sexe donné, D est la dose absorbée par l'organe considéré, α_1 est un facteur permettant de prendre en compte l'impact de l'âge à laquelle la personne a été exposée pour cet organe, e correspond à l'âge à l'exposition, α_2 correspond à un facteur permettant de prendre en compte l'impact de l'âge atteint, et a correspond à l'âge atteint où l'on cherche à estimer l'excès de risque. De même que pour l'équation du modèle *NRC 2006*, des adaptations spécifiques au sein et à la thyroïde existent.^{16,28}

3.4.1.3. DDREF

Quel que soit le modèle employé, nous faisons le choix d'appliquer un facteur *DDREF* de 1, qui considère que le risque lié à des expositions chroniques est équivalent à celui d'une exposition aiguë, ce qui surestime potentiellement le risque radio-induit, dans une logique de précaution.^b

3.4.2. **Risque vie entière**

Dans une analyse de sensibilité, l'estimation de l'excès de risque « vie entière » (*LAR*) a été réalisée avec ou sans prise en compte d'un taux d'incidence de base évolutif, avec et sans prise en compte d'un excès de mortalité associé aux cancers radio-induits. Une différence limitée dans les résultats obtenus dans l'hypothèse d'un *IDSV* à 1 mGy, est observée et rapportée en Annexe 2. Dans ce rapport, le *LAR* est présenté sans prise en compte ni de l'évolution du taux d'incidence de base ni d'un excès de mortalité.

3.4.3. **Latence exposition–cancer, pondération**

Par défaut, une période de latence exposition–cancer de 10 ans est considérée. Une analyse complémentaire de sensibilité considérant une latence de 5 ans est également faite à titre de comparaison en Annexe 3.

Le comité *BEIR* ne se prononçant pas sur des pondérations à privilégier, seules les pondérations recommandées par la CIPR, rappelées dans le Tableau 1, sont considérées.^c

^a Cf. tables 3.2–3.3 de la publication 152.²⁸

^b Cf. section 2.2.3

^c Cf. table 3.1 de la publication 152.²⁸

3.4.4. Sensibilité des résultats aux paramètres établis

Il est important d'analyser la sensibilité du modèle aux différentes approximations faites. Pour cela, deux valeurs alternatives pour chaque paramètre ayant servi à construire la population d'intérêt (ratios des risques de cancer ou de décès toutes causes, délai avant retour à la normale de ceux-ci) sont proposées : le double, et la moitié de la valeur employée par défaut. Dans le cas de la pondération *ERR/EAR*, les valeurs limites de 0 et 1 sont examinées, correspondant respectivement à la prise en compte uniquement de l'*ERR* ou de l'*EAR* (cf Annexe 3).

3.4.5. Intervalles d'incertitude

Afin de tenir compte des incertitudes pesant sur certains paramètres (ratio des risques de cancer, ratio de risque de mortalité, latence avant retour à une valeur plus faible de ces ratios, coefficients de corrélation dose-risque), les résultats sont donnés avec des intervalles d'incertitude obtenus par tirages aléatoires (méthode « de Monte-Carlo »), opérés simultanément sur l'ensemble de ces paramètres. Pour chacun d'entre eux, une loi de densité de distribution normale est considérée, ayant pour moyenne la valeur de référence, et ayant pour écart-type soit celui qui lui est associé dans la littérature (dans le cas des coefficients de corrélation dose-risque des modèles), soit 20% de la valeur de référence. Un nombre d'itérations de 1 000 tirages a été jugé suffisant pour stabiliser l'estimation du *LAR* moyen. Cela se vérifie visuellement sur le graphique présenté en Annexe 4, qui montre que l'IC_{95%} associé à la valeur du *LAR* moyen estimé est d'amplitude inférieure à 10% de la valeur de celui-ci.

3.5. DECES ATTRIBUABLES ET BALANCE BENEFICE-RISQUE

Pour estimer les décès attribuables à l'exposition aux RI, chaque cas de cancer en excès est associé à une probabilité de décès, qui se base sur les rapports « *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989–2018* » publiés conjointement par le réseau français des registres des cancers (Francim), le service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa).^{4,40–44} De cette série de rapports, les taux de létalités sont extraits et présentés dans le Tableau 3 ci-dessous, basés sur la mortalité à 5 ans des cancers en population générale en France. En particulier, la létalité d'un cancer du poumon en dehors de tout dépistage des cancers du poumon par TDMfd sera considérée comme étant de 76% chez les femmes, et 82% chez les hommes.

De plus, la littérature tend à montrer que les personnes adhérant à un programme de dépistage des cancers du poumon par TDMfd connaissent une baisse de la mortalité spécifique par cancer du poumon de 15% chez les hommes, 29% chez les femmes.⁴⁵ Cette baisse ne concernant que les diagnostics posés au cours de la période durant laquelle les personnes réalisent des examens de TDMfd de façon régulière, on considère qu'un cancer du poumon diagnostiqué entre le premier et le dernier examen TDMfd mène au décès dans 54% des cas chez les femmes, et 70% chez les hommes. Ces chiffres restent de 76% chez les femmes, et 82% chez les hommes, en ce qui concerne les cancers diagnostiqués en dehors de la période de dépistage.

Pour nos calculs, nous avons considéré la mortalité des cancers radio-induits différemment selon qu'ils sont diagnostiqués pendant la période de dépistage ou en dehors, en appliquant respectivement les taux de mortalité liés au dépistage et hors dépistage.

Ne disposant pas de données pour des cancers localisés à d'autres organes que le poumon selon que les personnes intègrent un programme de dépistage des cancers du poumon ou non, il est difficile de procéder à une estimation fiable du nombre de décès liés à ceux-ci. Aussi, l'hypothèse pessimiste mais crédible est faite qu'aucun diagnostic précoce de cancer non-pulmonaire ne sera posé grâce au dépistage des cancers du poumon.^a

^a L'hypothèse est dite pessimiste dans la mesure où elle ne peut que fausser le nombre de décès par cancer à la hausse. Cependant, elle est parfaitement crédible dans la mesure où une TDMfd destinée au dépistage du cancer du poumon n'est pas prévue pour explorer d'autres organes.

Organe	Létalité ^a	
	Femmes	Hommes
Estomac	65%	73%
Foie	81%	82%
Moelle osseuse	38%	37%
Poumon ^b	76% (54%)	82% (70%)
Sein	12%	
Thyroïde	3%	7%

Tableau 3 : Létalité des cancers selon que le diagnostic soit posé au cours du dépistage ou non.

(a) Létalité basée sur la létalité à 5 ans de ces cancers telle que décrite dans la série de rapports « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989–2018 ». (b) Entre parenthèses figure la létalité attendue lorsque le diagnostic est posé durant la période du dépistage des cancers du poumon par TDMfd, soit une baisse de la mortalité spécifique de 29% chez les femmes et 15% chez les hommes, telle que rapportée dans la littérature (Bonney et al., 2022).

4. RESULTATS

Des résultats détaillés sont présentés séparément pour les hommes et les femmes, et selon plusieurs scénarios explorés, en fonction :

- Du modèle de relation dose-risque appliqué :
 - *NRC 2006 (BEIR VII – Phase 2)*
 - CIPR (Publication 103)
- Des scénarios liés à la consommation tabagique :
 - sans arrêt de la consommation tabagique
 - arrêt à l'inclusion
 - arrêt 15 ans avant l'inclusion.

Les résultats sont détaillés suivant l'hypothèse d'une inclusion dans le dépistage à 50 ans, de la réalisation d'une TDMfd à 50 ans, 51 ans, puis tous les deux ans jusque perte de l'éligibilité (âge supérieur à 74 ans, ou sevrage tabagique de plus de 15 ans conditionné au fait d'avoir réalisé au moins 3 examens de TDMfd), ainsi qu'en postulant qu'un examen de dépistage par TDMfd est associé à un IDSV de 0,8 mGy. Du fait de l'hypothèse de linéarité sans seuil, et sous réserve d'une morphologie inchangée, les résultats peuvent être obtenus pour d'autres scénarios de doses en multipliant les résultats par le ratio entre les IDSV considérées.^a Ainsi, dans le cas d'un IDSV de 0,4 mGy pour chaque TDMfd, tous les excès de risque vie entière estimés pour un IDSV de 0,8 mGy peuvent être multipliés par le ratio $\frac{0,4}{0,8} = 0,5$ (0,25 pour un IDSV de 0,2 mGy) pour une personne standard. Le même raisonnement peut être adopté pour prendre en compte la réalisation d'un examen de TDMfd supplémentaire. Ainsi, s'il est attendu que 10% des examens de TDMfd donnent lieu dans l'année à un examen supplémentaire similaire dans ses modalités, les résultats peuvent être multipliés par 1,1. En revanche, si la morphologie de la personne participant au dépistage change, il est moins aisé de transposer les résultats. Sauf mention contraire explicite, les résultats sont donnés pour un IDSV de 0,8 mGy et pour une personne standard : homme de 73 kg pour 176 cm, femme de 60 kg pour 163 cm.

^a Moyennes, bornes des intervalles d'incertitude, taux d'augmentation, mais pas les balances de décès évités/attribuables, dont seul le dénominateur est concerné.

4.1. DETAIL DES EXCES DE RISQUES PAR GROUPE

4.1.1. Groupe continuant

Les **Figure 7** et **Figure 8** détaillent l'excès de risque de cancer radio-induit lié à la participation au programme de dépistage de 100 000 personnes, respectivement selon les modèles de relation dose-risque BEIR VII et CIPR. Compte tenu de la fonction de survie du groupe « continuant », 70,9% des femmes (48,7% des hommes) réaliseront l'entièreté des 13 examens de dépistage. En moyenne, 11,6 examens de TDMfd sont réalisés par les femmes, et 10,3 par les hommes.

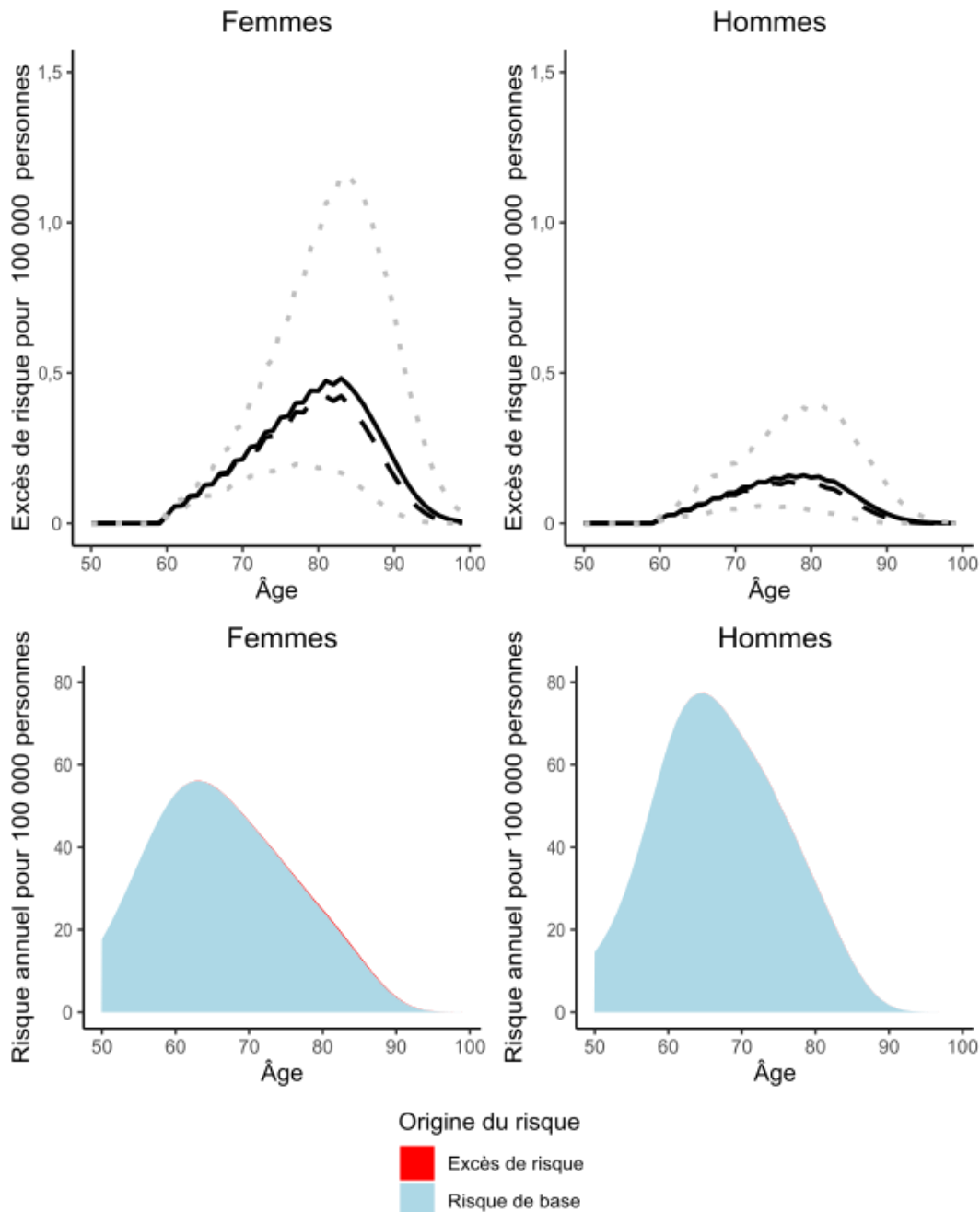


Figure 7 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes continuant de fumer lors du dépistage (modèle BEIR VII).

En haut : excès de risque moyen (trait plein), médian (tirets), et bornes à 95% de l'intervalle d'incertitude (pointillés). En bas : risque de base (bleu clair) et excès de risque moyen (rouge).

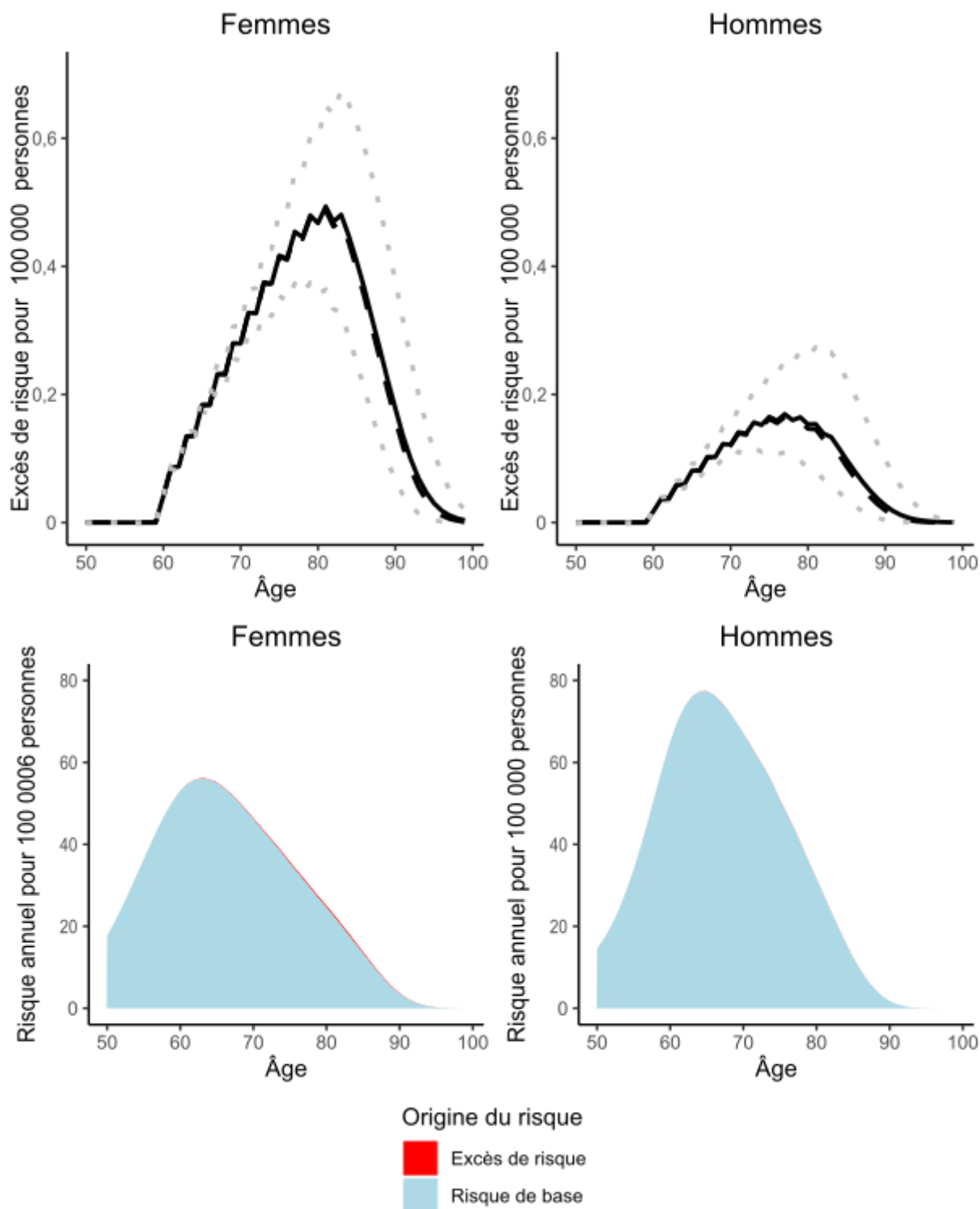


Figure 8 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes continuant de fumer lors du dépistage (modèle CIPR 2007).

En haut : excès de risque moyen (trait plein), médian (tirets), et bornes à 95% de l'intervalle d'incertitude (pointillés). En bas : risque de base (bleu clair) et excès de risque moyen (rouge).

Selon le modèle BEIR VII, le LAR cumulé jusqu'à l'âge de 99 ans, pour un IDSV de 0,8 mGy, s'élève à 9,2 cancers du poumon radio-induits pour 100 000 femmes intégrant le programme de dépistage et continuant de fumer (intervalle d'incertitude à 95% « I_{95%} » [4,0–20,7]), et à 3,1 cas [I_{95%}, 1,1–7,4] pour 100 000 hommes. Rapportés aux 1 395 cancers attendus sur l'ensemble de la période 50–99 ans parmi 100 000 femmes du groupe « continuant » hors de toute exposition aux RI (1 715 chez les hommes), cela représente une augmentation de 0,66% [I_{95%}, 0,3%–1,5%] et de 0,18% [I_{95%}, 0,06%–0,4%] chez les hommes.

Selon le modèle CIPR, ces chiffres sont respectivement de 10,0 cas [I_{95%}, 7,5–13,8] pour les femmes et 3,3 cas [I_{95%}, 2,1–5,5] pour les hommes, soit des augmentations de 0,72% [I_{95%}, 0,5%–1%] et 0,19% [I_{95%}, 0,1%–0,3%]. Ces résultats, sont rapportés dans la Figure 9 ci-dessous.

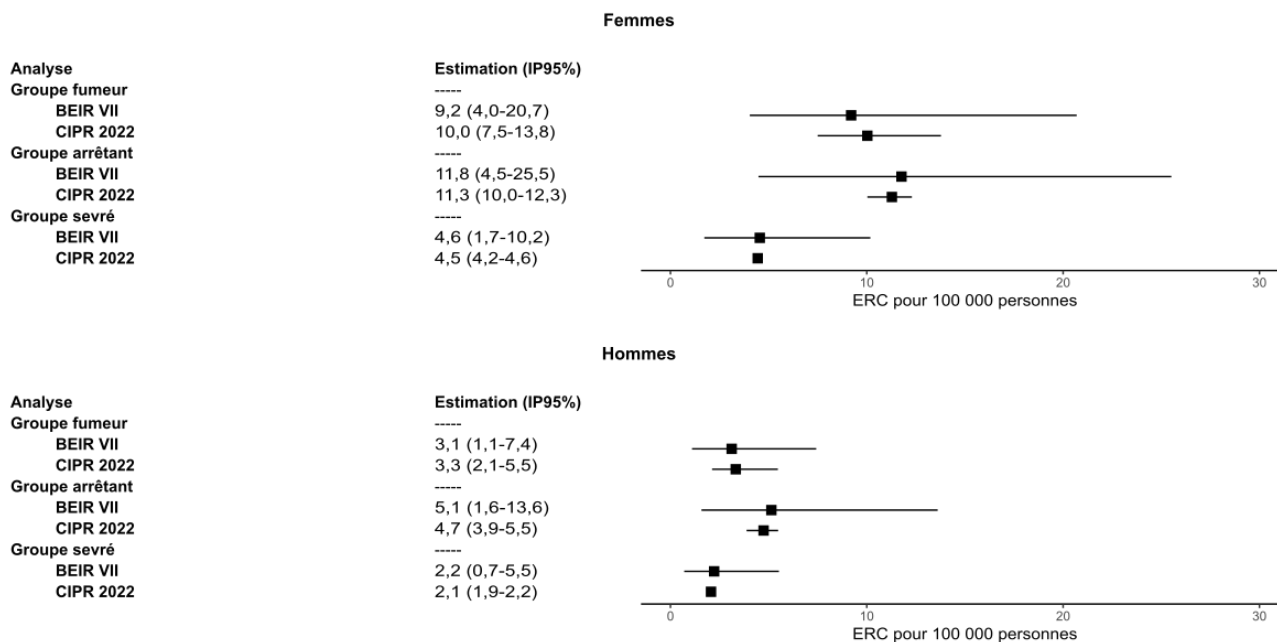


Figure 9 : Excès de risque cumulé de cancer du poumon dans les différents groupes « continuant », « arrêtant » et « sévré depuis 15 ans » pour un IDSV de 0,8 mGy selon les modèles de risque BEIR VII et CIPR.

4.1.2. Groupe arrêtant

Les Figure 10 et Figure 11 détaillent l'excès de risque de cancer radio-induit lié à la participation au programme de dépistage de 100 000 personnes incluses à 50 ans, mettant un terme à leur consommation tabagique à ce moment, et poursuivant le programme jusqu'à perte de l'éligibilité à 66 ans (un examen de dépistage à 50 ans et à 51 ans, suivi d'un examen tous les deux ans de 53 ans à 65 ans), respectivement selon les modèles BEIR VII et CIPR 2007. Compte tenu de la fonction de survie du groupe « arrêtant », seules 89,9% des femmes (80,6% des hommes) réaliseront l'entièreté des 9 examens. En moyenne, 8,6 examens de TDMfd sont réalisés par les femmes, et 8,2 par les hommes.

Selon le modèle BEIR VII, le LAR s'élève à 11,8 [I_{95%}, 4,5–25,5] cancers du poumon radio-induits pour 100 000 femmes arrêtant de fumer au moment d'intégrer le programme de dépistage, et 5,1 cas [I_{95%}, 1,6–13,6] pour 100 000 hommes. Rapportés aux 460 cancers attendus sur l'ensemble de la période 50–99 ans parmi 100 000 femmes du groupe "arrêtant" hors de toute exposition aux RI (596 chez les hommes), cela représente une augmentation de 2,6% [I_{95%}, 0,97%–5,5%] et de 0,86% [I_{95%}, 0,26%–2,3%] chez les hommes.

Selon le modèle CIPR, ces chiffres sont respectivement de 11,3 [I_{95%}, 10,0–12,3] cas de cancer du poumon pour les femmes et 4,7 cas [I_{95%}, 3,9–5,5] pour les hommes, ce qui représente des augmentations de 2,4% [I_{95%}, 2,2%–2,7%] et 0,79% [I_{95%}, 0,6%–0,9%].

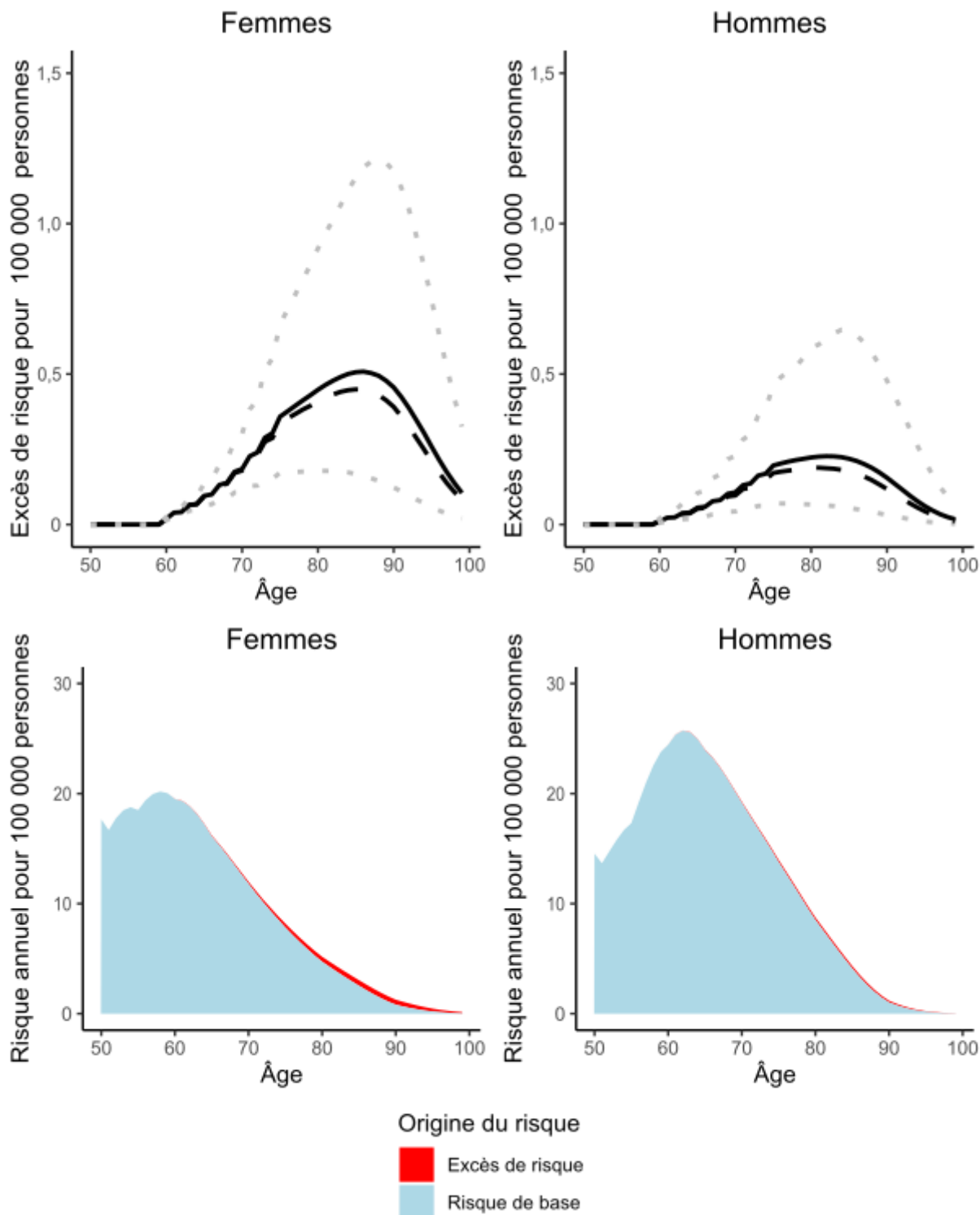


Figure 10 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes arrêtant de fumer à l'inclusion dans le programme de dépistage (modèle BEIR VII).

En haut : excès de risque moyen (trait plein), médian (tirets), et bornes à 95% de l'intervalle d'incertitude (pointillés). En bas : risque de base (bleu clair) et excès de risque moyen (rouge).

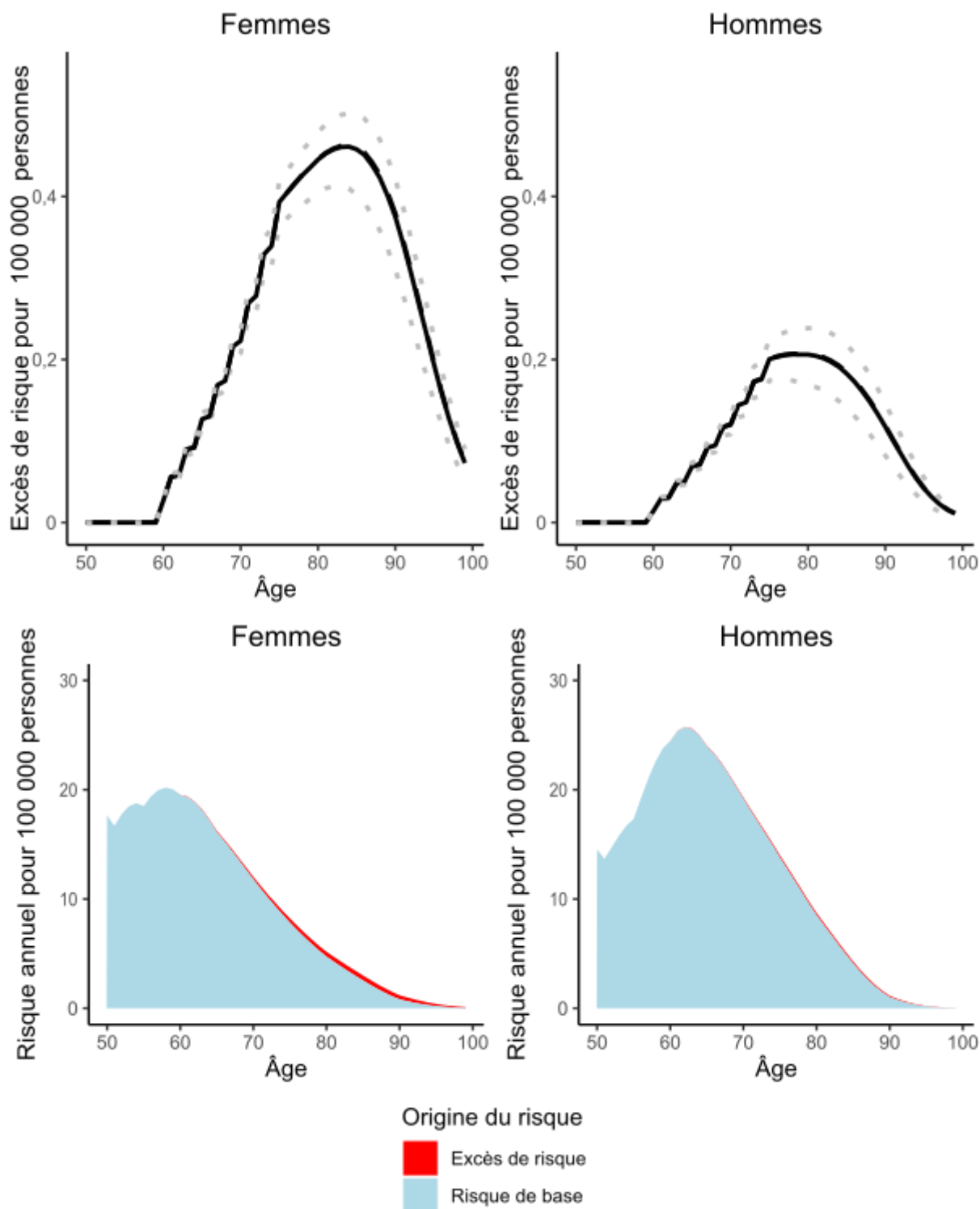


Figure 11 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes arrêtant de fumer à l'inclusion dans le programme de dépistage (modèle CIPR).

En haut : excès de risque moyen (trait plein), médian (tirets), et bornes à 95% de l'intervalle d'incertitude (pointillés). En bas : risque de base (bleu clair) et excès de risque moyen (rouge).

4.1.3. Groupe sévère

Les **Figure 12** et **Figure 13** détaillent l'excès de risque de cancer radio-induit lié à la participation au programme de dépistage de 100 000 personnes incluses à 50 ans, dans le cas de figure extrême où ces personnes ont mis un terme à leur consommation tabagique à 35 ans, réalisant trois examens de dépistage (à 50, 51, et 53 ans), respectivement selon les modèles BEIR VII et CIPR. Du fait de l'hypothèse d'un retour du taux d'incidence des cancers du poumon à la valeur observée chez les non-fumeurs de manière linéaire, une rupture est observée. Compte tenu de la fonction de survie du groupe « sévère », 99,0% des femmes (98,2% des hommes) réaliseront l'entièreté des 3 examens. En moyenne, 3 examens de TDMfd sont réalisés par les femmes et les hommes.

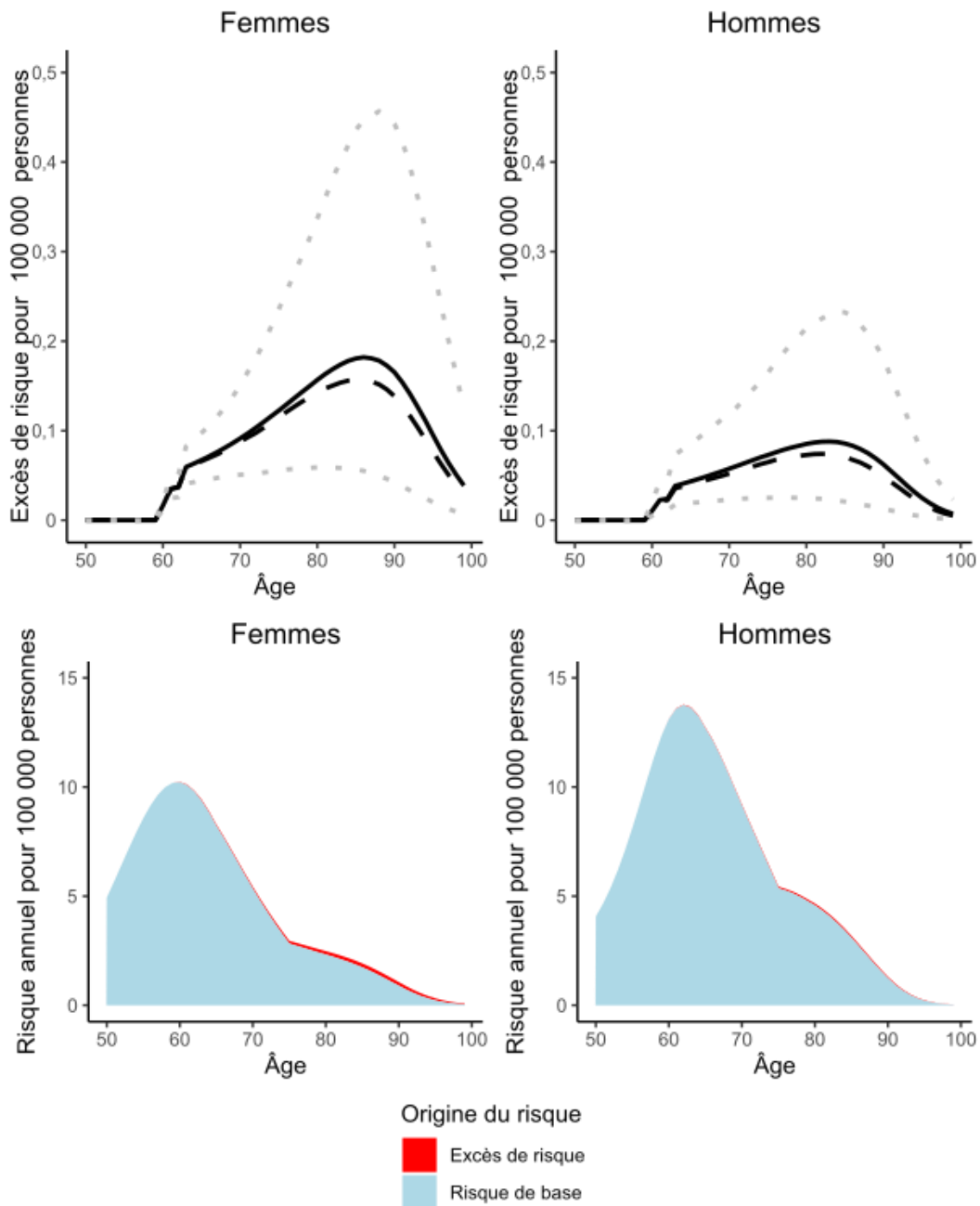


Figure 12 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes sévères 15 ans avant l'inclusion dans le programme de dépistage (modèle BEIR VII).

En haut : excès de risque moyen (trait plein), médian (tirets), et bornes à 95% de l'intervalle d'incertitude (pointillés). En bas : risque de base (bleu clair) et excès de risque moyen (rouge).

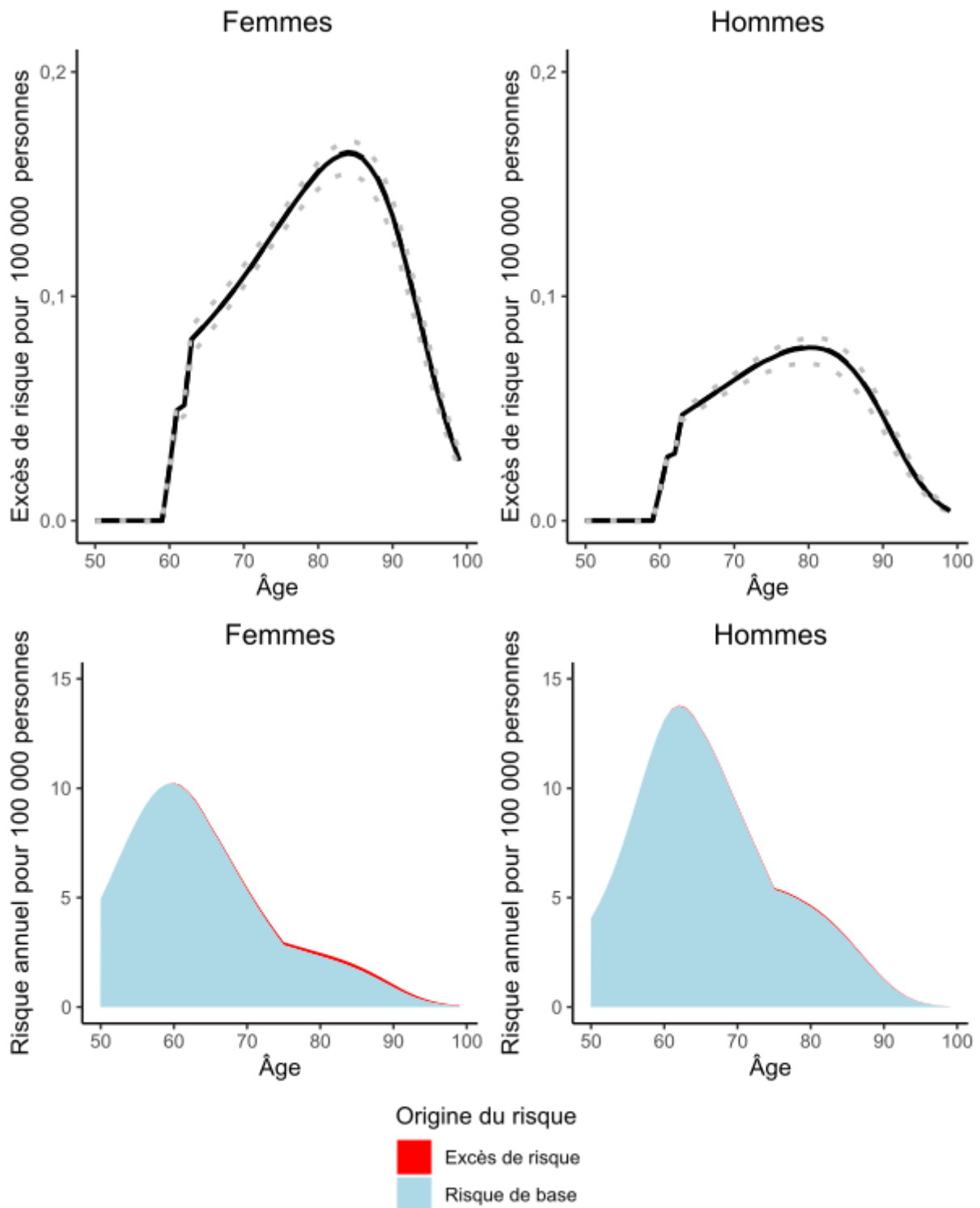


Figure 13 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit pour 100 000 personnes sevrées 15 ans avant l'inclusion dans le programme de dépistage (modèle CIPR).

En haut : excès de risque moyen (trait plein), médian (tirets), et bornes à 95% de l'intervalle d'incertitude (pointillés). En bas : risque de base (bleu clair) et excès de risque moyen (rouge).

En détail, selon le modèle *BEIR VII*, le *LAR* s'élève à 4,6 [I_{95%}, 1,7–10,2] cancers du poumon radio-induits pour 100 000 femmes sevrées depuis 15 ans au moment d'intégrer le programme de dépistage, et 2,2 cas [I_{95%}, 0,7–5,5] pour 100 000 hommes. Rapportés aux 220 cancers attendus sur l'ensemble de la période 50–99 ans parmi 100 000 femmes du groupe "sevré" hors de toute exposition aux RI (289 chez les hommes), cela représente une augmentation de 2,1% [I_{95%}, 0,79%–4,6%] et de 0,77% [I_{95%}, 0,24%–1,9%] chez les hommes). Selon le modèle CIPR, ces chiffres sont respectivement de 4,4 cas [I_{95%}, 4,2–4,6] pour les femmes et 2,1 cas [1,9–2,2] pour les hommes, ce qui représente des augmentations de 2,0% [I_{95%}, 1,9%–2,1%] et 0,69% [I_{95%}, 0,63%–0,73%].

4.2. RESULTATS SYNTHETIQUES

4.2.1. Cancers du poumon radio-induits

Les excès de risque de cancer du poumon calculés selon les différentes hypothèses de base (latence exposition–cancer à 10 ans, pondérations ERR/EAR conseillées par la CIPR), en fonction de la consommation tabagique et du modèle de relation dose-risque, sont rapportés pour chaque sexe dans la Figure 14.

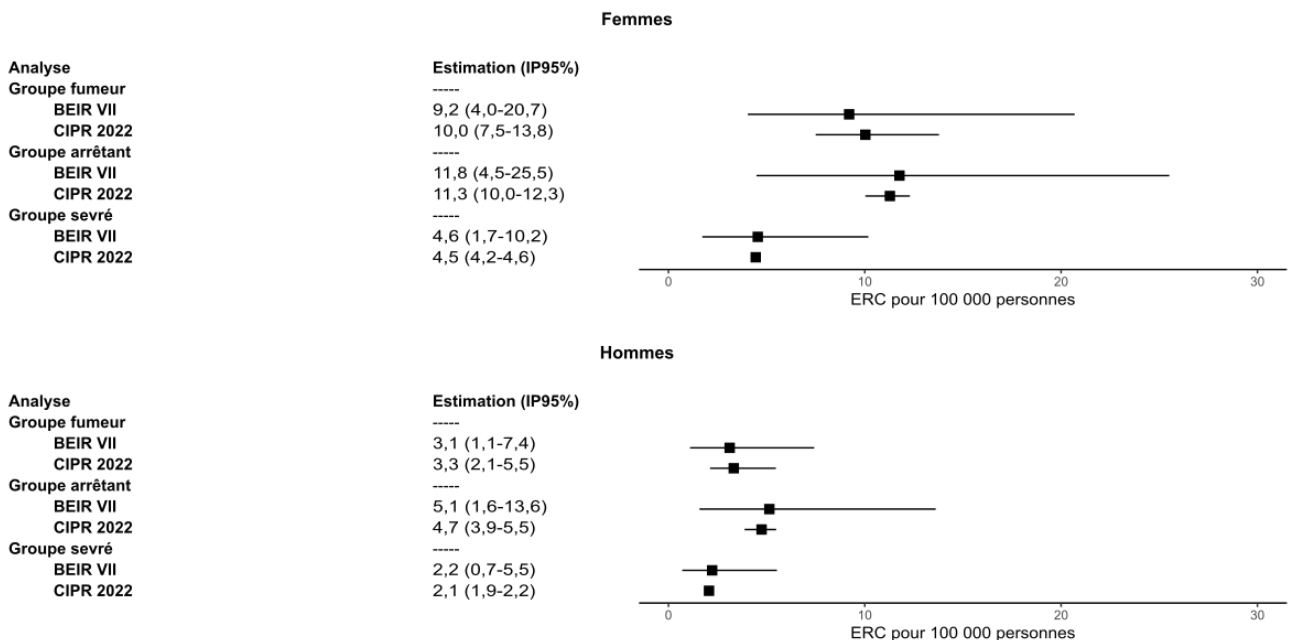


Figure 14 : Excès de risque de cancer du poumon radio-induit, selon les deux modèles de calcul et les trois groupes de comportement tabagique.

Plusieurs tendances peuvent être dégagées. Premièrement, les modèles *BEIR VII* et CIPR proposent des estimations d'ordre de grandeur similaires. Deuxièmement, le groupe avec l'excès de risque cumulé sur la vie entière le plus élevé est le groupe « arrêtant ». Cette hausse est expliquée par la baisse importante de la mortalité chez les personnes arrêtant de fumer. Ainsi, ces personnes ont un risque plus élevé de se voir diagnostiquer un cancer à des âges avancés, car ils ont de plus grandes chances d'atteindre ces âges ; se voir diagnostiquer un cancer à l'âge de 90 ans n'est pas possible pour une grande partie de la population fumeuse, qui décède avant d'atteindre cet âge. **Cet excès de risque augmenté est donc à interpréter comme un risque plus élevé de développer un cancer plutôt que de décéder d'une conséquence du tabac.**

4.2.2. Excès de risques tous cancers

Sur l'ensemble des organes considérés, on observe que l'estomac, le foie et la moelle osseuse absorbent des doses inférieures à celle absorbée par les poumons. Ces organes ne sont en effet que partiellement dans le champ d'irradiation. En revanche, les seins et la thyroïde absorbent une dose plus importante, du fait de leur position superficielle très exposée, les seins étant de plus au même niveau que les poumons, et donc pleinement dans le champ d'irradiation. Les LAR calculés pour les organes considérés sont rapportés dans le Tableau 4.

			Continuant	Arrêtant	Sevré
Sexe	Modèle	Localisation	<i>Lifetime Attributable Risk</i> pour 100 000 personnes (augmentation rapportée au risque de base)		
Femmes	BEIR VII	Estomac	3,2 (+8,9%)	4,4 (+8,5%)	1,8 (+3,3%)
		Foie	1,3 (+1,2%)	1,9 (+3,2%)	0,8 (+1,5%)
		Moelle	0,2 (+0,3%)	0,3 (+0,2%)	0,1 (+0,1%)
		Poumon	9,2 (+0,7%)	11,8 (+2,6%)	4,6 (+2,1%)
		Sein	2,1 (+0,2%)	2,9 (+0,2%)	1,6 (+0,1%)
		Thyroïde	0 (+0%)	0 (+0%)	0 (+0%)
		Total	16,2 (+0,6%)	21,3 (+1,1%)	8,8 (+0,5%)
	CIPR	Estomac	1,8 (+4,8%)	2,4 (+4,6%)	1,1 (+2,1%)
		Foie	0,2 (+0,2%)	0,3 (+0,5%)	0,1 (+0,3%)
		Moelle	0,3 (+0,3%)	0,3 (+0,3%)	0,1 (+0,1%)
		Poumon	10 (+0,7%)	11,3 (+2,4%)	4,4 (+2%)
		Sein	2,6 (+0,3%)	3,7 (+0,3%)	2,5 (+0,2%)
		Thyroïde	0 (+0%)	0 (+0%)	0 (+0%)
		Total	14,9 (+0,6%)	18 (+0,9%)	8,4 (+0,5%)
Hommes	BEIR VII	Estomac	1,8 (+3,1%)	3 (+3,2%)	1,4 (+1,4%)
		Foie	1,4 (+0,5%)	2,4 (+1,3%)	1 (+0,7%)
		Moelle	0,2 (+0,2%)	0,3 (+0,2%)	0,1 (+0,1%)
		Poumon	3,1 (+0,2%)	5,1 (+0,9%)	2,2 (+0,8%)
		Thyroïde	0 (+0%)	0 (+0%)	0 (+0%)
		Total	6,6 (+0,3%)	10,8 (+1%)	4,8 (+0,7%)
		CIPR	Estomac	0,8 (+1,3%)	1,3 (+1,4%)
	Foie		0,5 (+0,2%)	0,7 (+0,4%)	0,4 (+0,3%)
	Moelle		0,1 (+0,1%)	0,1 (+0,1%)	0,1 (+0,1%)
	Poumon		3,3 (+0,2%)	4,7 (+0,8%)	2,1 (+0,7%)
	Thyroïde		0 (+0%)	0 (+0%)	0 (+0%)
	Total		4,7 (+0,2%)	6,9 (+0,7%)	3,2 (+0,4%)

Tableau 4 : Excès de risque de cancer radio-induit cumulé par localisation, selon les deux modèles de calcul et les trois groupes de consommation tabagique pour un IDSV de 0,8 mGy.

4.2.3. Décès attribuables

Sur la base du nombre de cancers en excès attendus (Tableau 4) et des hypothèses sur la létalité des différents cancers (Tableau 3), les nombres de décès attendus attribuables aux RI sont rapportés dans le Tableau 5.

			Continuant	Arrêtant	Sevré
Sexe	Modèle	Localisation	Nombre de décès attribuables		
Femmes	NRC 2006	Estomac	2,1	2,9	1,2
		Foie	1,1	1,6	0,6
		Moelle	0,1	0,1	0,0
		Poumon	6,5	8,9	3,5
		Sein	0,3	0,3	0,2
		Thyroïde	0,0	0,0	0,0
		Total	10,1	13,7	5,5
	CIPR 2007	Estomac	1,1	1,6	0,7
		Foie	0,2	0,2	0,1
		Moelle	0,1	0,1	0,1
		Poumon	7,0	8,5	3,4
		Sein	0,3	0,4	0,3
		Thyroïde	0,0	0,0	0,0
		Total	8,7	10,8	4,6
Hommes	NRC 2006	Estomac	1,3	2,2	1,0
		Foie	1,2	1,9	0,8
		Moelle	0,1	0,1	0,1
		Poumon	2,4	4,2	1,8
		Thyroïde	0,0	0,0	0,0
		Total	5,0	8,4	3,7
		CIPR 2007	Estomac	0,6	0,9
	Foie		0,4	0,6	0,3
	Moelle		0,0	0,1	0,0
	Poumon		2,6	3,9	1,7
	Thyroïde		0,0	0,0	0,0
	Total		3,6	5,4	2,5

Tableau 5 : Nombre de décès attribuables théoriquement attendu, par localisation et selon les deux modèles de calcul et les trois groupes de consommation tabagique.

Calculé sur la base de la mortalité à 5 ans, et considérant que la participation au programme de dépistage n'apporte aucune baisse de la létalité des cancers autres qu'au poumon. NB : les chiffres rapportés ici sont arrondis à l'unité près, et le total peut ne pas toujours correspondre à la somme des chiffres arrondis rapportés plus haut dans le tableau.

On estime que le programme de dépistage, tel que décrit ici et selon le modèle *BEIR VII*, a le potentiel de causer 10,1 décès par cancers radio-induits pour 100 000 femmes du groupe « continuant », dont 6,5 par cancer du poumon, 2,1 par cancer de l'estomac, 1,1 par cancer du foie, 0,3 par cancer du sein, 0,1 par leucémie, et 0 par cancer de la thyroïde. Ce chiffre est de 5,0 décès pour 100 000 hommes, dont 2,4 par cancer du poumon, 1,3 par cancer de l'estomac, 1,2 par cancer du foie, 0,1 par leucémie, et 0 par cancer de la thyroïde. Dans l'éventualité d'un arrêt de la consommation tabagique à l'inclusion, ces chiffres sont estimés à 13,7 décès chez les femmes et 8,4 décès chez les hommes, avec une répartition par organe globalement similaire en pourcentages. Dans le cas de personnes sevrées depuis 15 ans, ils sont de 5,5 et 3,7, respectivement.

4.2.4. Balance bénéfico-risque

Concernant les décès évités grâce à un diagnostic de cancer du poumon précoce, ils sont estimés à 232 pour 100 000 femmes suivies (selon le modèle *BEIR VII*) et continuant de fumer après inclusion (162 pour les hommes). Dans le cas de personnes arrêtant de fumer à l'inclusion, ces chiffres sont de 65 pour les femmes, 40 pour les hommes, et sont respectivement de 5,3 et 2,5 dans le cas de personnes sevrées depuis 15 ans. Ces chiffres, ceux obtenus avec le modèle CIPR, de même que le ratio de décès évités/attribuables, sont résumés dans le Tableau 6 ci-dessous. Ainsi, quel que soit le scénario retenu, le nombre de décès lié aux cancers radio-induits sur l'ensemble des organes pris en compte ici n'atteint ni ne dépasse le nombre estimé de décès par cancers évités par la détection précoce des seuls cancers du poumon.

Sexe	Modèle	Groupe	Cancers attribuables				Décès attribuables	Décès évités	Balance
			Poumon	Sein	Autres	Total			
Femmes	BEIR VII	Continuant	9,2	2,1	4,8	16,2	10,1	232	23
		Arrêtant	11,8	2,9	6,6	21,3	13,7	65	5
		Sevré	4,6	1,6	2,7	8,8	5,5	5	1
	CIPR	Continuant	10,0	2,6	2,3	14,9	8,7	232	27
		Arrêtant	11,3	3,7	3,0	18,0	10,8	65	6
		Sevré	4,4	2,5	1,4	8,4	4,6	5	1
Hommes	BEIR VII	Continuant	3,1		3,5	6,6	5,0	162	32
		Arrêtant	5,1		5,6	10,8	8,4	41	5
		Sevré	2,2		2,6	4,8	3,7	2	1
	CIPR	Continuant	3,3		1,4	4,7	3,6	162	45
		Arrêtant	4,7		2,2	6,9	5,4	41	8
		Sevré	2,1		1,1	3,2	2,5	2	1

Tableau 6 : Balance bénéfico-risque d'un programme de dépistage par TDMfd.

Balance calculée sur la base des décès évités du fait d'un diagnostic précoce, rapporté au nombre estimé de décès des suites d'un cancer attribuable aux RI. Calculs réalisés dans l'hypothèse d'un IDS_{Vol} de 0,8 mGy. Seules les estimations moyennes sont rapportées ici.

4.3. ANALYSES COMPLEMENTAIRES

4.3.1. Déclinaison des résultats à différents IDSV

Du fait de l'hypothèse de linéarité sans seuil, les résultats peuvent être obtenus pour d'autres hypothèses sur les doses simplement en multipliant les résultats par le ratio entre les doses considérées (0,5 pour passer de 0,8 mGy à 0,4 mGy et 0,25 pour passer de 0,8mGy à 0,2 mGy). En revanche, la dose à un organe n'est linéairement proportionnelle à l'IDSV que dans l'hypothèse d'une morphologie inchangée. Ainsi, il est impossible de décliner les résultats à d'autres morphologies par le simple usage d'un produit en croix. A titre d'illustration, nous avons déclinés les résultats de nos analyses (Tableau 7 et Tableau 8) à deux cas de figures :

- 1) IDSV de 0,4 mGy chez une personne de taille et masse standards,
- 2) IDSV de 0,2 mGy chez une personne de taille et masse standards.

Sexe	Modèle	Groupe	Cancers attribuables				Décès attribuables	Décès évités	Balance
			Poumon	Sein	Autres	Total			
Femmes	BEIR VII	Continuant	4,6	1,1	2,4	8,1	5,0	235	46,7
		Arrêtant	5,9	1,4	3,3	10,6	6,9	70	10,2
		Sevré	2,3	0,8	1,4	4,4	2,7	7	2,6
	CIPR	Continuant	5,0	1,3	1,1	7,5	4,4	235	53,9
		Arrêtant	5,6	1,9	1,5	9,0	5,4	70	12,9
		Sevré	2,2	1,3	0,7	4,2	2,3	7,0	3,0
Hommes	BEIR VII	Continuant	1,6		1,7	3,3	2,5	164	65,5
		Arrêtant	2,6		2,8	5,4	4,2	43	10,2
		Sevré	1,1		1,3	2,4	1,9	3	1,6
	CIPR	Continuant	1,7		0,7	2,3	1,8	164	91,6
		Arrêtant	2,4		1,1	3,5	2,7	43	15,8
		Sevré	1,0		0,6	1,6	1,3	3	2,4

Tableau 7 : Déclinaison des principaux résultats à un indice de dose scanographique au volume (IDSV) de 0,4 mGy pour une personne de taille et masse standard.

Sexe	Modèle	Groupe	Cancers attribuables				Décès attribuables	Décès évités	Balance
			Poumon	Sein	Autres	Total			
Femmes	BEIR VII	Continuant	2,3	0,5	1,2	4,0	2,5	237	94,2
		Arrêtant	2,9	0,7	1,7	5,3	3,4	72	21,0
		Sevré	1,1	0,4	0,7	2,2	1,4	8	5,8
	CIPR	Continuant	2,5	0,7	0,6	3,7	2,2	237	108,7
		Arrêtant	2,8	0,9	0,8	4,5	2,7	72	26,6
		Sevré	1,1	0,6	0,4	2,1	1,1	8	7,0
Hommes	BEIR VII	Continuant	0,8		0,9	1,6	1,3	164	131,0
		Arrêtant	1,3		1,4	2,7	2,1	44	20,9
		Sevré	0,3		0,4	1,2	0,9	4	4,3
	CIPR	Continuant	0,8		0,3	1,2	0,9	164	183,2
		Arrêtant	1,2		0,5	1,7	1,4	44	32,3
		Sevré	0,5		0,3	0,8	0,6	4	6,3

Tableau 8 : Déclinaison des principaux résultats à un indice de dose scanographique au volume (IDSV) de 0,2 mGy pour une personne de taille et masse standard.

4.3.2. Espérance de vie

La connaissance des fonctions de survie des différents groupes de personnes fumeuses permet de calculer leur espérance de vie à 50 ans. Ainsi, nous calculons pour les femmes du groupe « continuant » une espérance de vie de 78,37 ans (72,42 ans chez les hommes), dans le cas où elles (ils) décideraient de ne pas intégrer le programme de dépistage. Compte tenu des morts évitées grâce au dépistage, et attribuables aux RI qui accompagnent celui-ci, l'espérance de vie est de 78,39 ans (72,44) parmi les personnes décidant d'intégrer le programme de dépistage, soit une différence d'environ 8 jours (7 jours). On peut estimer qu'il est nécessaire d'inclure et de suivre 45 femmes (50 hommes) du groupe « fumeur » pour permettre un gain d'une année de vie.

Dans le cas où une personne fumeuse déciderait d'arrêter le tabac à l'âge de 50 ans, son espérance de vie en l'absence de dépistage est de 84,17 si c'est une femme (77,98 si c'est un homme). Si la personne décide d'intégrer le programme de dépistage à ce moment-là, son espérance de vie serait alors de 84,18 ans (77,99), soit une différence d'environ 3 jours (3 jours). Présenté autrement, il est nécessaire d'inclure et de suivre 111 femmes (123 hommes) du groupe « arrêtant » pour permettre un gain d'une année de vie.

Enfin, parmi les personnes sevrées depuis 15 ans, on calcule une espérance de vie hors de tout dépistage de 85,75 ans chez les femmes (80,26 ans chez les hommes). Cette espérance de vie est respectivement de 85,75 ans (80,27 ans) chez les personnes sevrées depuis 15 ans qui intègrent le programme de dépistage, soit une différence inférieure à une journée chez les femmes comme chez les hommes. Ainsi, il est nécessaire d'inclure et de suivre 1 834 femmes (2 209 hommes) du groupe « sevré » pour permettre un gain d'une année de vie.

En comparant l'effet d'un sevrage tabagique à 50 ans à l'effet d'une inclusion dans le programme de dépistage au même âge, on estime qu'il est nécessaire de convaincre 262 femmes (280 hommes) d'intégrer le programme de dépistage pour obtenir le même gain d'années de vie que celui obtenu par le sevrage tabagique d'une seule personne.

4.3.3. Impact de l'âge à l'inclusion

Les résultats présentés jusqu'ici se placent dans le cas d'une inclusion dans le programme de dépistage à l'âge de 50 ans, or il est attendu que de nombreuses personnes intègre un tel programme à des âges plus avancés. Afin d'avoir un aperçu de l'impact de l'âge à l'inclusion sur nos résultats, une analyse complémentaire a été réalisée, sans prendre en compte d'incertitude sur les paramètres du modèle, pour chaque âge à l'inclusion possible entre 50 et 72 ans. Cela permet de couvrir tous les âges menant à la réalisation d'au moins 3 examens de TDMfd jusque l'âge de 75 ans.

La Figure 15 représente la balance bénéfico-risque en fonction de l'âge à l'inclusion, pour chaque sexe et groupe de consommation tabagique. On observe que, chez les hommes, cette balance est meilleure pour une inclusion plus tardive. Cela ne saurait être interprété comme un plus grand nombre de décès évités par un programme de dépistage plus restrictif dans ses critères d'éligibilités. Mécaniquement, une inclusion plus tardive mène à moins de cancers du poumon diagnostiqués précocement, et donc à moins de vies sauvées. Cependant, les cancers radio-induits associés à un dépistage ayant une inclusion tardive sont moins nombreux, en particulier dans le groupe « continuant », qui présente de nombreux risques compétitifs de décès. Considérés ensemble, ces deux éléments (baisse des décès évités et baisse des décès attribuables aux RI) mènent à un ratio plus favorable. Chez les femmes, une augmentation modérée est observée dans le groupe « continuant », tandis que les groupes « arrétant » et « sevrés » connaissent une modeste augmentation jusqu'aux âges de 60 à 65 ans, avant de décroître sans retourner à la valeur observée pour une inclusion à 50 ans. **Quel que soit le sexe, il ne semble pas exister d'âge à partir duquel l'inclusion dans un programme de dépistage des cancers du poumon par TDMfd serait moins favorable qu'il ne l'est à 50 ans.**

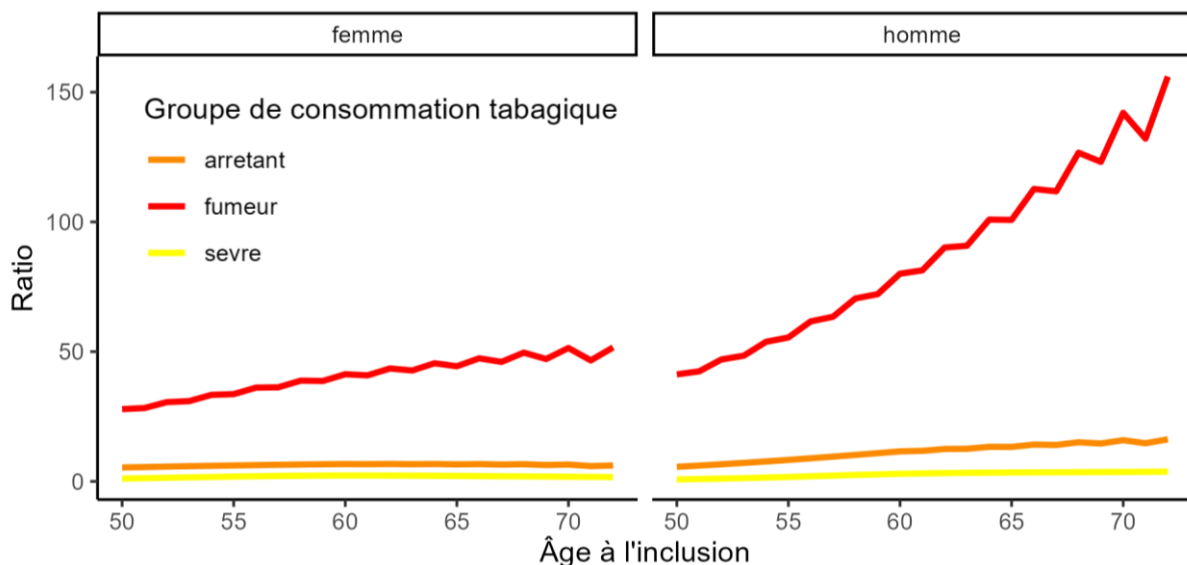


Figure 15 : Impact de l'âge à l'inclusion dans le programme de dépistage des cancers du poumon sur le ratio des décès évités/attribuables aux RI.

4.3.4. Impact du délai d'arrêt du tabac

Dans le scénario principal, nous considérons soit que les personnes incluses dans le programme arrêtent le tabac à ce moment-là ou l'ont arrêté depuis 15 ans. Nous avons modélisé l'impact de la durée d'arrêt du tabac à l'entrée dans le dépistage sur le ratio bénéfice risque.

On observe sur la

Figure 16 une diminution progressive de ce ratio suivant une relation linéaire sans inflexion particulière. La diminution du ratio est légèrement plus importante dans les 10 premières années après l'arrêt du tabac chez les hommes par rapport aux femmes. La diminution du ratio est liée, d'une part à la diminution de la mortalité toute cause en lien avec l'arrêt du tabac qui va laisser le temps aux cancers radio-induits de se développer à long terme, ainsi qu'à la diminution de l'incidence des cancers du poumons attendue avec l'arrêt du tabac.

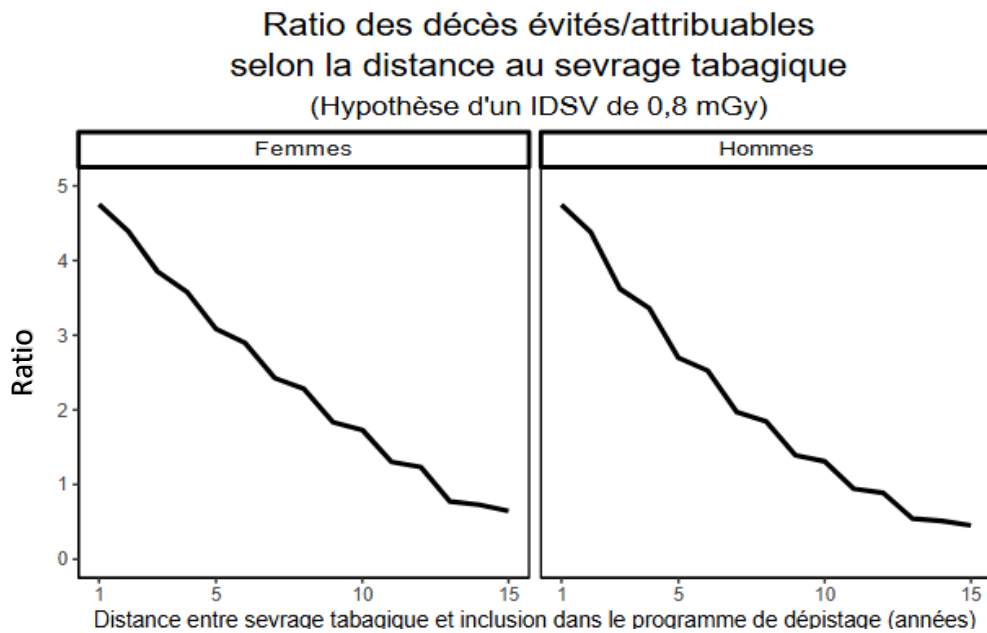


Figure 16 : Décroissance du ratio bénéfice risque du dépistage en fonction du délai depuis l'arrêt du tabac.

5. DISCUSSION

5.1. PRINCIPAUX RESULTATS

Plusieurs résultats méritent d'être soulignés. Premièrement, il est estimé qu'une personne fumeuse (avec les critères d'inclusion définis plus haut) et ne mettant pas un terme à sa consommation tabagique en intégrant à l'âge de 50 ans un programme de dépistage des cancers du poumon par TDMfd s'expose à un excès de risque cumulé (LAR) de développer un cancer du poumon radio-induit de l'ordre de 9,2 pour 100 000 femmes, ou 3,1 pour 100 000 hommes.^a Rapportés au risque de base encouru par toute personne de 50 ans sur le reste de sa vie, ces chiffres représentent une augmentation du nombre de cancers du poumon attendus d'environ 0,7% et 0,2% respectivement pour les femmes et les hommes. On note ainsi que le risque est plus grand pour les femmes que pour les hommes, du fait d'une part des coefficients retenus par les modèles de relation dose-risque, et d'autre part de la survie prolongée des femmes, permettant le développement à long terme de cancers du poumon radio-induits. Ainsi, **l'excès de risque attribuable au dépistage est faible comparé au risque de base, avec un excès de risque plus grand chez la femme que chez l'homme.**

Deuxièmement, l'arrêt de la consommation tabagique au moment d'intégrer le programme de dépistage à 50 ans s'accompagne d'une hausse du risque de cancer radio-induit associé au dépistage. Ce résultat s'explique du fait d'une meilleure survie à des âges plus avancés liée à l'arrêt du tabac. Ainsi, le risque de cancer radio-induit a une probabilité plus élevée de se réaliser. Comme détaillé plus haut, l'arrêt de la consommation tabagique reste très largement bénéfique en termes de survie pour les personnes concernées. Concernant les personnes sevrées 15 ans avant d'intégrer le programme de dépistage, le faible nombre d'examens auxquels elles se soumettront mène à un plus faible excès de risque de cancers radio-induits, bien que leur survie à des âges plus avancés soit meilleure et permette ainsi la survenue de cancer radio-induits à distance des examens. **Ainsi, l'excès de risque est grandement dépendant du comportement tabagique des individus dépistés.**

Troisièmement, **le risque de cancer radio-induit à d'autres organes que le poumon est non négligeable** : un LAR tous organes confondus d'environ 16,2 cas est estimé pour 100 000 femmes du groupe « continuant », et de 6,6 cas pour 100 000 hommes du même groupe. Cette disparité femme-homme trouve son origine en grande partie dans la grande susceptibilité radiologique de la glande mammaire, qui se trouve de surcroît particulièrement exposée lors d'un examen de TDM thoracique. À cela s'ajoute un coefficient de relation dose-risque plus élevé pour les cancers du poumon pour les femmes, comme mentionné plus haut.

Enfin, il convient de noter que le taux d'incidence annuel de base de cancers du poumon est relativement faible (de l'ordre de l'unité par millier dans la population fumeuse), tandis que l'entièreté de la population dépistée est exposée aux RI (et encourt donc un risque, même faible). **De ce fait, le nombre estimé de cancers radio-induits et de décès attribuables à ceux-ci est non négligeable par rapport aux décès évités du fait d'un diagnostic précoce grâce au dépistage.** Dans l'hypothèse d'une poursuite du programme selon les modalités fixées par l'INCa, ce ratio entre décès évités et attribuables est d'environ 23 pour les femmes continuant de fumer (32 pour les hommes). Pour les personnes perdant leur statut d'éligibilité au cours de leur vie du fait d'un sevrage tabagique, la fenêtre temporelle réduite durant laquelle elles bénéficient d'une réduction de la létalité des cancers du poumon et la survenue tardive des cancers radio-induits (ayant donc peu de chances de bénéficier d'un diagnostic précoce) mènent à un ratio beaucoup plus faible : il est proche de 1 pour les personnes sevrées 15 ans avant d'intégrer le programme de dépistage. Dans la mesure où les décès évités surviennent à des âges plus précoces que les décès attribuables, cette balance quasi-neutre se traduit néanmoins par des années de vies gagnées.

^a Dans la mesure où les deux modèles de relation dose-risque employés aboutissent à des résultats très similaires, et par soucis de lisibilité, seuls les résultats obtenus d'après le modèle de relation dose-risque NRC 2006 sont rapportés dans cette section.

5.2. LIMITES DE LA MODELISATION

Bien que des modèles de relation dose-risque existent et soient couramment utilisés (les modèles *NRC 2006* et *CIPR 2007*), de larges incertitudes persistent sur les paramètres de ces modèles. Sous l'hypothèse d'une linéarité sans seuil entre dose et risque, cette incertitude est pleinement reportée à l'estimation de l'excès de risque. Dans le cas précis du coefficient pour le poumon, le comité *BEIR* retient une valeur de 1,40 chez la femme, associé à un « *intervalle de confiance à 95%* » de [0,94–2,10] (0,32 [0,15–0,70] chez l'homme), soit approximativement de la moitié au double de la valeur de référence.¹⁵

Deuxièmement, la transposition des calculs à des populations autres que celles sur lesquelles ces modèles ont été développés mène à de nécessaires décisions de pondérations *ERR/EAR* qui ajoutent à l'incertitude. De plus, l'emploi d'un *DDREF* différent de 1 pourrait diminuer d'autant les estimations. Dans nos analyses, nous avons fait le choix d'employer les pondérations *ERR/EAR* suggérés par la *CIPR*. D'autre part, nous avons fait le choix conservateur de retenir un *DDREF* de 1, ce qui est une valeur crédible mais plus sujette à une surestimation de l'excès de risque qu'à sa sous-estimation.

Troisièmement, les estimations fournies dans ce rapport postulent une adhérence parfaite au programme de dépistage. Cependant, des personnes participant au dépistage et abandonnant en cours de route feront face à une balance bénéfice-risque moins favorable que si elles avaient prolongé leur participation. Ce point mérite une vigilance particulière, dans la mesure où les premiers essais menés en France rapportent une participation au 3^e examen de dépistage s'élevant à 30% seulement. Sans qu'il nous ait été possible d'explorer tous les scénarios imaginables, la balance bénéfice-risque à laquelle feraient face des personnes ayant adhéré au programme de dépistage pour au moins 3 examens ne saurait mathématiquement être inférieure à celle rapportée ici pour les personnes intégrant le programme de dépistage à 50 ans en étant sevré depuis 15 ans. Dans le cas de personnes continuant d'être suivies jusqu'à perte d'éligibilité, mais espaçant les examens de plus de deux ans, celles-ci feraient vraisemblablement face à une balance bénéfice-risque modifiée, mais sans qu'il soit possible d'en fournir une estimation à moins de formuler des hypothèses spéculatives sur la vitesse de développement des cancers du poumon, les stades auxquels seraient diagnostiqués des cancers en fonction de cet espacement entre les examens, et la létalité associée.

Quatrièmement, la dose exacte reçue par une personne ne dépend pas uniquement de l'IDSV retenu : elle dépend également de la morphologie de la personne, et en particulier de la masse grasseuse qui peu atténuer le rayonnement. Les résultats présentés ont été obtenus pour un IDSV de 0,8 mGy pour une personne de morphologie standard, et ont été déclinés à d'autres cas de figures, mais il est important de considérer que ces valeurs ne peuvent s'appliquer à toutes les personnes participant au dépistage.

Enfin, il est important de souligner que de nombreuses hypothèses ont été formulées afin de construire les caractéristiques de la population d'étude : sa fonction de survie, et son taux d'incidence de base des cancers concernés. Sans ces paramètres, aucune estimation n'est possible. Des approximations crédibles ont été proposées, basées sur la littérature scientifique disponible. La présentation des résultats assortis d'intervalles d'incertitude permet d'offrir un aperçu transparent de l'ampleur de l'incertitude pesant sur ces estimations.

Ainsi, pour toutes ces considérations, **il convient d'apprécier les résultats de ce rapport dans une indication de l'ordre de grandeur du risque plutôt que des estimations précises du fait des incertitudes sus mentionnées.**

5.3. MISE EN PERSPECTIVE

En considérant les nombreuses hypothèses formulées, les estimations vont dans le sens d'une balance bénéfice-risque favorable à la réalisation d'un dépistage des cancers du poumon par TDMfd parmi la population fumeuse. Les balances bénéfice-risque calculées sur la base des décès attribuables et évités sont cohérentes avec celles estimées par Nekolla *et al.* (2022) pour la population fumeuse allemande.²⁹

Nos résultats sont également cohérents avec les analyses menées à la suite des premières mises en place de tels programmes de dépistage ces dernières années en dehors de la France. Ainsi, dans plusieurs essais contrôlés randomisés et méta-analyses successives depuis une décennie, il est observé une baisse de la mortalité spécifique par cancer du poumon. Par exemple, Marshall *et al.* (2013) observent que, parmi les personnes se soumettant à un dépistage des cancers du poumon par TDMfd, les morts par cancer du poumon sont réduites de 20%,⁴⁶ quand Bonney *et al.* (2022) estiment cette baisse à 15% chez les hommes, 29% chez les femmes.⁴⁵ La baisse de la mortalité spécifique observée est associée à un stade au diagnostic moins avancé que dans les populations non dépistées, comme décrit par Edwards *et al.* (2024) chez des vétérans américains,⁷ ainsi que l'étude DEP KP80 menée en France dans le département de la Somme.⁴⁷ Cependant, les études citées n'ont pas encore une période de suivi suffisamment longue pour prendre pleinement en compte l'apparition de cancers radio-induits, qui sont nécessairement diagnostiqués à distance des examens. Par exemple, dans une méta-analyse de 2021 portant sur 43 articles concernant 10 essais contrôlés randomisés, Hunger *et al.* décrivent des périodes de suivi médianes s'étalant de 1 à 12,3 ans.⁴⁸

Parmi les limites du bénéfice du dépistage des cancers du poumon par TDMfds, il convient de citer certains éléments, qui dépassent le périmètre de ce rapport et ne seront pas détaillés plus avant. Premièrement, un examen de TDMfd, bien qu'optimisé pour imager les poumons, capture également un certain nombre d'informations sur les autres organes de la cage thoracique, ou proches. Cette information collectée visuellement est source elle aussi d'externalités positives comme négatives : examens complémentaires pour levée de doutes, actes invasifs inutiles, diagnostics précoces et fortuits, entre autres. Ces éléments participent de la balance bénéfice-risque, mais ne peuvent être prises en compte ici, et devront faire l'objet d'une particulière attention lors des phases de déploiement d'un programme de dépistage. Deuxièmement, tout programme de dépistage mène nécessairement à une hausse des diagnostics, y compris de faux positifs (surdiagnostic), pouvant mener à la réalisation de procédures médicales inutiles et parfois lourdes, voire posant un risque sanitaire. À titre d'exemple, la méta-analyse de Hunger *et al.* (2021) décrit un surdiagnostic allant de 19% à 69% selon les études.⁴⁸ De plus, dans le cas de populations fumeuses, une baisse de la mortalité spécifique due aux cancers du poumon ne s'accompagne pas obligatoirement d'une baisse importante de la mortalité toutes causes, du fait de l'existence de risques concurrents, non négligeables en cas de consommation tabagique. Dans leur méta-analyse, Bonney *et al.* concluent à une baisse de la mortalité toutes causes de 5% associée à un niveau de preuve modéré.⁴⁵

6. CONCLUSION

Sur la base des hypothèses retenues et des modélisations réalisées, nos résultats montrent que l'excès de risque cumulé (*LAR*) de cancer du poumon était de l'ordre de 9,2 pour 100 000 femmes continuant de fumer lors du dépistage (soit une augmentation du risque de 0,7%), ou 3,1 pour 100 000 hommes (soit environ 0,2% d'augmentation). En complément des valeurs estimées, le rapport fournit les intervalles de confiance, qui tiennent compte des incertitudes sur les paramètres des modèles et les hypothèses faites. De plus, en considérant plusieurs autres organes également exposés lors d'un examen de TDMfd, le *LAR* augmente, tout particulièrement pour les femmes, dont les seins sont exposés alors même qu'il s'agit d'organes radiosensibles. Ainsi, le *LAR* cumulé sur 6 organes (estomac, foie, moelle, poumon, sein, thyroïde) est estimé à 16,2 cancers pour 100 000 femmes continuant de fumer (soit une augmentation du risque de 0,6%), ou 6,6 parmi 100 000 hommes (soit 0,3% d'augmentation).

Une hausse de l'excès de risque cumulé est observée dans le cas d'un arrêt de la consommation tabagique au moment d'intégrer le programme de dépistage à 50 ans : le *LAR* est de 21,3 pour 100 000 femmes de ce groupe, contre 10,8 parmi les hommes. Ce résultat s'explique par la meilleure survie à des âges avancés des personnes mettant un terme à leur consommation tabagique, ce qui augmente la probabilité d'occurrence de cancer radio-induit. Parmi les personnes sevrées 15 ans avant d'intégrer le programme de dépistage, même si elles sont également concernées par une amélioration de leur survie le petit nombre d'examens réalisés mène à un plus faible excès de risque de cancer radio-induit : le *LAR* est de 8,8 pour 100 000 femmes de ce groupe, contre 4,8 parmi les hommes.

Nos analyses montrent chez les personnes continuant de fumer, un nombre de décès attribuables aux RI largement inférieur au nombre de décès par cancer du poumon évités. Ces résultats vont dans le sens d'une balance bénéfico-risque favorable à la mise en place d'un programme de dépistage des cancers du poumon par TDMfd chez les personnes fumeuses. Cependant, cette balance est réduite chez les personnes ayant mis un terme à leur consommation tabagique depuis une longue période, notamment si on considère les personnes sevrées depuis 15 ans qui constituent la limite de l'indication du dépistage et qui en pratique représenteront une faible part des personnes éligibles pour ce dépistage. Pour ce dernier groupe, le nombre de décès attribuables aux cancers radio-induits estimé est proche du nombre de décès évités attendu. Ce résultat est la conséquence directe de nos connaissances sur l'épidémiologie du tabac comme facteur de risque de cancer du poumon : après quelques années sans tabac, le risque de développer un cancer du poumon est drastiquement réduit. Ainsi la balance bénéfico-risque d'un programme de dépistage des cancers du poumon par TDMfd est largement dépendante du comportement tabagique des personnes dépistées et doit être pris en considération dans le choix de la population cible. Il est aussi important de prêter une attention particulière aux protocoles de TDMfd (notamment en termes de dose) : des populations soumises à de plus fortes doses que celles considérées dans cette évaluation de risque, pourraient avoir une balance bénéfico-risque moins favorable. Et inversement, la réduction des doses permet d'augmenter la balance bénéfico-risque, sous réserve que cette réduction de dose permette une qualité de l'image compatible avec le diagnostic des lésions recherchées. Nos résultats rappellent la nécessité d'optimiser les doses délivrées afin de limiter l'exposition aux RI des participants lors des examens de dépistage.

GLOSSAIRE

ASNR	Autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection
BEIR	<i>Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation</i> (comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants)
CBP	Cancer bronchopulmonaire
CIPR	Commission internationale de protection radiologique
EAR	<i>Excess Absolute Rate</i> (excès de risque absolu)
ERR	<i>Excess Relative Rate</i> (excès de risque relatif)
HAS	Haute Autorité de Santé
IDSV	Indice de Dose Scanographique au Volume
IC	Intervalle de confiance
II	Intervalle d'incertitude
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
LAR	<i>Lifetime Attributable Risk</i> (Excès de risque cumulé sur vie entière)
LDCT	<i>Low-dose computed tomography</i> (tomodensitométrie à faible dose)
LSS	<i>Life Span Study</i> (études épidémiologiques portant sur les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki)
NAPC	Non à petites cellules (type de cancer du poumon)
NRC	<i>National Research Council of the USA</i>
PDL	Produit Dose.Longueur
RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (essai contrôlé randomisé)
REIC	<i>Risk of Exposure-Induced Cancer</i> (risque de cancer radio-induit)
RI	Rayonnement ionisant
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RR	Ratio de risque
SpF	Santé publique France (Agence Nationale de Santé Publique)
TDM	Tomodensitométrie (en France, couramment appelé « scanner »)
TDMfd	Tomodensitométrie à rayons X à faible dose

RÉFÉRENCES

- [1] 1. Panorama des cancers en France - édition 2024 - Ref : PANOKFR2024. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2024>.
- [2] 2. Defossez, G. *et al.* *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 - Tumeurs solides.* (Santé publique France, Saint-Maurice (FRANCE), 2019).
- [3] 3. Cao, B. *et al.* Cancers attributable to tobacco smoking in France in 2015. *Eur. J. Public Health* **28**, 707–712 (2018).
- [4] 4. Delafosse, P. *et al.* *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Poumon.* (INCa, Boulogne-Billancourt (FRANCE), 2020).
- [5] 5. EUnethTA OTCA28 Authoring Team. *Lung Cancer Screening in Risk Groups.* 252 <https://www.eunetha.eu/otca28/> (2020).
- [6] 6. Passiglia, F. *et al.* Benefits and Harms of Lung Cancer Screening by Chest Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Oncol.* (2021) doi:10.1200/JCO.20.02574.
- [7] 7. Edwards, D. M. *et al.* Impact of lung cancer screening on stage migration and mortality among the national Veterans Health Administration population with lung cancer. *Cancer* **130**, 2910–2917 (2024).
- [8] 8. Dépistage du cancer bronchopulmonaire par scanner thoracique faible dose sans injection : actualisation de l'avis de 2016. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310940/fr/depistage-du-cancer-bronchopulmonaire-par-scanner-thoracique-faible-dose-sans-injection-actualisation-de-l-avis-de-2016.
- [9] 9. Cahoon, E. K. *et al.* Lung, Laryngeal and Other Respiratory Cancer Incidence among Japanese Atomic Bomb Survivors: An Updated Analysis from 1958 through 2009. *Radiat. Res.* **187**, 538–548 (2017).
- [10] 10. Zablotska, L. B. *et al.* The Epidemiology of Lung Cancer Following Radiation Exposure. *Int. J. Radiat. Biol.* **99**, 569–580 (2023).
- [11] 11. Richardson, D. B. *et al.* Mortality among uranium miners in North America and Europe: the Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA). *Int. J. Epidemiol.* **50**, 633–643 (2021).
- [12] 12. Howe, G. R. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. *Radiat. Res.* **142**, 295–304 (1995).
- [13] 13. Boice, J. D. *et al.* Sex-specific lung cancer risk among radiation workers in the million-person study and patients TB-Fluoroscopy. *Int. J. Radiat. Biol.* **98**, 769–780 (2022).

- [14] 14. Henson, K. E., McGale, P., Taylor, C. & Darby, S. C. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br. J. Cancer* **108**, 179–182 (2013).
- [15] 15. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. (National Academies Press, Washington, D.C., 2006). doi:10.17226/11340.
- [16] 16. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann. ICRP* **37**, 1–332 (2007).
- [17] 17. Reindl, J. *et al.* Molecular Radiation Biology. in *Radiobiology Textbook* (ed. Baatout, S.) 83–189 (Springer International Publishing, Cham, 2023). doi:10.1007/978-3-031-18810-7_3.
- [18] 18. Baeyens, A. *et al.* Basic Concepts of Radiation Biology. in *Radiobiology Textbook* (ed. Baatout, S.) 25–81 (Springer International Publishing, Cham, 2023). doi:10.1007/978-3-031-18810-7_2.
- [19] 19. Fearon, E. R. & Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **61**, 759–767 (1990).
- [20] 20. Rage, E. *et al.* PUMA – pooled uranium miners analysis: cohort profile. *Occup. Environ. Med.* **77**, 194–200 (2020).
- [21] 21. Richardson, D. B. *et al.* Site-specific Solid Cancer Mortality After Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). *Epidemiology* **29**, 31 (2018).
- [22] 22. Laurier, D. *et al.* The International Nuclear Workers Study (Inworks): A Collaborative Epidemiological Study to Improve Knowledge About Health Effects of Protracted Low-Dose Exposure. *Radiat. Prot. Dosimetry* **173**, 21–25 (2017).
- [23] 23. Kamiya, K. *et al.* Long-term effects of radiation exposure on health. *The Lancet* **386**, 469–478 (2015).
- [24] 24. Little, M. P. *et al.* Lifetime Mortality Risk from Cancer and Circulatory Disease Predicted from the Japanese Atomic Bomb Survivor Life Span Study Data Taking Account of Dose Measurement Error. *Radiat. Res.* **194**, 259–276 (2020).
- [25] 25. MotherSill, C. & Seymour, C. Changing paradigms in radiobiology. *Mutat. Res. Mutat. Res.* **750**, 85–95 (2012).
- [26] 26. Rage, E. *et al.* Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946–2007). *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **88**, 717–730 (2015).
- [27] 27. Bosch de Basea Gomez, M. *et al.* Risk of hematological malignancies from CT radiation exposure in children, adolescents and young adults. *Nat. Med.* **29**, 3111–3119 (2023).
- [28] 28. Radiation Detriment Calculation Methodology. ICRP Publication 152. *Ann. ICRP* **51**, 9–103 (2022).

- [29] 29. Nekolla, E. A., Brix, G. & Griebel, J. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: Radiation Risk and Benefit–Risk Assessment for Different Screening Scenarios. *Diagnostics* **12**, 364 (2022).
- [30] 30. Marant-Micallef, C. *et al.* The risk of cancer attributable to diagnostic medical radiation: Estimation for France in 2015. *Int. J. Cancer* **144**, 2954–2963 (2019).
- [31] 31. Vaeth, M. & Pierce, D. A. Calculating excess lifetime risk in relative risk models. *Environ. Health Perspect.* **87**, 83–94 (1990).
- [32] 32. World Health Organization. *Health Risk Assessment from the Nuclear Accident after the 2011 Great East Japan Earthquake and Tsunami, Based on a Preliminary Dose Estimation.* (WHO Library).
- [33] 33. Appel à candidatures 2024 Dépistage des cancers du poumon - Programme pilote - Appels à projets - en cours professionnels. <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/DEPKPOUMON24>.
- [34] 34. Thun, M. J. *et al.* 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* **368**, 351–364 (2013).
- [35] 35. Reitsma, M. *et al.* Reexamining Rates of Decline in Lung Cancer Risk after Smoking Cessation. A Meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **17**, 1126–1132 (2020).
- [36] 36. Weber, M. F. *et al.* Cancer incidence and cancer death in relation to tobacco smoking in a population-based Australian cohort study. *Int. J. Cancer* **149**, 1076–1088 (2021).
- [37] 37. Pasquereau, A. *et al.* Prévalence nationale et régionale du tabagisme en France en 2021 parmi les 18-75 ans, d'après le Baromètre de Santé publique France. *Bull. Épidémiologique Hebd.* **2022**, 470–480 (2022).
- [38] 38. Lee, C., Kim, K. P., Bolch, W. E., Moroz, B. E. & Folio, L. NCICT: a computational solution to estimate organ doses for pediatric and adult patients undergoing CT scans. *J. Radiol. Prot. Off. J. Soc. Radiol. Prot.* **35**, 891–909 (2015).
- [39] 39. Lee, C., Yeom, Y. S. & Folio, L. CT organ dose calculator size adaptive for pediatric and adult patients. *Biomed. Phys. Eng. Express* **8**, (2022).
- [40] 40. Nousbaum, J.-B. *et al.* *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Estomac.* (INCa, Boulogne-Billancourt (FRANCE), 2020).
- [41] 41. Bouvier, V. *et al.* *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Foie.* (INCa, Boulogne-Billancourt (FRANCE), 2020).
- [42] 42. Molinié, F. *et al.* *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Sein.* (INCa, Boulogne-Billancourt (FRANCE), 2020).

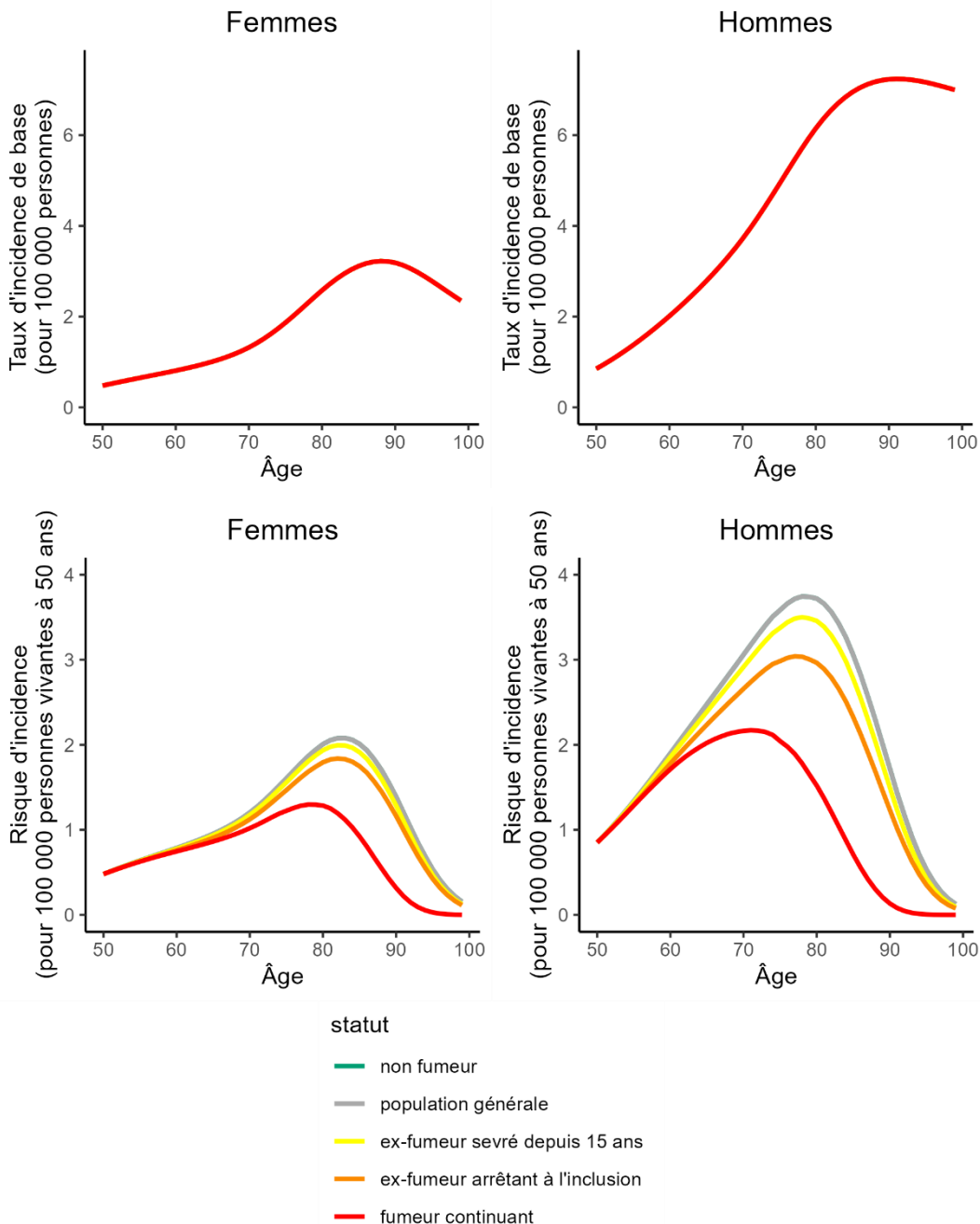
- [43] 43. Colonna, M. *et al.* *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Thyroïde.* (INCa, Boulogne-Billancourt (FRANCE), 2020).
- [44] 44. Coureau, G. *et al.* *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Synthèse des résultats : tumeurs solides et hémopathies malignes.* (INCa, Boulogne-Billancourt (FRANCE), 2020).
- [45] 45. Bonney, A. *et al.* Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2022) doi:10.1002/14651858.CD013829.pub2.
- [46] 46. Marshall, H. M., Bowman, R. V., Yang, I. A., Fong, K. M. & Berg, C. D. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. *J. Thorac. Dis.* **5**, S524–S539 (2013).
- [47] 47. Leleu, O. *et al.* Lung cancer screening by low-dose CT scan in France: final results of the DEP KP80 study after three rounds. *eBioMedicine* **109**, (2024).
- [48] 48. Hunger, T., Wanka-Pail, E., Brix, G. & Griebel, J. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT in Smokers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagn. Basel Switz.* **11**, 1040 (2021).
- [49] 49. O'Dowd, E. L. *et al.* ERS/ESTS/ESTRO/ESR/ESTI/EFOMP statement on management of incidental findings from low dose CT screening for lung cancer. *Eur. Respir. J.* **62**, 2300533 (2023).
- [50] 50. Feng, X. *et al.* Eligibility criteria for lung cancer screening in France: a modelling study. *Lancet Reg. Health – Eur.* **51**, (2025).

ANNEXES

ANNEXE 1. Taux et risque d'incidence de base pour différents cancers	56
1.1. Cancer de l'estomac	56
1.2. Cancer du foie	57
1.3. Leucémies (hors leucémies lymphoïdes chroniques).....	58
1.4. Cancer du sein	59
1.5. Cancer de la thyroïde	60
Annexe 2. Raffinement des calculs	61
Annexe 3. Analyses de sensibilité	62
Annexe 4. Monté-Carlo	70

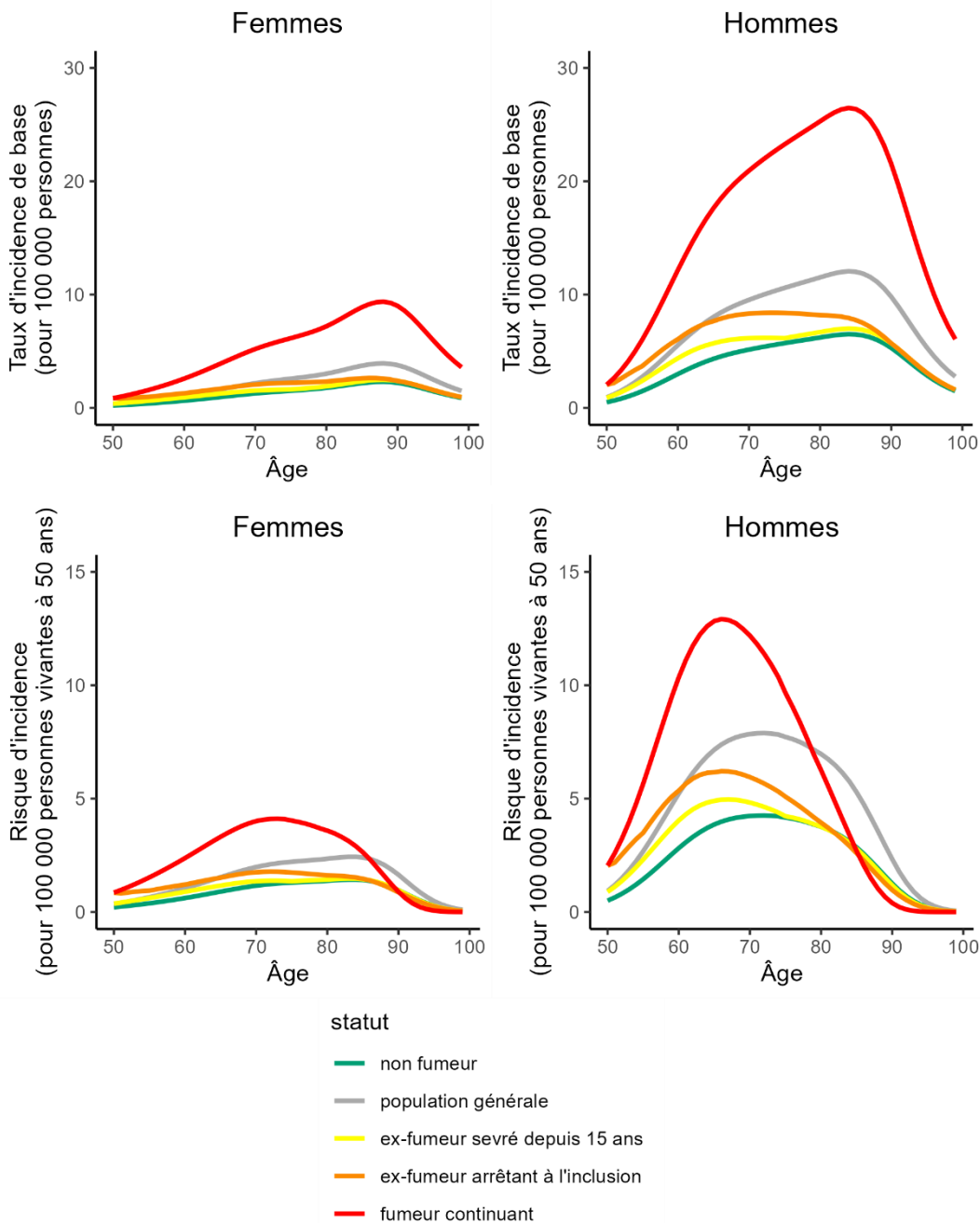
ANNEXE 1. TAUX ET RISQUE D'INCIDENCE DE BASE POUR DIFFERENTS CANCERS

1.1. CANCER DE L'ESTOMAC



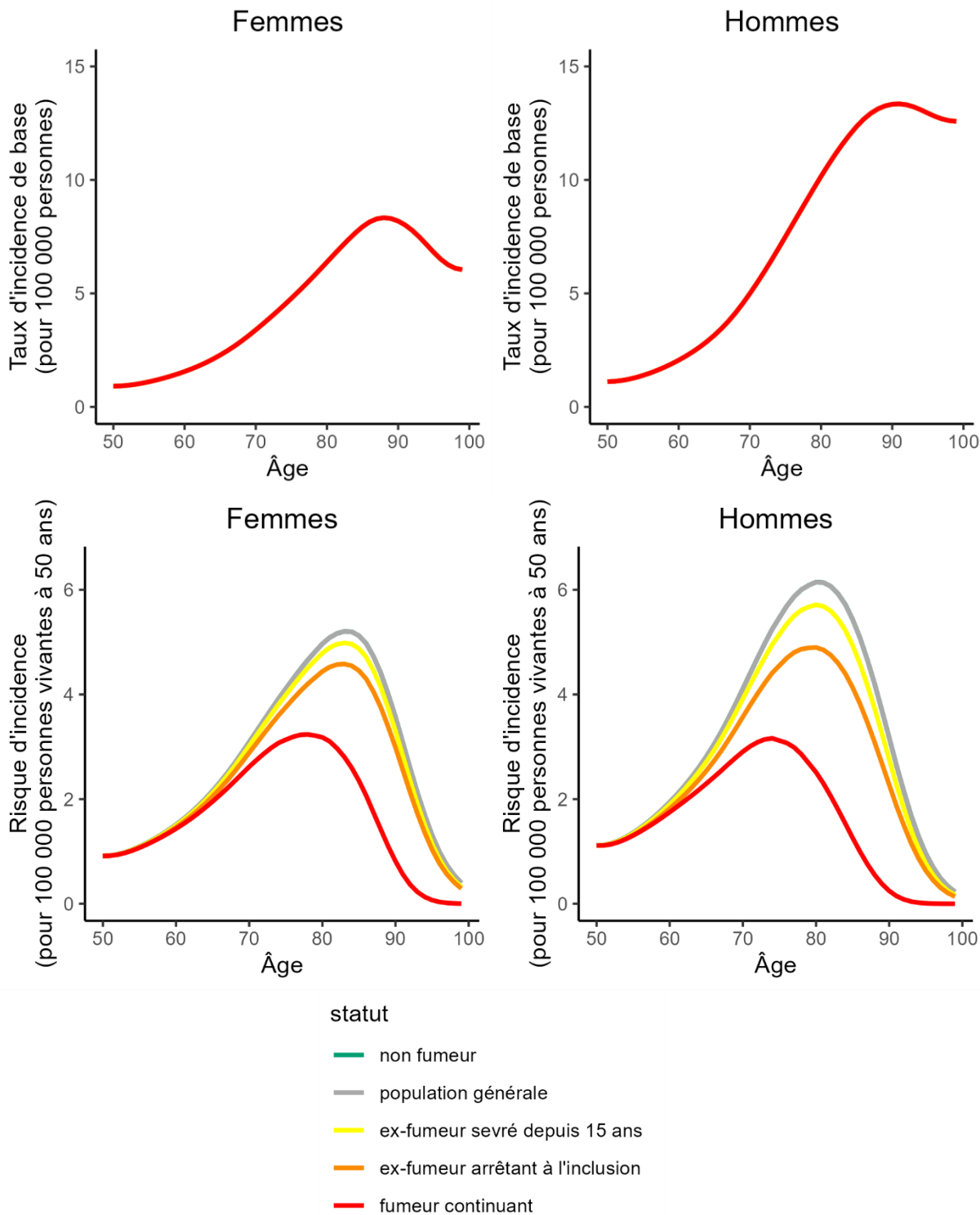
Taux d'incidence de base (haut) et risque d'incidence de base (bas) de cancers de l'estomac parmi 100 000 personnes incluses à 50 ans dans le programme de dépistage, en fonction de leur consommation tabagique.

1.2. CANCER DU FOIE



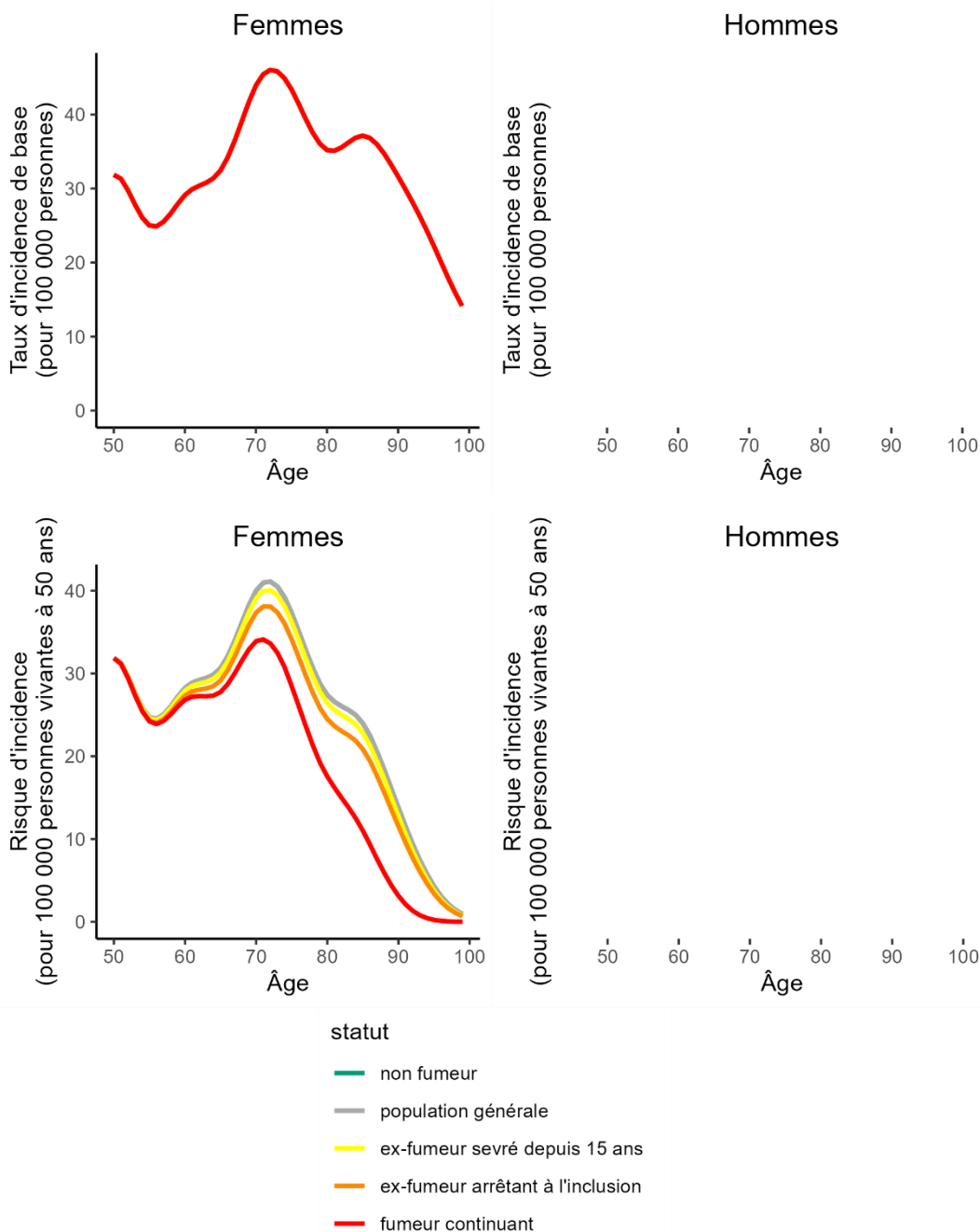
Taux d'incidence de base (haut) et risque d'incidence de base (bas) de cancers du foie parmi 100 000 personnes incluses à 50 ans dans le programme de dépistage, en fonction de leur consommation tabagique.

1.3. LEUCEMIES (HORS LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES)



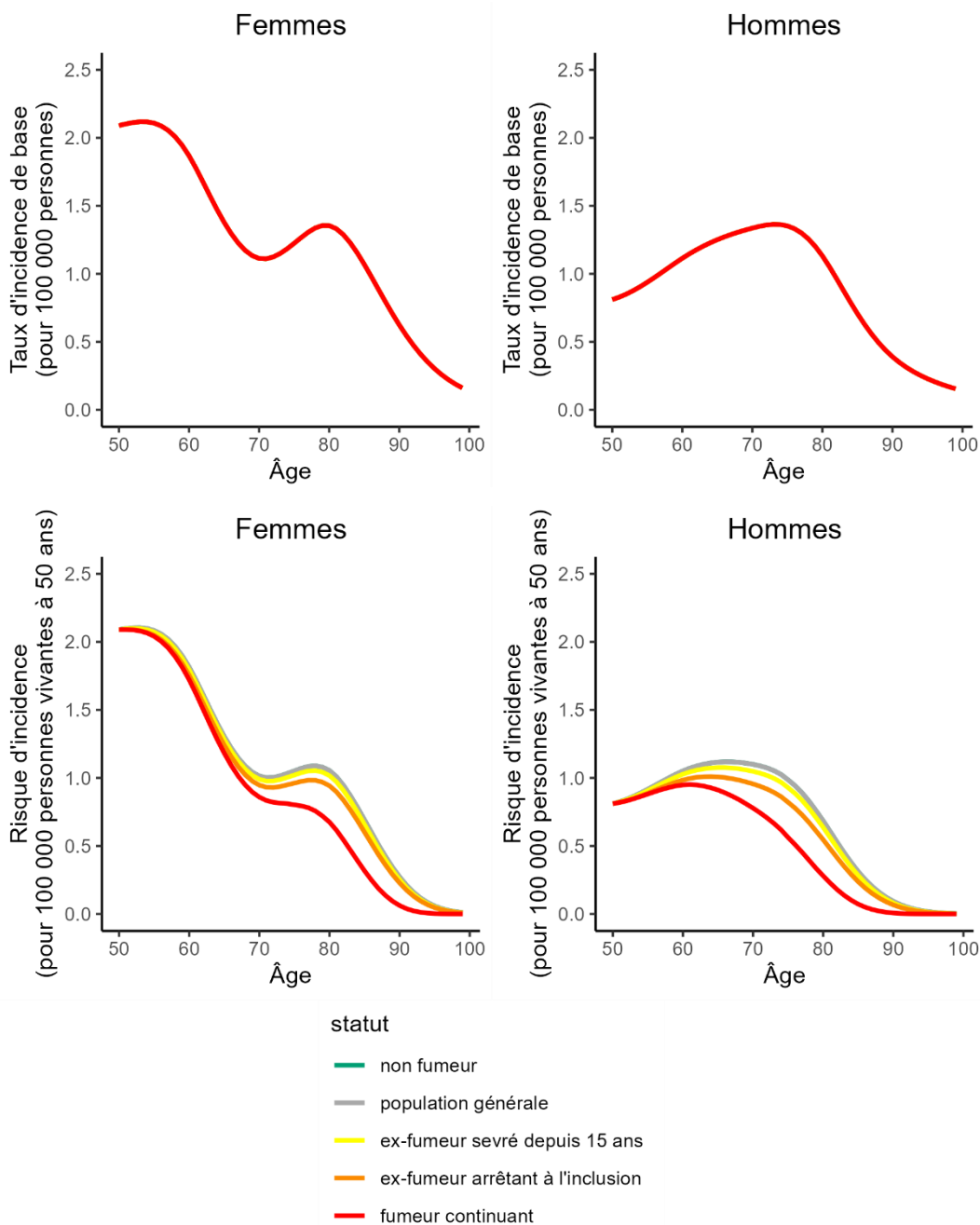
Taux d'incidence de base (haut) et risque d'incidence de base (bas) des leucémies (hors leucémies lymphoïdes chroniques) parmi 100 000 personnes incluses à 50 ans dans le programme de dépistage, en fonction de leur consommation tabagique.

1.4. CANCER DU SEIN



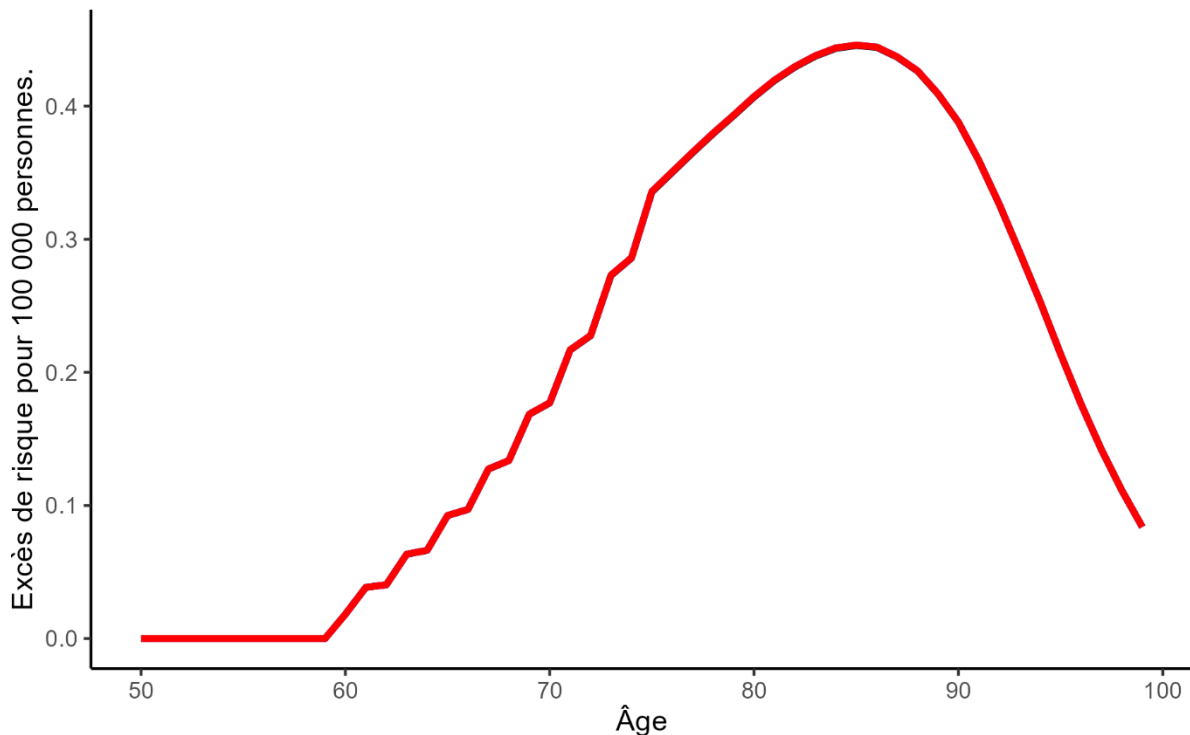
Taux d'incidence de base (haut) et risque d'incidence de base (bas) de cancers du sein parmi 100 000 personnes incluses à 50 ans dans le programme de dépistage, en fonction de leur consommation tabagique.

1.5. CANCER DE LA THYROÏDE



Taux d'incidence de base (haut) et risque d'incidence de base (bas) base de cancers de la thyroïde parmi 100 000 personnes incluses à 50 ans dans le programme de dépistage, en fonction de leur consommation tabagique.

ANNEXE 2. RAFFINEMENT DES CALCULS



Taux d'incidence annuel excédentaire pondéré selon trois méthodes de calculs

La figure ci-dessus présente le taux d'incidence annuel excédentaire de cancer du poumon chez les femmes du groupe « arrétant » selon le modèle *NRC 2006*, modélisé selon trois différents niveaux de raffinement. En noir (derrière la courbe rouge, difficilement distinguable de celle-ci), sans prise en compte ni de l'évolution du taux d'incidence de base des cancers, ni de l'impact des cancers radio-induits sur la mortalité de la population dépistée. Ce cas le plus simple aboutit à un *LAR* de 23,8329 cancers radio-induits pour 100 000 personnes intégrant le programme de dépistage à 50 ans. En bleu (indiscernable du rouge), en prenant en compte uniquement l'évolution du taux d'incidence de base. Ce calcul aboutit à 23,8706 cancers radio-induits, soit une augmentation de +0,1584%, comparé au modèle le plus simple. En rouge, en prenant en compte les deux aspects conjointement. Ce calcul aboutit à 23,8705 cancers radio-induits, soit une augmentation de +0,1580%, comparé au modèle le plus simple.

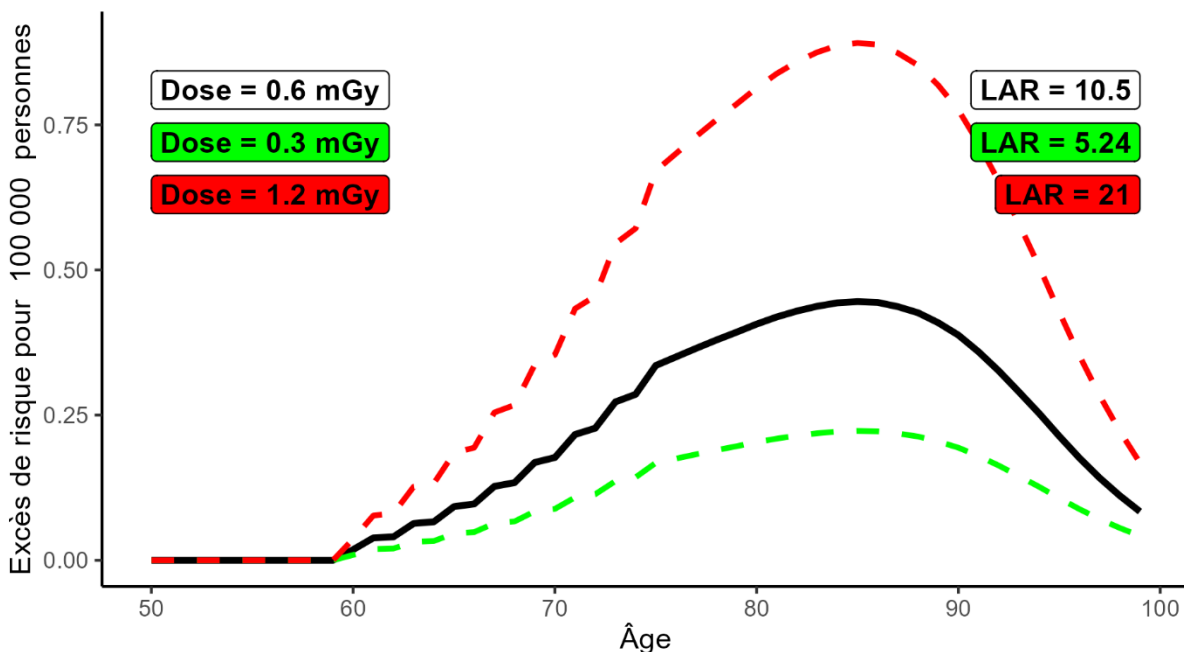
Il est décidé, sur la base de ce résultat, de considérer le modèle le plus simple, afin d'alléger la modélisation et de gagner en temps de calcul.

ANNEXE 3. ANALYSES DE SENSIBILITE

Les analyses présentées dans cette annexe reprennent, à titre d'illustration, l'exemple de 100 000 femmes du groupe « arrêtant », avec un excès de risque estimé selon le modèle *NRC 2006*.

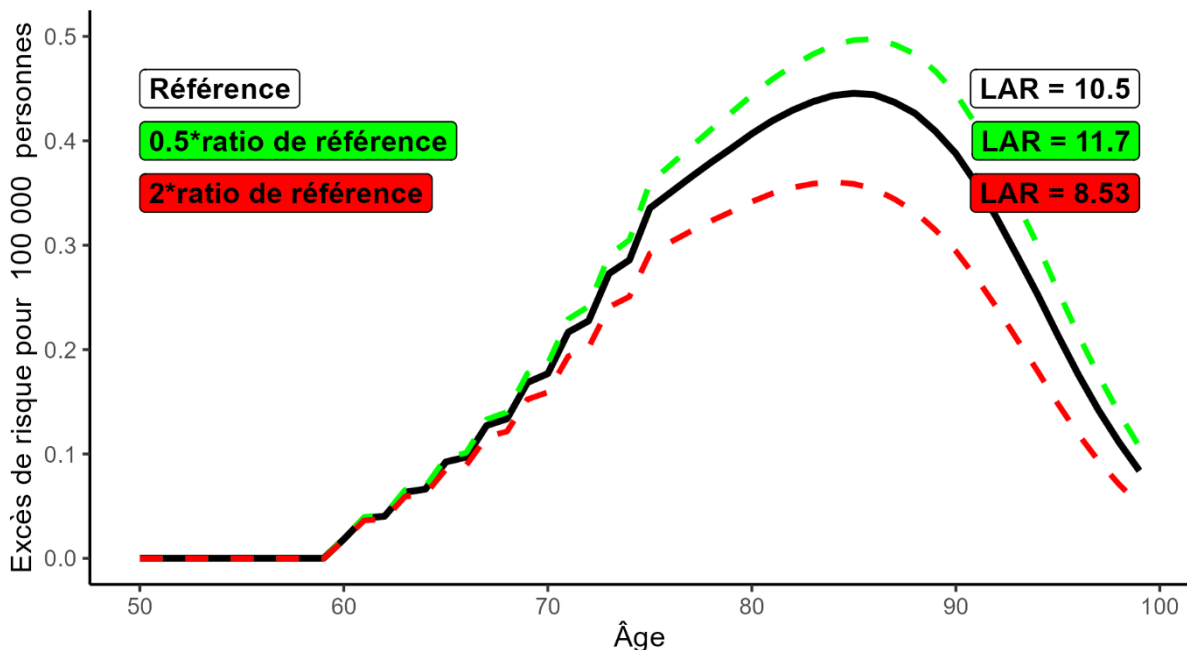
Il est important d'analyser la sensibilité du modèle aux différentes approximations faites. Pour cela, deux valeurs alternatives sont proposées pour chaque paramètre estimé : le double, et la moitié de la valeur estimée. Dans le cas de la pondération *ERR/EAR*, les valeurs limites de 0 et 1 sont examinées, correspondant respectivement à la prise en compte uniquement de l'*ERR* ou de l'*EAR*.

Les figures ci-dessous décrivent, pour chaque paramètre estimé, l'impact de son doublement (ou de sa division par deux) sur l'excès de risque pondéré calculé. On note que tout changement dans l'estimation de la dose reçue impacte l'excès de risque dans les mêmes proportions, ce qui est parfaitement attendu du fait de la linéarité de la relation dose-risque (voir équations données plus haut). Pour les autres paramètres, l'impact peut être plus subtil.

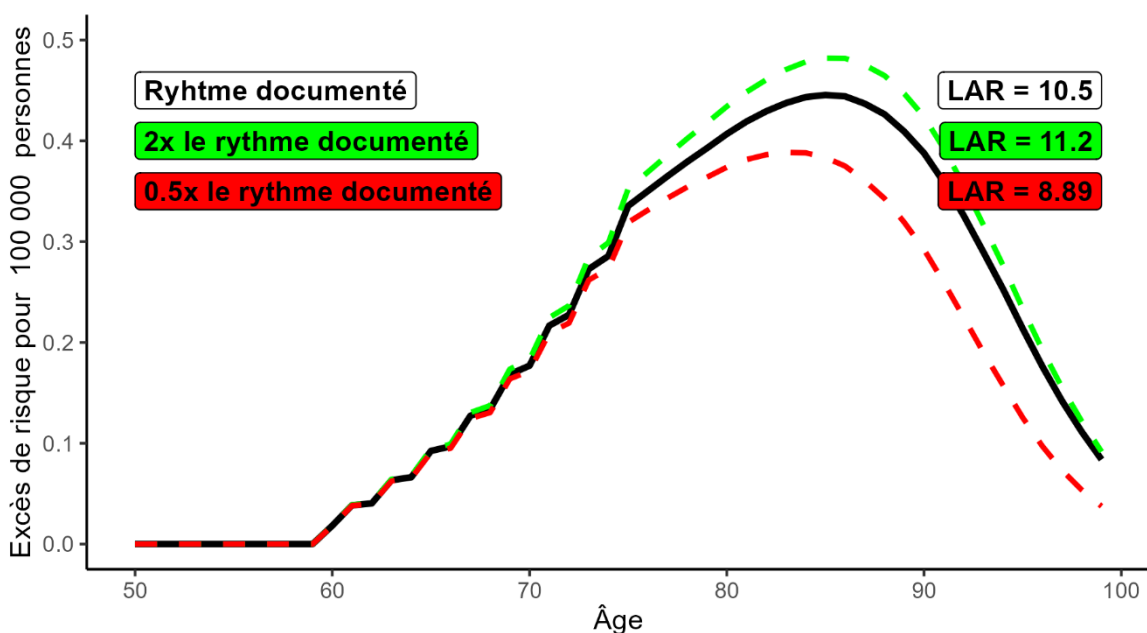


Excès de risque pondéré annuel lors du dépistage. Illustration du résultat dans le cas de 100 000 femmes mettant un terme à leur consommation tabagique au moment de leur inclusion à 50 ans dans le programme de dépistage, selon le modèle de risque BEIR VII. En rouge et vert : sensibilité de l'analyse à une division par deux (multiplication par 2, respectivement) de la dose absorbée.

Premièrement, l'impact sur le *LAR* du ratio des taux de mortalité entre fumeurs et population n'ayant jamais fumé, ainsi que la vitesse de décroissance de celui-ci après arrêt de la consommation tabagique s'observe surtout pour les âges les plus élevés, où le taux de mortalité toutes causes augmente. Multiplier par 2 le ratio des taux de mortalité (fumeur/non-fumeur) ou diviser par 2 sa vitesse de diminution peut ainsi faire chuter le nombre de cancers radio-induits attendus à 8,53 ou 8,89, respectivement, traduisant le fait qu'un certain nombre de cancers radio-induits n'ont pas pu se manifester (le décès de la personne survenant avant). Au contraire, diviser par 2 le ratio des taux de mortalité (ou multiplier par 2 sa vitesse de diminution après sevrage) permet la réalisation d'un plus grand nombre de cancers radio-induits : 11,7 ou 11,2, respectivement.

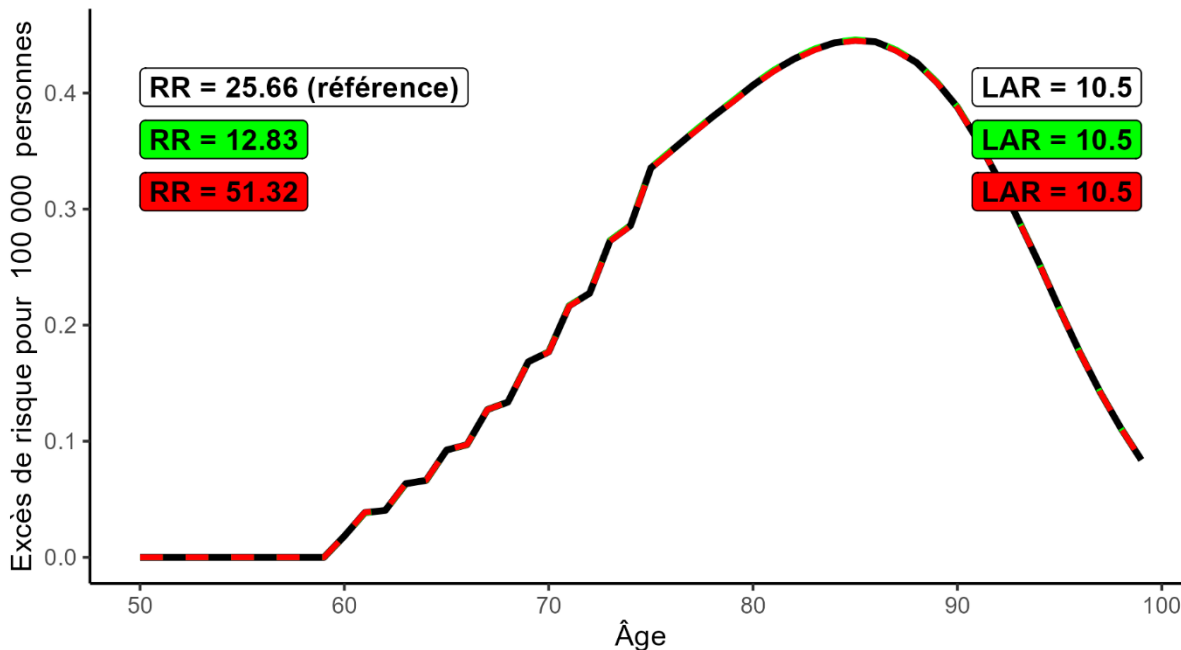


Sensibilité du modèle de risque au ratio des taux de mortalité

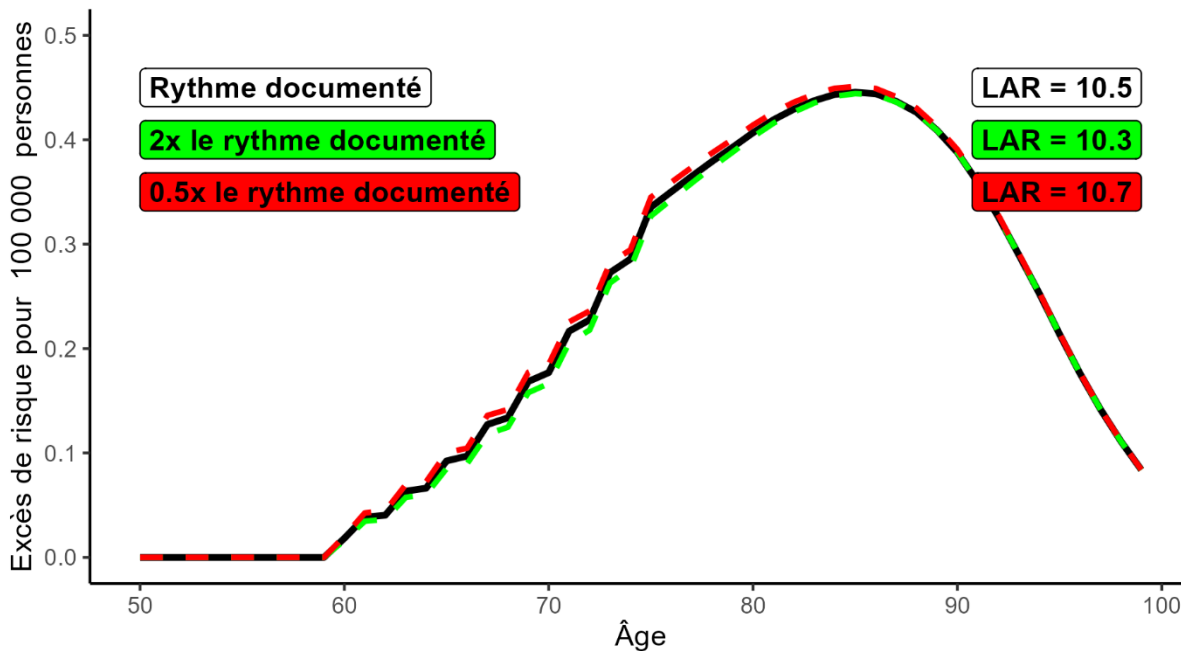


Sensibilité du modèle de risque à la vitesse de la décroissance du ratio des taux de mortalité

Ensuite, concernant le ratio des taux d'incidence entre population fumeuse et population n'ayant jamais fumé, de même que pour la vitesse de sa diminution après sevrage tabagique, il semble que leurs impacts soient relativement faibles. De fait, l'ERR calculé est bien inférieur à l'EAR, et seul 30% de l'ERR est considéré dans la pondération retenue pour le poumon. Ainsi, une forte incertitude sur le taux d'incidence de base de la population éligible ne se fait que faiblement sentir sur le modèle final.

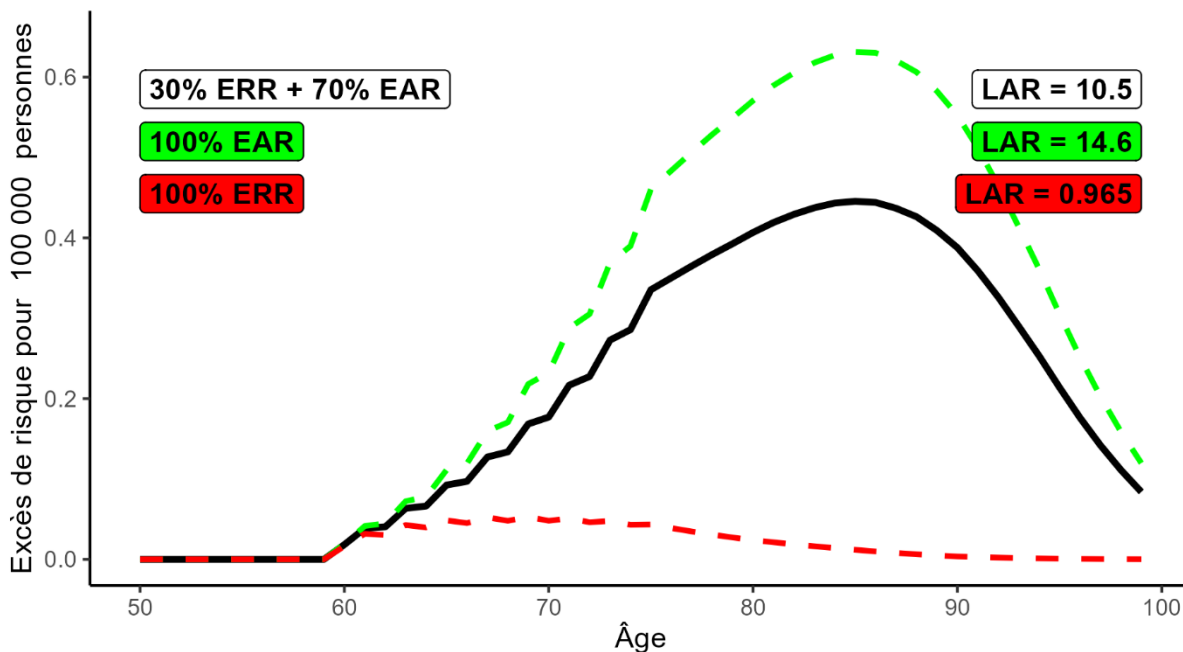


Sensibilité du modèle de risque au ratio des taux d'incidence de base



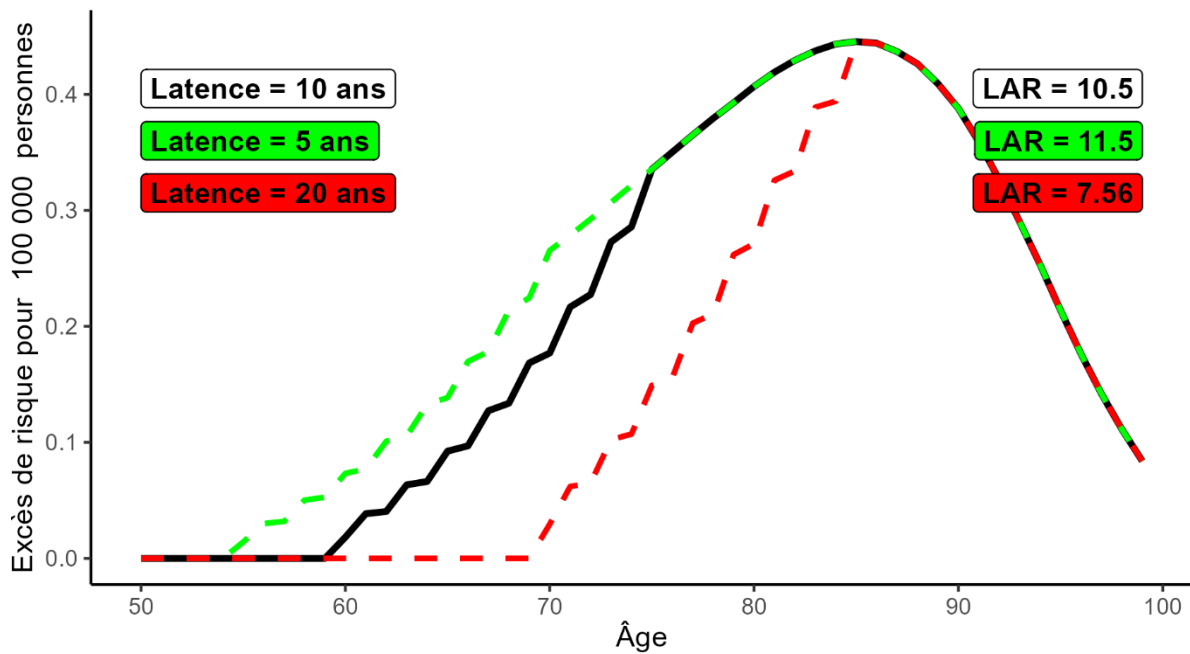
Sensibilité du modèle de risque au délai avant retour à la normale du ratio des taux d'incidence de base

Troisièmement, le facteur de pondération ERR/EAR peut être une source importante d'incertitude : les excès de risques calculés en absolu et en relatif sont d'ordres de grandeur très différents. De plus, au-delà de l'impact sur l'excès de risque cumulé (LAR), il faut noter qu'il y a également un impact de ce facteur sur la distribution dans le temps de celui-ci. En effet, favoriser l'excès de risque relatif accélérera l'atteinte du pic d'excès de risque pondéré, quand favoriser l'excès de risque absolu la retardera.



Sensibilité du modèle de risque à la pondération $ERR-EAR$

Enfin, une latence exposition-cancer élevée vient largement diminuer le *LAR*, en réduisant fortement les risques de cancers radio-induits par des expositions survenant tard dans la vie de la personne. Cependant, il convient de rappeler que les doublements/divisions de valeurs opérées ici n'ont pas d'autre vocation que d'explorer la sensibilité du modèle employé aux différents paramètres nécessaires au calcul. En l'occurrence, l'hypothèse d'une latence exposition-cancer de 20 ans est peu réaliste.



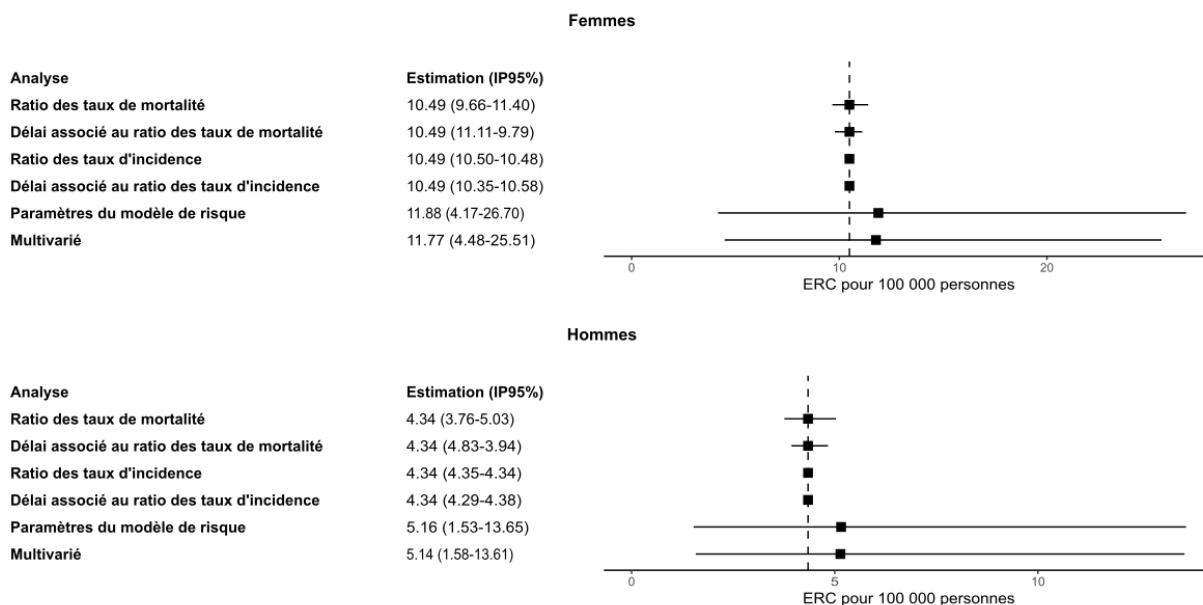
Sensibilité du modèle de risque à la latence exposition-cancer

Les *LAR* correspondant aux analyses présentées plus haut sont résumés dans la table ci-après, qui indique également le ratio entre les *LAR* selon les hypothèses formulées. Le résultat de l'analyse de sensibilité limitée aux femmes du groupe « arrêtant » est présenté plus bas dans la figure **Analyse en sensibilité**. Dans cet exemple, on note que l'incertitude autour de l'excès de risque cumulé est principalement portée par les paramètres du modèle de risque lui-même, avant les ratios de taux de mortalité ou d'incidence de base. Constaté en analyse de sensibilité que ces paramètres constituent la principale source d'incertitude n'est pas surprenant, sachant que le comité *BEIR* lui-même note que la valeur de ces paramètres est associée à un large intervalle de confiance :¹⁵

« The committee emphasizes that there is considerable uncertainty in models for site-specific cancers. Statistical uncertainty in the estimates of the main effect parameter β is often large.

Paramètre Hypothèse	Valeur			LAR ^a (ratio LAR _{Hypothèse} /LAR _{Référence})		
	Référence	Basse ^b	Haute ^b	Référence	Basse	Haute
Dose (mGy)	1	0,5	2		5,24 (0,50)	20,98 (2,00)
Ratio mortalité	2,76	1,38	5,52		11,66 (1,11)	8,53 (0,81)
Latence mortalité	1	0,5	2		11,22 (1,07)	8,89 (0,85)
Ratio incidence	25,66	12,83	51,32	10,49 (---)	10,50 (1,00)	10,48 (1,00)
Latence incidence	1	0,5	2		10,32 (0,98)	10,70 (1,02)
Pondération	30%ERR	100% EAR	100% ERR		14,57 (1,39)	0,96 (0,09)
Latence expo-cancer	10	5	20		11,52 (1,09)	7,56 (0,72)

Sensibilité du modèle de risque à différents paramètres. Impact des hypothèses faites sur les valeurs de différents paramètres sur l'excès de risque cumulé calculé chez les femmes arrêtant de fumer à l'entrée dans le programme de dépistage, selon le modèle NRC 2006. a : Excès de Risque Cumulé vie entière pour 100 000 personnes. b : correspond à la moitié (ou le double) de la valeur de référence (à l'exception du facteur de pondération EAR-ERR).



Analyse en sensibilité. Excès de risque cumulés selon modèle BEIR VII, pour 100 000 personnes du groupe « arrêtant ».

Femmes

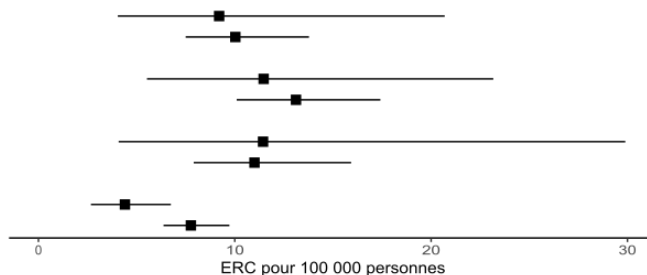
Analyse	Estimation (IP95%)

Hypothèses de base	
BEIR VII	9,2 (4,4-20,7)
CIPR 2022	10,0 (7,5-13,8)

Latence exposition-cancer à 5 ans	
BEIR VII	11,5 (5,5-23,2)
CIPR 2022	13,1 (10,1-17,4)

Pondération à 100% EAR	
BEIR VII	11,4 (4,1-29,9)
CIPR 2022	11,0 (7,9-15,9)

Pondération à 100% ERR	
BEIR VII	4,4 (2,7-6,7)
CIPR 2022	7,8 (6,4-9,7)



Hommes

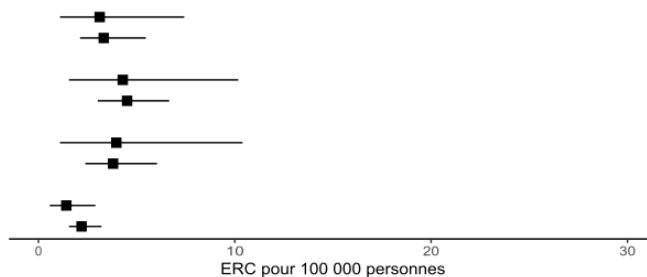
Analyse	Estimation (IP95%)

Hypothèses de base	
BEIR VII	3,1 (1,1-7,4)
CIPR 2022	3,3 (2,1-5,5)

Latence exposition-cancer à 5 ans	
BEIR VII	4,3 (1,6-10,2)
CIPR 2022	4,5 (3,0-6,7)

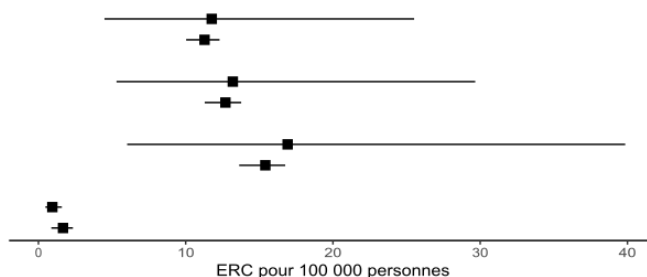
Pondération à 100% EAR	
BEIR VII	4,0 (1,1-10,4)
CIPR 2022	3,8 (2,4-6,0)

Pondération à 100% ERR	
BEIR VII	1,4 (0,6-2,9)
CIPR 2022	2,2 (1,6-3,2)



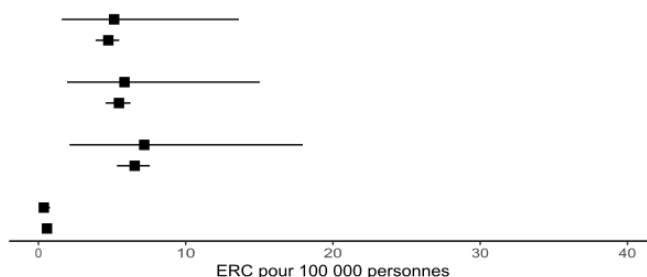
Femmes

Analyse	Estimation (IP95%)
Hypothèses de base	
BEIR VII	11,8 (4,5-25,5)
CIPR 2022	11,3 (10,0-12,3)
Latence exposition-cancer à 5 ans	
BEIR VII	13,2 (5,3-29,7)
CIPR 2022	12,7 (11,3-13,8)
Pondération à 100% EAR	
BEIR VII	16,9 (6,0-39,9)
CIPR 2022	15,4 (13,6-16,8)
Pondération à 100% ERR	
BEIR VII	0,9 (0,5-1,6)
CIPR 2022	1,7 (8,7-2,3)



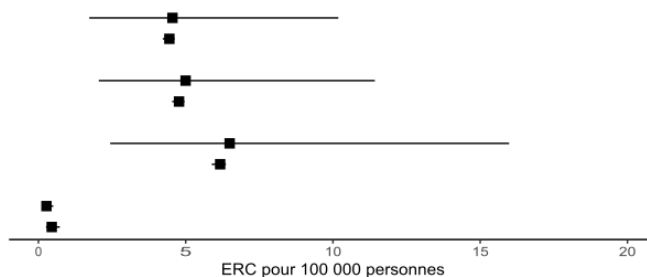
Hommes

Analyse	Estimation (IP95%)
Hypothèses de base	
BEIR VII	5,1 (1,6-13,6)
CIPR 2022	4,7 (3,9-5,5)
Latence exposition-cancer à 5 ans	
BEIR VII	5,8 (1,9-15,0)
CIPR 2022	5,5 (4,6-6,3)
Pondération à 100% EAR	
BEIR VII	7,2 (2,1-18,0)
CIPR 2022	6,6 (5,3-7,6)
Pondération à 100% ERR	
BEIR VII	0,4 (0,1-0,8)
CIPR 2022	0,6 (0,3-0,8)



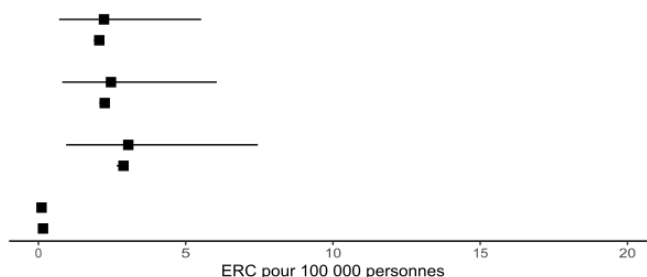
Femmes

Analyse	Estimation (IP95%)
Hypothèses de base	
BEIR VII	4,6 (1,7-10,2)
CIPR 2022	4,4 (4,2-4,6)
Latence exposition-cancer à 5 ans	
BEIR VII	5,0 (2,0-11,4)
CIPR 2022	4,8 (4,5-5,0)
Pondération à 100% EAR	
BEIR VII	6,5 (2,4-16,0)
CIPR 2022	6,2 (5,9-6,4)
Pondération à 100% ERR	
BEIR VII	0,3 (0,1-0,5)
CIPR 2022	0,5 (0,3-0,7)

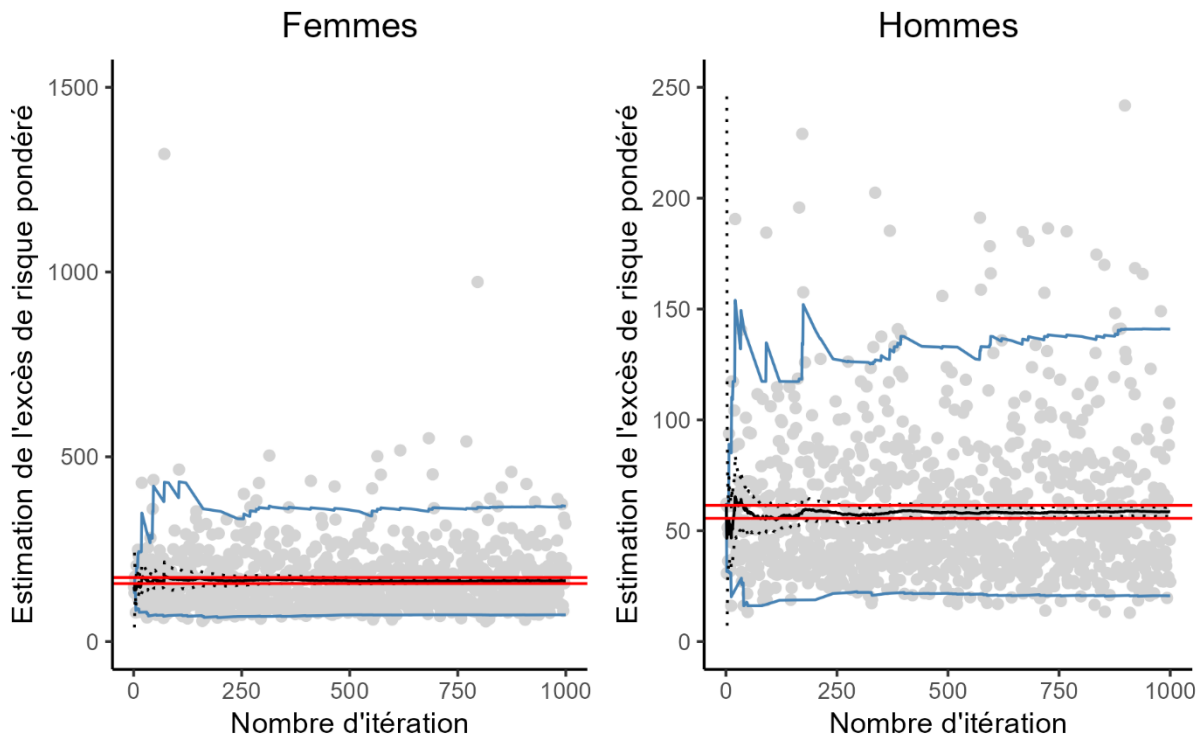


Hommes

Analyse	Estimation (IP95%)
Hypothèses de base	
BEIR VII	2,2 (0,7-5,6)
CIPR 2022	2,1 (1,9-2,2)
Latence exposition-cancer à 5 ans	
BEIR VII	2,5 (0,8-6,1)
CIPR 2022	2,3 (2,1-2,4)
Pondération à 100% EAR	
BEIR VII	3,1 (0,9-7,5)
CIPR 2022	2,9 (2,7-3,1)
Pondération à 100% ERR	
BEIR VII	0,1 (0,0-0,2)
CIPR 2022	0,2 (0,1-0,3)



ANNEXE 4. MONTE-CARLO



La figure ci-dessus présente l'excès de risque cumulé à chaque itération (gris), l'estimation du *LAR* moyen (noir), les bornes de l'intervalle d'incertitude à 95% ($I_{95\%}$) du *LAR* (bleu), ainsi que l' $IC_{95\%}$ associé à l'estimation de la moyenne du *LAR* (pointillés).^a On observe que plusieurs centaines d'itérations sont nécessaires pour que l' $IC_{95\%}$ de l'estimation du *LAR* moyen se stabilise. À titre indicatif, les bornes rouges représentées sur le graphique correspondent à l'estimation du *LAR* moyen $\pm 5\%$. Il est ainsi décidé de réaliser 1000 itérations dans les analyses.

^a Il est important ici de distinguer l' $IP_{95\%}$ de l' $IC_{95\%}$ associé à l'estimation du *LAR* par itérations multiples. En effet, l' $IP_{95\%}$ est l'intervalle contenant 95% des prédictions obtenues pour le *LAR*, et correspond donc à un intervalle des possibles raisonnables. L' $IC_{95\%}$ quantifie la précision avec laquelle est estimé le *LAR* moyen, et correspond donc à la confiance avec laquelle peut être affirmée que telle est la valeur moyenne du *LAR*.



Adresse du siège social :
15 rue Louis Lejeune - 92120 Montrouge

Adresse postale :
BP 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses cedex

Courriel : asnr-courrier@asnr.fr

TÉLÉPHONE
+33 (0)1 58 35 88 88

SITE INTERNET
www.asnr.fr