



HAL
open science

Étude NpUBD : détection des nodules pulmonaires, comparaison d'une acquisition scanner ultra-basse dose (à une irradiation proche de la radiographie thoracique face et profil) versus basse dose

Marie Ludwig

► To cite this version:

Marie Ludwig. Étude NpUBD : détection des nodules pulmonaires, comparaison d'une acquisition scanner ultra-basse dose (à une irradiation proche de la radiographie thoracique face et profil) versus basse dose. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02421778

HAL Id: dumas-02421778

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02421778>

Submitted on 20 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2018

**ÉTUDE NPUBD : DÉTECTION DES NODULES PULMONAIRES,
COMPARAISON D'UNE ACQUISITION SCANNER ULTRA-BASSE
DOSE (À UNE IRRADIATION PROCHE DE LA RADIOGRAPHIE
THORACIQUE FACE ET PROFIL) VERSUS BASSE DOSE**

**THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT**

Marie LUDWIG

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 25/10/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Gilbert FERRETTI, Directeur de thèse

Membres :

M. le Professeur Alexandre MOREAU-GAUDRY

Mme le Docteur Anne Claire TOFFART

M. le Docteur Julien COHEN

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ;
ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAÏNIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

Au Professeur Gilbert Ferretti : Merci de m'avoir confié ce travail, et soutenu tout au long de ce parcours qu'est la recherche prospective. J'espère que ce travail continuera de porter ses fruits. Je vous remercie pour la transmission de votre savoir en imagerie thoracique (sans oublier le chocolat du mercredi après-midi). Soyez assuré de toute mon estime.

Au Professeur Alexandre Moreau-Gaudry : Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre aide dans la méthodologie et le cheminement de l'étude npUBD.

Au Docteur Anne Claire Toffart : Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et d'y apporter votre vision de pneumologue.

Au Docteur Julien Cohen : Merci pour ta présence dans ce jury et toute ton aide pratique et ton soutien moral pour ce travail, mais aussi pour le partage de tes connaissances de la radiologie thoracique et non thoracique, ponctuée de nombreux staffs de qualité (au relai H).

A toutes les personnes qui ont contribué à l'étude npUBD : Alexandre Rey (un grand merci pour ta réactivité et tes requêtes de « quelques minutes » seulement), Pierre Pittet, Emilie Chipon, Maud Medici, Lise Giorgis Allemand, Tarek Ittobane, Dr Adrien Jankowski, Pr Fagret.

Une mention particulière aux lecteurs Julien, Emilie, et Anthony : cette quête de nodules sur plus de 150 000 images fut éprouvante et je vous en suis très reconnaissante.

Aux médecins radiologues du CHU de Grenoble pour leurs enseignements, dans les services de la CURIM (Pr Bricault, Dr Félix, Dr Sengel, Dr Jankowski, Dr Rodière, Dr Thony, Dr Dubois, Dr Ravey), de la CUIP (Dr Durand, Dr Nugues, Dr Bessagnet) et de la CLUNI (Pr Le Bas, Pr Krainik, Dr Grand, Dr Tahon, Dr Boubagra)

A l'équipe médicale et paramédicale de **sénologie** pour l'accueil pour ce dernier semestre : Dr Aurélie Delouche pour ton dynamisme et ton humanité, Dr Bénédicte Guillaume pour ta gentillesse et Dr Emilie Reymond pour ta sérénité et ta patience. Que ces heureux événements juste passés et futurs vous combent.

Aux **manipulateurs et secrétaires** qui ont su rendre cet internat agréable au quotidien.

A l'équipe du service de radiologie d'Annecy pour m'avoir accueilli pendant 6 mois et donné l'envie d'y revenir ! J'espère être à la hauteur de vos attentes.

Aux équipes de radiothérapie d'Annecy, et de l'institut Daniel Hollard pour avoir initié mon sens clinique oncologique.

A l'équipe de la filière de formation francophone de l'Université Jiao tong, au Pr Vincendon et aux médecins de l'hôpital RuiJin, merci pour cette année enrichissante à Shanghai.

Aux anciens vieux internes, assistants ou CCA qui m'ont formé à leurs côtés : Docteurs Marie Michoud, Marie Delgrange-Garelli, Aurore Martino pour leur présence dans mes premiers pas au bip. Docteurs Eldda Banciu, Pierre Durand, Pierre Chapuis, Lionel Varennes, Arnaud Attyé, Olivier Maillot, Anne Vendrell, Julien Ghelfi, Olivier Heck, Nicolas Huet.

A ma promo de la première heure et chefs avant mon heure : Alexis et ses talents de cavalier dans le Vercors, Mathieu pour son euphorie constante et l'animation de l'internat les soirs d'hiver ou d'été, René pour ces heures à discuter des priorités de la vie, en vacation, en DU ou à Annecy.

A ma promo de la deuxième heure, maintenant tous docteurs : Romain sudiste révolutionnaire, guérisseurs des lombalgiques, Lison qui sait boire du champagne en lendemain de garde, toujours avec classe, et Cevdet, la force tranquille. Je vous souhaite le meilleur pour la suite, pour les débuts professionnels dans la cour des grands comme pour les aventures personnelles à venir.

A tous les co-internes que j'ai eu le plaisir de cotoyer : Pierre C, Corentin, Yann, Aliénor, Stéphane, Anthony, Maxime, Nicolas, Pierre P, Cécile, Charlotte, Pauline, Romain, Eve, Thomas, Brice, Elliott, Shirin, Clément et Mariya, gardez le cap et soyez les bienvenus à Annecy comme internes ou co-assistants !

Aux grenoblois : Pauline, Olivier, Hélène, Aurélien, Bleuenn, Tom, merci pour ces 4 belles années à Grenoble, studieuses mais pas que ! Neige, randonnées sauvages en Isère, escalade, apéros, diners, cueillettes forestières, patates... Que de choses ont changé depuis nos premiers diners réchauffés au micro-ondes de l'internat, 3 mariages (bientôt 4), 3 magnifiques petites filles, je suis triste de vous quitter, mais je ne vais pas loin !

à Irina : merci pour ta compagnie au 2 place Vaucanson, gout partagé pour le fromage et la vaisselle animalière, j'espère retourner de temps à autre à Paris ; à Julie, Jeanne et René, Marie F.

Aux gens de la Yaute : Thomas et Marion pour les piques niques au bord du lac et sessions de wake passés et surtout futurs. Charlotte et Romain, à l'heure où l'on lira ces lignes, on pourra vous féliciter.

Quentin et Angélique : maintenant que tout ça est fini, fartez les skis pour cet hiver, préparez les cordes pour l'été prochain (téléchargez iphigénie aussi...).

Aux alsaciens, on n'oublie pas ses racines !

Aux vieux amis, bien avant la médecine : Oriane et tes deux hommes Geoffrey et Alban, Elsa (spéciale dédicace pour avoir relu avec soin cette thèse et enlevé tous les espaces entre \geq et 4mm) et Alban (le grand), Alain et Marion, Benoit et Alex, Aurore pour cette endurance ensemble du collège aux ECN, pour une triathlète comme toi et Jean, c'était pas difficile !

A toute la clique de la vallée de Munster ; à Laure alsaco-savoyo-suisse, toujours motivée ; aux montagnards d'Orbey, qui aiment encore bien venir dans les Alpes.

A ma famille

A mes parents, pour m'avoir soutenue depuis toujours, sans forcée dans mes choix, et accompagné avec amour dans ce parcours.

A Hélène et Mathieu, merci d'être toujours là pour votre petite sœur. Merci pour la correction in English Hélène, and Nico, welcome to the family, you have the best excuse to not read this full manuscript!

A mamie, j'espère que tu es fière de la plus jeune de tes petits enfants. A grand maman, qui nous regarde de là-haut.

A mes parrain, marraine, oncles, tantes. A Céline qui m'a montré la voie de la médecine, à ma filleule Augustine. A Edouard, maintenant tu as un vrai Docteur pour te conseiller.

A ma belle-famille, Pierre et Heidi pour votre confiance et vos encouragements.

A Maxime, qui pour ces études interminables a enduré toutes ces années de distance. Fini les dimanches soirs ou les fins d'octobre redoutés, enfin nous allons pouvoir nous lever tous les jours l'un à côté de l'autre, à l'infini. Merci de me donner confiance en moi et de m'encourager à me surpasser. Avec amour.

SOMMAIRE

ÉTUDE NPUBD : DÉTECTION DES NODULES PULMONAIRES, COMPARAISON D'UNE ACQUISITION SCANNER ULTRA-BASSE DOSE (À UNE IRRADIATION PROCHE DE LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE FACE ET PROFIL) VERSUS BASSE DOSE	1
Liste des abréviations.....	10
RÉSUMÉ :	11
ABSTRACT:.....	12
A. CONTEXTE	13
1. Dépistage du cancer du poumon	13
2. Rayonnements ionisants et réduction de la dose en imagerie médicale	15
3. Etat de l'art du scanner thoracique ultra basse dose.....	18
B. PROTOCOLE npUBD.....	20
1. Problématique et Hypothèse.....	20
2. Chronologie :	20
3. Résumé du protocole npUBD Version 1.0 du 4/5/17	21
4. Résumé du déroulement de l'étude	26
5. Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	27
6. Précisions sur les acquisitions scanners	27
7. Précisions sur la lecture et le processus de confrontation.....	29
8. Limites du protocole.....	31
C. RESULTATS INTERMEDIAIRES.....	33
1. Résumé de l'analyse.....	33
4. Analyse objective du bruit :	34
5. Résultats intermédiaires pour l'objectif principal.....	34
6. Résultats intermédiaires pour les objectifs secondaires :	35
7. Exemples.....	44
8. Discussion	47
D. CONCLUSION SIGNEE	51
Serment d'Hippocrate	52
REFERENCES.....	53

Liste des abréviations

ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASIR	:	Adaptive Statistical Iterative Reconstruction
BD	:	Basse dose
CHUGA	:	Centre Hospitalier et Universitaire Grenoble-Alpes
CIC-IT	:	Centre d'Investigation Clinique-Innovation Technologique
CPP	:	Comité de Protection des Personnes
CTDI	:	index de dose scanographique volumique
DRCI	:	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
FN	:	Faux négatif
FP	:	Faux positif
GE	:	General Electric™
HAS	:	Haute Autorité de Santé
IMC	:	Indice de masse corporelle
IRSN	:	Institut de Radioprotection et Sureté Nucléaire
ICC	:	Coefficient intra classe
kV	:	kilovolt
mA	:	milliampère
MBIR	:	Model Based Iterative Reconstruction (= Veo)
mGy	:	milligray
MIP	:	Maximum Intensity Projection
mSv	:	millisievert
NRD	:	Niveau de Référence Diagnostique
NLST	:	National Lung Screening Trial
PDL	:	Produit Dose Longueur
SSDE	:	Size Specific Dose Estimates
TDM	:	Tomodensitométrie
UBD	:	Ultra Basse Dose
VN	:	Vrai négatif
VP	:	Vrai Positif
VPN	:	Valeur prédictive négative
VPP	:	Valeur prédictive positive

Marie LUDWIG

Étude npUBD : Détection des nodules pulmonaires, comparaison d'une acquisition scanner ultra-basse dose (à une irradiation proche de la radiographie thoracique face et profil) versus basse dose

RÉSUMÉ :

Introduction :

L'irradiation est un des freins à l'implémentation d'un dépistage par scanner du cancer du poumon. Le but de l'étude monocentrique prospective npUBD (N°IDRCB:2017-A01311-52), est de montrer qu'un scanner ultra basse dose (UBD) utilisant une reconstruction itérative innovante (ASiR-V) est aussi performant qu'un scanner de référence basse dose (BD), pour la détection de nodules pulmonaires non calcifiés ≥ 4 mm.

Matériel et méthodes :

Pour chacun des patients inclus (150 prévus), une acquisition UBD supplémentaire à l'acquisition BD est réalisée et reconstruite avec 50 et 100% d'ASiR-V (UBD50, UBD100). Les 3 séries anonymisées sont lues indépendamment, par 2 binômes de radiologues. Le critère de jugement principal est la sensibilité de détection pour les nodules pulmonaires non calcifiés ≥ 4 mm de l'acquisition UBD versus BD. Les objectifs secondaires incluent l'étude de la concordance des nodules, de l'emphysème et des calcifications coronaires.

Résultats intermédiaires :

Parmi les 50 premiers patients, 10 sont exclus pour les raisons suivantes : ≥ 6 nodules dans un poumon (n=9), et IMC>35 (n=1). 55 nodules sont identifiés chez 26 patients (référence BD). Les doses effectives moyennes sont de 1.3 mSv (BD) et 0.1 mSv (UBD). La sensibilité versus BD est de 72.7% (UBD50) et 76.4% (UBD100) ($p > 0.05$), et respectivement de 50 et 58.3% pour les nodules en verre dépoli, et de 78.9 et 81.6% pour les nodules solides.

Conclusion :

L'irradiation délivrée par UBD est <10% de celle de BD. Les résultats intermédiaires montrent une sensibilité pour la détection des nodules pulmonaires ≥ 4 mm inférieure à l'objectif fixé. Ce résultat est à confirmer sur l'étude de l'effectif complet.

MOTS CLÉS : Scanner thoracique ultra basse dose, nodule pulmonaire, dépistage du cancer du poumon, reconstruction itérative

FILIÈRE : Radiodiagnostic et imagerie médicale

NpUBD: Detection of pulmonary nodules, comparison of ultra-low dose chest CT and standard low-dose CT. A monocentric, prospective, non-randomized, comparative, open-label study with blind reading of outcomes

ABSTRACT:

Introduction:

Lung cancer screening using computed tomography (CT) is currently being discussed but repeated radiation exposure is a real concern. The aim of npUBD (NCT03305978), a prospective monocentric study, is to show that an ultra-low dose (UBD) CT using recently introduced iterative reconstruction (ASIR-V) is as efficient as a reference low-dose (BD) CT for the detection of ≥ 4 mm uncalcified pulmonary nodules.

Methods and analysis:

For each patient included in the study (150 planned), a UBD CT is performed in addition to the reference BD CT. This additional UBD CT is reconstructed with 50 and 100% ASIR-V (UBD50; UBD100). The 3 anonymized series are read independently by 2 pairs of radiologists. The detection sensitivity of ≥ 4 mm uncalcified pulmonary nodules with UBD CT versus BD CT is the main judgement criterion. Secondary objectives include concordance of nodules, emphysema and coronary calcifications.

Interim results:

Among the first 50 patients, 10 were secondarily excluded for the following reasons: ≥ 6 nodules in at least one lung (n=9) and BMI>35 (n=1). 55 nodules were identified in 26 patients on the reference BD. Mean effective dose is 1.3mSv for UBD and 0.1mSv for BD. The UBD versus BD detection rate is 72.7% (UBD50) and 76.4% (UBD100) (p>0.05), ranging respectively from 50 and 58.3% for ground glass nodules to 78.9 and 81.6% for solid nodules.

Conclusion:

The radiation dose delivered by UBD is <10% to that of BD CT. The intermediate results show a lower detection rate of ≥ 4 mm pulmonary nodules than expected but need to be confirmed by the final analysis.

KEYWORDS:

Low dose computed tomography, Ultra low-dose computed tomography, pulmonary nodule, Lung cancer screening, iterative reconstruction

A. CONTEXTE

1. Dépistage du cancer du poumon

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent dans le monde (1.8 millions de nouveaux cas en 2012), et le plus meurtrier (1.59 millions de décès en 2012) (1) car il est le plus souvent découvert à un stade avancé. Les facteurs de risques sont largement dominés par le tabac et à moindre mesure par d'autres facteurs environnementaux ou professionnels comme l'amiante, les particules de gaz d'échappement, le radon, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, les rayonnements ionisants, la silice, l'arsenic, le chrome, le nickel et le cadmium. Le défi est de détecter ce cancer, longtemps asymptomatique, à un stade précoce (stade I), où il est curable chirurgicalement. En effet, la survie à 5 ans est de l'ordre de 15% tous stades confondus alors qu'elle dépasse 70% pour les patients opérés à un stade I et à plus de 90% pour les stades IA de la huitième classification TNM (2).

Le pronostic du cancer du poumon en fonction du stade TNM fait donc poser la question de l'opportunité du dépistage du cancer du poumon afin de découvrir des stades précoces localisés accessibles à un traitement curatif. La radiographie thoracique et la cytologie de l'expectoration ne sont pas des moyens de dépistage valides comme cela a été confirmé récemment dans l'étude PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian randomized Trial) (3). La prévention primaire de lutte contre le tabagisme est engagée mais ses résultats seront tangibles à long terme.

L'étude multicentrique randomisée NLST (National Lung Screening Trial) réalisée aux États-Unis, publiée en 2011, est la première et la seule étude à ce jour à avoir montré que le dépistage par un scanner thoracique chez des patients fumeurs (>30 paquets années) ou ex fumeurs sevrés depuis moins de 15 ans, âgés de 55 à 74 ans, permettait une réduction de la mortalité spécifique par cancer bronchique de 20% par rapport à un dépistage par radiographie standard sur une très large population de 53 454 individus randomisés 1 pour 1 (4).

Au vu de ces résultats encourageants, le dépistage du cancer du poumon par scanner a ensuite été recommandé par différentes sociétés savantes nord-américaines et canadiennes (5). En France, la Haute Autorité de Santé a émis un rapport en 2016 (6) sur la pertinence de la mise en place d'un dépistage du cancer

broncho-pulmonaire en France. Elle souligne plusieurs freins à sa mise en place : les limites de l'étude NLST malgré ses résultats prometteurs, l'hétérogénéité de la méthodologie et la faible puissance statistique des études européennes, le coût, l'impact psychologique, l'absence de standardisation de prise en charge d'un examen positif, l'impossibilité d'un traitement chirurgical curatif selon la localisation ou le stade de la tumeur, ou encore les comorbidités du patient dans ces populations tabagiques. Elle considère donc que les conditions de qualité, d'efficacité et de sécurité nécessaires à la réalisation du dépistage du cancer broncho-pulmonaire par scanner thoracique à dose de rayons X qualifiée de faible chez des personnes fortement tabagiques ou l'ayant été ne sont pas réunies en France en 2016. Certains auteurs français reconnaissent une partie de ces limites mais sont favorables à la mise en place d'un dépistage individuel au vu de l'impact escompté sur la mortalité (7,8).

En Europe, la société d'oncologie médicale européenne (ESMO) n'a pas recommandé la mise en œuvre d'un dépistage organisé à grande échelle mais l'a confié à des centres experts en oncologie thoracique, aux seins de programmes dédiés et contrôlés, car les modalités précises du dépistage (population cible, fréquence, seuil de positivité et gestion des positifs) sont toujours discutées et en attente de résultats d'autres études (9). En effet l'étude NELSON (Dutch Belgian randomised lung cancer screening trial), a fait l'objet de publications nombreuses et hétérogènes, mais les résultats finaux sur la mortalité sont toujours en attente (10). Dernièrement, un groupe d'experts européen s'est positionné favorablement à la mise en place rapide d'un tel dépistage et a émis des recommandations et un plan d'action pour guider la mise en place de programmes standardisés de qualité (11).

Le meilleur examen de détection des cancers du poumon est actuellement le scanner avec une forte sensibilité mais une spécificité faible, exprimée par un taux de faux positifs élevé pouvant aller jusqu'à 96.3% dans l'étude NLST (4). En effet, la présentation morphologique des nodules cancéreux peut être similaire à celle des nodules bénins non évolutifs, des lésions infectieuses ou inflammatoires. La définition d'un examen positif reste discutée et hétérogène en fonction des études. NLST définit un nodule comme positif s'il n'est pas calcifié et que son grand axe est ≥ 4 mm, conduisant à 24.2% d'examens positifs dont 96.3% de faux positifs. Afin de réduire ceux-ci, la méthodologie de l'étude NELSON introduit des critères

volumétriques et de cinétique de croissance sur des scanners répétés. Ainsi, les sujets considérés comme positifs sont ceux dont le scanner montre au moins un nodule non calcifié de diamètre \geq à 10 mm (ou 500 mm³), ou au moins un nodule initialement de volume compris entre 50 et 500 mm³ (soit de 5 à 10 mm de diamètre), avec un temps de doublement <400 jours sur le scanner de contrôle à 3 mois. Ainsi, le taux de positifs du dépistage est ramené à 2.2% dont 38.9% de cancers (12).

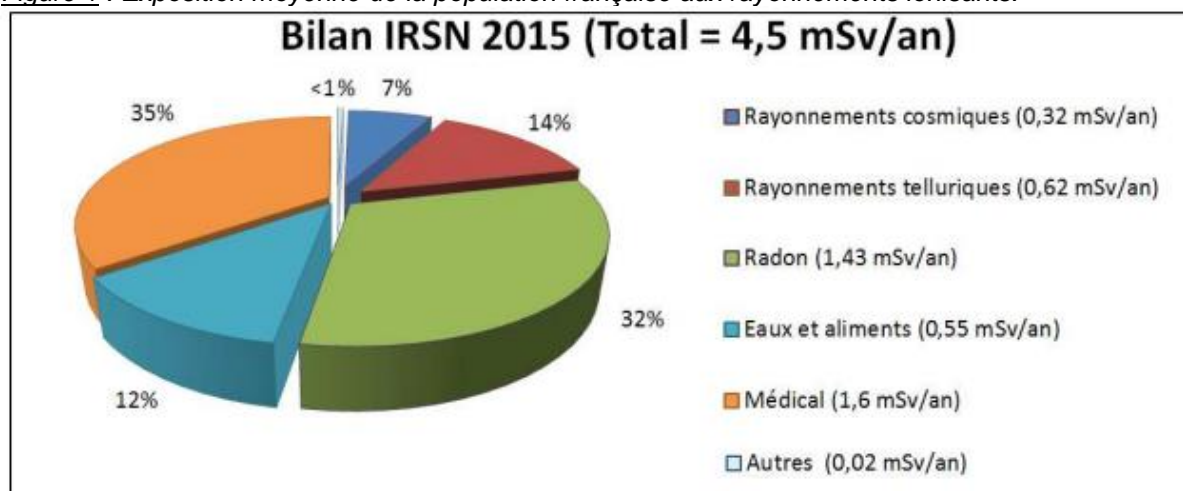
Enfin, un des problèmes majeurs soulevé par la mise en place d'un dépistage est l'irradiation d'une population à priori saine, induite par les scanners répétés, fussent-ils à "faible dose".

2. Rayonnements ionisants et réduction de la dose en imagerie médicale

Les rayonnements ionisants sont présents à l'état naturel (radon, irradiation cosmique, tellurique, éléments radioactifs présents dans l'eau et la chaîne alimentaire) et varient selon la position géographique et l'altitude. Ainsi en France, l'exposition moyenne aux rayonnements ionisants de sources naturelles est de 2.9 milliSievert (mSv) par an (13). Pour exemple, un voyage en avion expose les passagers à un rayonnement cosmique plus important qu'à terre, lié aux photons et particules de l'espace, et ainsi, un aller simple Paris-Shanghai en avion équivaut à une irradiation de 0.074mSv (14). A cette exposition naturelle s'ajoute le rayonnement dit artificiel, d'une part lié aux installations nucléaires (0,02 mSv/an en France métropolitaine), et d'autre part lié aux actes médicaux diagnostiques (radiographie et scannographie utilisant les rayons X, médecine nucléaire) estimé à 1.6 mSv/an en moyenne (13). La Figure 1 représente la répartition de l'exposition moyenne de la population française aux rayonnements ionisants.

En France, la scanographie représentait en 2012, 10.5% des actes d'imagerie diagnostiques utilisant les rayonnements ionisants, mais contribuait à 71% de la dose efficace collective. Entre 2007 et 2012, le nombre de scanners réalisés a augmenté de 12% et la dose efficace individuelle moyenne a augmenté d'environ 20% (15). Cette tendance s'accroît possiblement de façon importante depuis 2012 malgré l'introduction de niveaux de référence diagnostiques (NRD) pour chaque examen scannographique.

Figure 1 : Exposition moyenne de la population française aux rayonnements ionisants.



Source : Rapport IRSN/2015-00001 : exposition de la population française aux rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants induisent deux types d'effet : « déterministes » apparaissant de façon certaine lorsque la dose de rayonnements reçue dépasse un certain seuil (exemple type de la catastrophe nucléaire ou des traitements en radiothérapie), ou « probabilistes » (apparition de cancers avec une probabilité d'occurrence augmentée pour un individu mais sans certitude et sans seuil connu). Ainsi pour la radiologie diagnostique, qui utilise des doses nettement moindres par rapport à la radiothérapie, l'exposition pourrait être néfaste de type probabiliste, mais sans preuve scientifique directe, la plupart des estimations se basant sur des extrapolations des risques déterminés à partir des accidents nucléaires et atomiques. Les effets à long terme de ces doses de rayonnement utilisées en diagnostic, dites faibles (en comparaison aux doses thérapeutiques), sont donc essentiellement toujours inconnus à l'heure actuelle (16).

Néanmoins, le principe de précaution a conduit à un cadre réglementaire de radioprotection des patients (directive européenne 97/43 Euratom du 30 juin 1997, et article L. 1333-1 du Code de la Santé Publique) dont les fondements sont les principes de justification et d'optimisation des examens. Dans le contexte de dépistage, où l'on expose un individu sain à des doses faibles mais répétées, l'optimisation des doses apparaît donc primordiale.

La réduction de la dose délivrée en scannographie a énormément progressé ces dernières années, grâce aux avancées technologiques telles que la modulation

automatique de la charge appliquée au tube à rayons X, l'utilisation de faible kilovoltages et la reconstruction itérative (17).

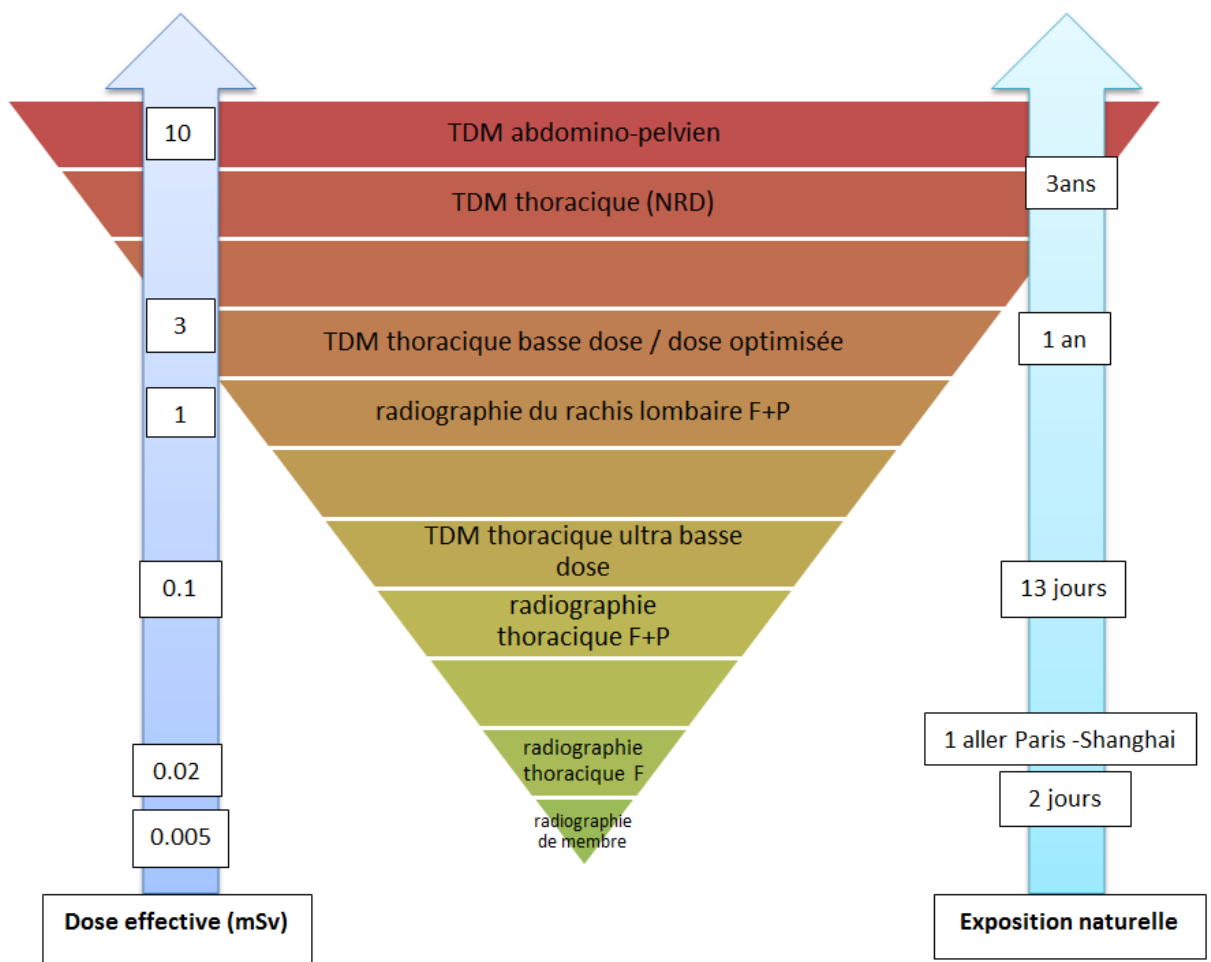
La reconstruction itérative est un nouvel algorithme de reconstruction des images à partir des données brutes enregistrées par les détecteurs du scanner. Elle améliore les images initiales obtenues à partir de la rétroprojection filtrée (technique historique de reconstruction) par des calculs itératifs, permettant de distinguer et amenuiser le bruit de l'image, améliorant de fait le rapport signal/bruit. Les méthodes de reconstruction itérative de première génération dites statistiques, ont été perfectionnées dans les nouvelles générations avec la modélisation des phénomènes géométriques et biophysiques entre les faisceaux de rayons X, les tissus et les détecteurs (nouvelles générations, dites "model-based") (18).

Ces progrès technologiques aidant, la réduction de la dose délivrée en scannographie a fait un bond en avant ces dernières années, en particulier pour le thorax, permise par la faible atténuation du poumon et le fort contraste naturel entre les tissus intra-thoraciques. Ainsi, l'irradiation du scanner "faible dose" utilisée dans l'étude NLST (1.5 mSv) correspond aujourd'hui à celle d'un scanner thoracique de routine au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes (CHUGA). La notion de "faible dose" des scanners est donc évolutive et ne repose pas sur une définition consensuelle (19).

Le concept de scanner thoracique "ultra basse dose" (UBD) a fait son apparition récemment. Il ne fait pas référence à un seuil de dose précis mais il est généralement admis que l'on cherche à baisser la dose au maximum, au prix d'une qualité d'image un peu dégradée par l'augmentation du bruit mais permettant tout de même certains diagnostics. En effet, la réduction de la dose délivrée en scanner la rapproche de celle délivrée pour un cliché de radiographie thoracique mais est compensée par une information en coupes dites haute résolution qui supprime largement les informations d'un cliché radiographique (20).

Les grandeurs de dose délivrées par ces scanners à dose abaissée sont comparées à celles d'autres examens et exprimées en équivalence de temps d'irradiation naturelle sur la figure 2.

Figure 2 : Comparaison des doses délivrées pour différents examens, exprimées en milliSievert et en équivalent par rapport à l'exposition moyenne naturelle en France.



(adapté à partir du cours disponible sur <https://cerf.radiologie.fr/sites/cerf.radiologie.fr/files/files/enseignement/pdf/4%20Radioprotection%20DES%202017%20Chateil%20partie%202.pdf>
 NRD=niveau de référence diagnostique ; F=face ; P=profil)

3. Etat de l'art du scanner thoracique ultra basse dose

Les logiciels de reconstruction itérative de première génération ASIR (adaptive statistical iterative reconstruction) et de nouvelle génération MBIR ou Veo (model-based iterative reconstruction) (GE medical Healthcare, Milwaukee, WI), ont été validés pour l'étude de la pathologie thoracique (21–25). ASIR-V, algorithme hybride de dernière génération de GE permettrait une meilleure réduction du bruit qu'ASIR (26) mais avec une reconstruction en temps réel alors que l'algorithme MBIR impose un temps de calcul de plusieurs minutes voire dizaines de minutes entre acquisition et reconstruction, non compatible avec une activité clinique.

En 2012, Neroladaki et al. ont montré chez 42 patients un nombre identique de nodules détectés entre une acquisition UBD (0.16 ± 0.006 mSv) avec l'algorithme de reconstruction Veo (ou MBIR) et une acquisition diagnostique à dose standard (11.2 ± 2.7 mSv) reconstruite avec l'algorithme de rétroprojection filtrée (21). En 2014, Kim et al. ont conduit une étude sur 25 patients comparant des scanners UBD avec 2 protocoles (0.44 ± 0.05 mSv pour le protocole A ; 0.31 ± 0.03 mSv pour le protocole B) basés sur l'algorithme SAFIRE (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) à des scanners basse dose (1.06 ± 0.11 mSv), et ne retrouvaient pas de différence significative pour la détection de lésions pulmonaires variées, dont les nodules solides (27). En 2015, Yoon et al. ont comparé la détection de nodules pour 30 patients de scanners UBD (0.17 ± 0.02 mSv) utilisant ASIR, et basse dose (2.81 ± 0.92 mSv). Il n'existait pas de différence significative de détection de 114 nodules pour 3 relecteurs sur 5 (28). Huber et al. ont conduit une étude sur fantômes fin 2015, et ont montré un taux de détection de 95.5% pour un scanner basse dose (1.81 mSv), et 93.3% pour un scanner UBD (0.14 mSv), ramenant ce taux à 97.5% en combinant les aides à la détection grâce au post traitement des images (reconstruction MIP et détection assistée par ordinateur) (29). Sui et al. ont montré une détection de 92% des nodules sur des scanners UBD (0.13 ± 0.11 mSv) avec reconstruction itérative (SAFIRE) versus 86 à 89% avec reconstruction en rétro projection filtrée, en comparaison à des scanners basse dose (1.16 ± 0.39 mSv), chez une population comparable au dépistage de NLST. Il n'y avait pas de différence significative pour la taille et le volume des nodules entre les acquisitions (30).

Ces études présentent certaines limites. Les acquisitions sur fantôme restent idéalisées par rapport aux conditions réelles d'examen. Les études de Sui et Yoon ont été conduites sur une population asiatique, et de même, les fantômes utilisés représentent un homme asiatique moyen de 70 kg, alors que la population européenne est de morphotype différent (indice de masse corporelle (IMC) moyen plus élevé). Par ailleurs certaines de ces études ont utilisé des logiciels de reconstruction itérative d'un constructeur différent (Siemens Healthcare) de première (IRIS) et seconde génération (SAFIRE), tandis qu'ASIR-V fait partie de la 3^{ème} génération chez GE Healthcare. Enfin, ces études ont été réalisées sur des effectifs faibles, respectivement de 60, 30 et 84 « sujets », sans calcul du nombre à inclure.

B. PROTOCOLE npUBD

1. Problématique et Hypothèse

C'est dans ce contexte de questionnement sur la mise en place d'un dépistage du cancer du poumon, et de réduction de dose en scannographie thoracique que nous avons élaboré le protocole de recherche npUBD. Le service d'imagerie du CHUGA s'est doté d'un scanner concentrant les dernières avancées technologiques fin 2015 (Revolution CT, GE Medical Healthcare, Milwaukee, WI) associant large détecteur moderne de 160 mm (Gemstone™), et reconstruction itérative de 3^{ème} génération, permettant de réaliser des scanners thoraciques UBD, entre 0.10 et 0.20 mSv par examen, en utilisant l'algorithme de reconstruction itérative ASIR-V. En comparaison, un scanner thoracique à dose optimisée, utilisé en routine sur cette machine, est compris entre 1 et 3 mSv ; et le niveau de référence diagnostique (NRD) correspondant au 75^{ème} centile des doses moyennes en France est de 6.65 mSv pour le scanner thoracique, suggéré d'être actualisé à 4.82 mSv par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) (31).

Notre acquisition UBD 0,10 mSv est donc de l'ordre de 10 fois moins irradiante que le scanner de routine "basse dose" (BD), et plus de 60 fois moins irradiante que le NRD actuel ; de plus il est proche de la dose moyenne d'une radiographie face et profil dans notre service.

L'objectif de l'étude npUBD est de montrer que le scanner UBD (0,10 mSv) permettrait une détection des nodules pulmonaires aussi performante que le scanner basse dose d'irradiation (1 mSv), en permettant une étude des caractéristiques morphologiques du nodule, et un dépistage des pathologies associées telles que l'emphysème, les calcifications coronaires ou les anomalies bronchiques.

2. Chronologie :

Le protocole de recherche npUBD est une étude prospective conduite en collaboration entre le service de radiologie (Marie Ludwig, Pr Ferretti) et le Centre d'Investigation Clinique et d'Innovation Technologique (CIC-IT : Mme Emilie Chipon, Pr Moreau Gaudry).

L'ébauche du projet a reçu une première validation en avril 2016 par les membres de la cellule GO/NOGO de la délégation à la recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) du CHUGA. L'étude a ensuite été retenue pour la première phase de l'appel d'offre interne au CHUGA en novembre 2016. Le projet a été retenu à l'appel d'offre final pour financement en mars 2017, après expertise externe à la DRCI de Clermont-Ferrand où il a obtenu une note de 60/65 points. Une enveloppe de 34 832 € pour l'étude a ainsi été allouée par le CHUGA. L'étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est VI le 07/07/2017. L'enregistrement sur le site ClinicalTrials.gov a été effectué le 26/9/17 sous le numéro NCT03305978, et auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) sous le numéro IDRCB : 2017-A01311-52. Nous avons reçu l'autorisation de démarrer la recherche le 26/9/17. Le premier patient a été inclus le 3/10/17. Un article original de protocole d'étude a été soumis à la revue BMJ Open en juillet 2018.

3. Résumé du protocole npUBD Version 1.0 du 4/5/17

TITRE	Détection des nodules pulmonaires : comparaison d'une acquisition scanner ultra-basse dose (à une irradiation proche de la radiographie thoracique face et profil) et standard. Étude monocentrique, prospective, non randomisée, comparative, en ouvert avec lecture en aveugle des critères de jugement
TITRE COURT	npUBD
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pr. Gilbert Ferretti
PROMOTEUR	CHU Grenoble-Alpes
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Le scanner thoracique est l'examen de référence pour la détection des nodules pulmonaires, plus sensible que la radiographie thoracique, mais beaucoup plus irradiant. La mise en place d'un dépistage organisé du cancer du poumon en France nécessite la mise au point de protocoles TDM très faiblement irradiants, permis depuis peu par les avancées technologiques des scanners de dernières générations (en particulier la reconstruction itérative). Il s'agit de valider un protocole de scanner ultra basse dose (dose proche de la radiographie thoracique face et profil) pour la détection des nodules pulmonaires.

METHODOLOGIE	<p>Étude monocentrique, prospective, non randomisée, comparative (chaque patient est son propre témoin), en ouvert avec lecture en aveugle des critères de jugement.</p>
OBJECTIF ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	<p>Objectif principal : évaluer la sensibilité du scanner Ultra Basse Dose par rapport au scanner basse dose, pour la détection des nodules pulmonaires de plus long diamètre $\geq 4\text{mm}$, chez des patients adressés pour un scanner thoracique sans injection.</p> <p>Critère de jugement principal : taux de détection en % (sensibilité) des nodules pulmonaires de plus long diamètre $\geq 4\text{mm}$, sur le scanner ultra basse dose par rapport au scanner basse dose.</p>
OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	<p><u>Objectif secondaire 1</u> : évaluer la performance diagnostique pour les nodules pulmonaires de plus long diamètre $\geq 4\text{mm}$, de l'acquisition scanner UBD par rapport à celle basse dose.</p> <p><u>Critères de jugement 1</u> : vrais positifs (VP), faux positifs (FP), vrais négatifs (VN), faux négatifs (FN), valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN), spécificité, de la détection des nodules pulmonaires de plus long diamètre $\geq 4\text{mm}$, à partir de l'acquisition scanner basse dose et UBD.</p> <p><u>Objectif secondaire 2</u> : évaluer la concordance des caractéristiques morphologiques des nodules de plus long diamètre $\geq 4\text{mm}$ entre les deux acquisitions scanner basse dose et UBD.</p> <p><u>Critères de jugement 2</u> : taille (plus long diamètre et largeur perpendiculaire à ce dernier) ; densité (solide, mixte, verre dépoli pur), type (nodule vrai ou ganglion intra-pulmonaire) des nodules de plus long diamètre $\geq 4\text{mm}$ analysés à partir de l'acquisition scanner basse dose et UBD.</p> <p><u>Objectif secondaire 3</u> : évaluer la reproductibilité inter-observateur des résultats obtenus à partir de l'acquisition scanner UBD.</p> <p><u>Critères de jugement 3</u> : plus long diamètre, densité et type (nodule vrai ou ganglion intra pulmonaire) des nodules détectés de plus long diamètre $\geq 4\text{mm}$ sur l'acquisition UBD évalués par deux radiologues indépendants.</p> <p><u>Objectif secondaire 4</u> : analyse des détections à partir de l'acquisition scanner UBD des nodules de plus long diamètre $\geq 4\text{mm}$ en prenant en compte l'effet patient (âge, sexe, IMC), la localisation (lobe) et la taille du nodule.</p>

	<p><u>Critères de jugement 4</u> : détection des nodules à partir de l'acquisition scanner UBD (concordance de détection ou non entre base dose et UBD), âge, sexe, IMC, localisation (lobe) et le plus long diamètre du nodule.</p> <p><u>Objectif secondaire 5</u> : évaluer la concordance de la détection des emphysèmes entre les acquisitions scanner basse dose et UBD.</p> <p><u>Critères de jugement 5</u> : présence, type (centrolobulaire, paraseptal, panlobulaire, bulleux), hétérogénéité lobaire, répartition crânio-caudale de l'emphysème à partir de l'acquisition scanner UBD et basse dose.</p> <p><u>Objectif secondaire 6</u> : évaluer la concordance de la présence et de la quantification des calcifications coronariennes entre les acquisitions scanner basse dose et UBD.</p> <p><u>Critères de jugement 6</u> : score de Weston des calcifications coronariennes sur l'acquisition scanner basse dose et UBD.</p> <p><u>Objectif secondaires 7</u> : évaluer la concordance des anomalies bronchiques entre les acquisitions scanner basse dose et UBD.</p> <p><u>Critères de jugement 7</u> : présence ou absence d'épaississement et dilatation sur l'acquisition scanner basse dose et UBD.</p>
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • Patients de plus de 18 ans • adressés pour scanner thoracique sans injection de produit de contraste pour une des indications suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ○ recherche ou contrôle de nodule pulmonaire ○ anomalie nodulaire à la radiographie ○ bilan initial ou suivi de bronchopneumopathie obstructive chronique et emphysème ○ antécédent d'exposition à l'amiante ○ imagerie de repérage avant radiofréquence ○ bilan d'extension d'un cancer extra thoracique (en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste) ○ bilan pré greffe extra-pulmonaire (en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste) • affiliés à la sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime • ayant signé le consentement de participation
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • Patients en incapacité à rester couché et immobile le temps de l'examen (15 minutes maximum) • en incapacité à tenir une apnée de 5 secondes • ayant présenté une pneumopathie infectieuse de moins de 3 mois • dont l'IMC est >35 kg/m²

	<ul style="list-style-type: none"> visés aux articles L1121-5 à L1121-8 du Code de la Santé Publique en période d'exclusion pour une autre recherche interventionnelle.
DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	<p>Réalisation d'une acquisition ultra basse dose thoracique supplémentaire à l'acquisition basse dose standard, sans injection de produit de contraste, sur le scanner Revolution CT (GE). La dose délivrée par les deux acquisitions TDM est très inférieure au niveau de référence diagnostique.</p> <p>Le diagnostic du patient est établi à partir de l'acquisition basse dose et donnera lieu à un compte rendu établi par le radiologue responsable de la vacation.</p> <p>Lecture en aveugle des deux acquisitions à l'aide d'une grille de lecture par 2 radiologues indépendants. En cas de discordance, un consensus est obtenu avec un troisième radiologue indépendant en aveugle.</p>
NOMBRE DE SUJETS	150
NOMBRE PREVU DE CENTRES	1
DISPOSITIF MEDICAL / EXAMEN A L'ETUDE	L'examen à l'étude est l'acquisition scanner Ultra Basse Dose (UBD) réalisée avec le scanner Revolution CT (GE) équipé du reconstituteur ASIR-V.
DISPOSITIF MEDICAL / EXAMEN UTILISE COMME COMPARATEUR	<p>L'examen de comparaison est l'acquisition scanner basse dose réalisée avec le même scanner Revolution CT (GE)</p> <p>Cet examen de référence pour le diagnostic de nodules pulmonaires est réalisé en routine clinique. Le diagnostic du patient est établi à partir de cette acquisition et donnera lieu à un compte rendu établi par le radiologue responsable de la vacation, et sera transmis au médecin prescripteur.</p>
CALENDRIER PREVISIONNEL DE LA RECHERCHE	<p>Durée de la période d'inclusion : 22 mois</p> <p>Durée de l'acquisition UBD : < 2 minutes</p> <p>Durée de participation de chaque sujet : 1 jour</p> <p>Durée totale de la recherche : 22 mois</p> <p>Durée de l'analyse des images : 2 mois</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>La normalité des paramètres quantitatifs sera déterminée par le test de Shapiro-Wilks ou par vérification graphique de la symétrie de la distribution. Lorsque la normalité de la distribution d'un tel paramètre aura été démontrée, il sera décrit par sa moyenne et son écart-type. Sinon, il sera décrit par sa médiane, le 25ème et le 75ème percentile. Les paramètres qualitatifs seront exprimés en effectif et pourcentage.</p>

	<p>Pour l'objectif principal, la sensibilité de la technique UBD (par rapport au scanner basse dose) pour la détection des nodules sera calculée et accompagnée de l'intervalle de confiance à 95%.</p> <p>Pour l'objectif secondaire 1, le nombre de VP, FP, VN, FN, la VPP, la VPN et spécificité de la technique UBD (par rapport au gold standard du basse dose) seront calculés.</p> <p>Pour les objectifs secondaires 2, 5, 6 et 7, la concordance des variables qualitatives sera évaluée à l'aide du coefficient de Kappa. La concordance des variables quantitatives sera évaluée à l'aide du coefficient de concordance de Lin. Pour chaque coefficient, l'intervalle de confiance à 95% sera donné.</p> <p>Pour l'objectif secondaire 3, la reproductibilité inter-observateur pour les variables qualitatives, sera évaluée à l'aide du coefficient de Kappa. Elle sera évaluée, pour les variables quantitatives, à l'aide de l'ICC (coefficient intra classe). Pour chaque coefficient, l'intervalle de confiance à 95% sera donné.</p> <p>Pour l'objectif secondaire 4, un modèle de régression logistique sera mis en œuvre. La variable à expliquer sera le résultat de détection de chaque nodule en UBD par rapport au basse dose (0=bonne détection / 1=mauvaise détection). Les variables explicatives seront l'âge, le sexe et l'IMC du patient, la localisation (lobe) et la taille du nodule. La taille du nodule pourra être utilisée comme variable qualitative (<5mm ; 5-10mm ; >10mm).</p> <p>Le seuil $p < 0.05$ sera pris en compte pour définir la significativité des tests statistiques.</p>
<p>RETOMBÉES ATTENDUES</p>	<p>Généralisation d'un protocole de scanner ultra basse dose dans cette indication de recherche de nodule pulmonaire, correspondant à une irradiation naturelle d'environ 30 jours contre plus de 200 jours avec un protocole standard.</p> <p>Validation d'un protocole de dépistage 10 fois moins irradiant pour le cancer du poumon. Ouverture vers des protocoles ultra basse dose pour des populations particulièrement sensibles aux rayons X, notamment en pédiatrie et pour les adultes jeunes.</p>

4. Résumé du déroulement de l'étude

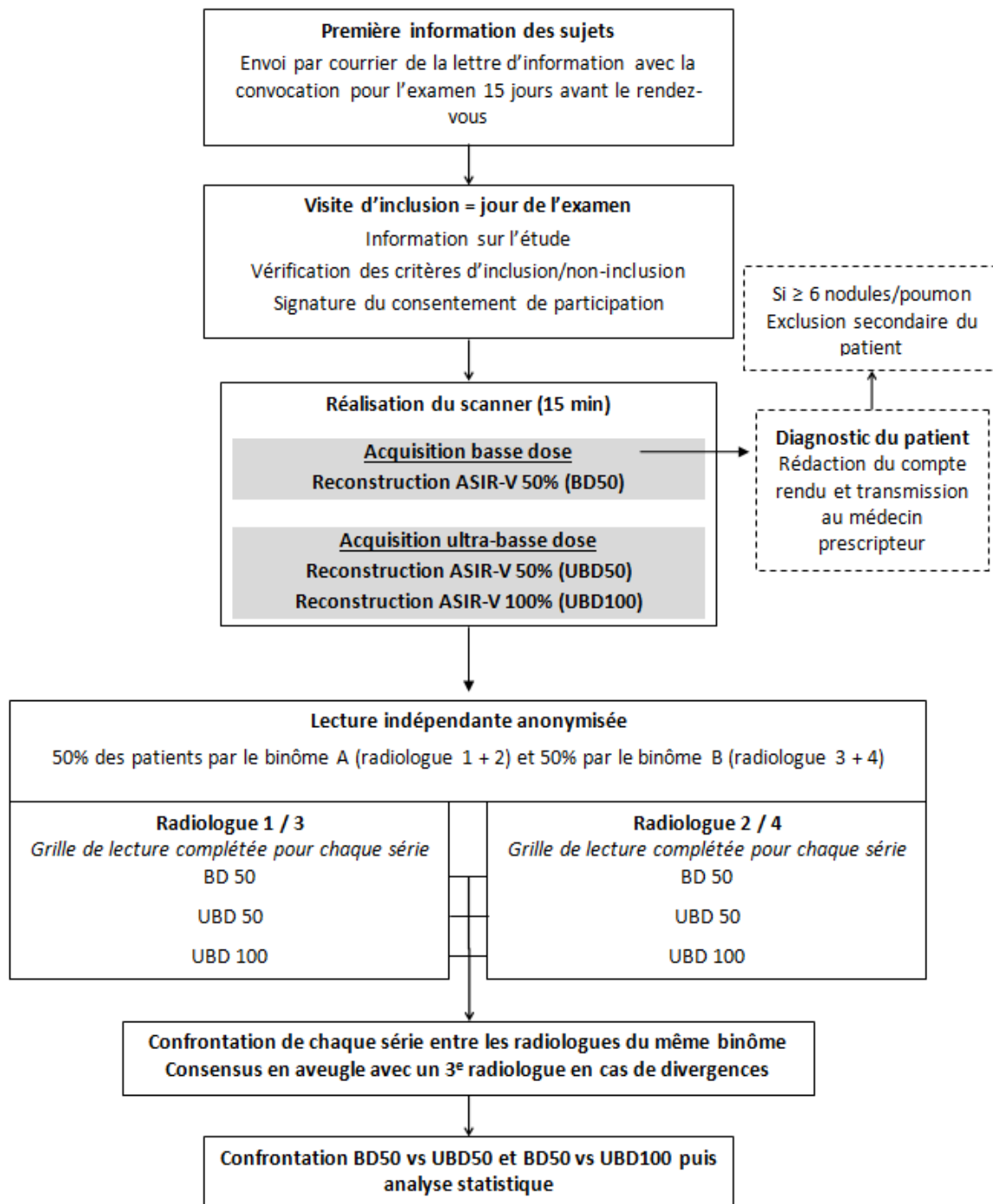


Figure 3 : Résumé du déroulement de l'étude et du processus de confrontation

*ASIR-V : adaptive statistical iterative reconstruction-Veo (GE medical Healthcare, Milwaukee, WI) ;
BD50 : acquisition basse dose + ASIR-V 50% ; UBD50 : acquisition ultra basse dose + ASIR-V 50% ;
UBD 100 : acquisition ultra basse dose + ASIR-V 100%*

5. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Dans cette étude, l'objectif fixé est une sensibilité de détection des nodules avec le scanner UBD à 90% avec un intervalle de confiance à $\pm 10\%$. Dans ce cas, avec une puissance à 90%, le nombre de nodules nécessaires est de 124. D'après une analyse rétrospective sur des scanners thoraciques effectués dans le service pour ces indications, il faudrait inclure environ 140 patients.

En considérant 5% de perdus de vue ou retrait de consentement, le nombre de sujets effectivement à inclure serait de 147 au total. À cela on ajoute 3 potentiels patients exclus secondairement de l'étude pour un nombre de nodule ≥ 6 dans un des poumons. Le nombre total de sujets à inclure est donc de 150. Ce calcul d'effectif a été réalisé par le CIC-IT (Mme Maud MEDICI) avec le logiciel GNU R, version 3.1.0 « Frisbee Sailing » (package MKmisc, fonction `power.diagnostic.test`).

6. Précisions sur les acquisitions scanners

Les 2 acquisitions sont réalisées sur le scanner Revolution CT (GE medical Healthcare, Milwaukee, WI), successivement lors du même examen sans changement de position, en mode hélicoïdal, en inspiration maximale, et sans injection de produit de contraste. Les 2 acquisitions couvrent strictement le même volume thoracique pour chaque patient, déterminé sur le topogramme de face et profil réalisé auparavant une seule fois (dose correspondante d'environ 0.02 mSv). Un protocole type a été paramétré et enregistré sur la console manipulateur du scanner au nom de l'étude, afin de garantir l'uniformisation des examens.

La première hélice réalisée est le scanner BD, faisant référence pour l'étude des nodules pulmonaires, et faisant l'objet du compte rendu transmis au médecin prescripteur. Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

- 120kV,
- Modulation automatique de dose 3D ("Smart mA") : borne minimale 100mA, borne maximale 200mA, indice de bruit 10,
- Vitesse de rotation = 0.35sec ; modulation 35-70 mAs,
- Pitch = 0.992 :1,
- Epaisseur de coupe : 1.25mm, incrément de 1mm

La modulation automatique du constructeur permet une modulation de la charge en fonction du morphotype du patient. La dose est susceptible de varier en fonction de la charge délivrée, et de la longueur du thorax exposée. Le produit dose longueur (PDL) attendu se situe entre 70 et 200mGy.cm. Ces paramètres sont utilisés en routine clinique et établis en concertation avec l'ingénieur d'application du constructeur.

L'examen à l'étude est le scanner UBD, acquis en quelques secondes, augmentant le temps total d'examen de 2 minutes maximum. Les paramètres d'acquisition sont les suivants :

- 120 kV,
- 10 mA fixes
- Vitesse de rotation = 0.35sec, 3.5mAs,
- Pitch = 0.992 :1,
- Épaisseur de coupe : 1.25mm, incrément de 1mm

La modulation des mA n'est pas activée. L'indicateur de dose CTDI (CT Dose Index) volumique affiché est constant à 0.24mGy. Le produit dose longueur (PDL) (CTDI volumique x longueur d'exposition) dépendra uniquement de la longueur du thorax acquis, différent pour chaque individu.

Pour les deux acquisitions, les paramètres de reconstruction sont les suivants :

- ASIR V : 0, 50, 100%. Le pourcentage d'ASIR-V indique le degré de reconstruction itérative utilisée, de 0% (rétroprojection filtrée seule) à 100% (reconstruction itérative maximale) (NB : Seules les reconstructions 50% pour BD et 50 et 100% pour UBD seront utilisées pour l'étude)
- Filtre Standard et filtre Lung,
- Reconstruction Maximum Intensity Projection (MIP) 8mm jointif. Celle-ci permet de sensibiliser la détection des nodules (32), et est réalisée en routine clinique.

Au total, pour chaque patient, 3 séries (BD50 : basse dose reconstruit avec ASIR-V50%, UBD50 : ultra basse dose reconstruit avec ASIR-V50%, et UBD100 : ultra basse dose reconstruit avec ASIR-V100%) de 3 reconstructions (filtre Standard, Lung, et MIP) sont anonymisées pour lecture.

7. Précisions sur la lecture et le processus de confrontation

Pour les 3 séries (BD50, UBD50, UBD100), l'ensemble des paramètres radiologiques nécessaires pour l'analyse des objectifs de l'étude sont lus de manière indépendante, en aveugle de l'identité du patient et du compte rendu du scanner diagnostique. Deux binômes de 2 radiologues (junior et senior) ont été constitués afin de limiter le nombre d'examen à lire pour chaque radiologue. Les radiologues d'un binôme lisent les deux acquisitions d'un même patient. Avant le début de l'étude, une validation du processus de la lecture sur 10 acquisitions issues d'examen de routine a été réalisée.

Un attaché de recherche clinique organise le déroulement pratique de la lecture, notamment la remise d'examen périodique et l'attribution d'un numéro aléatoire pour chaque série de chaque patient, différent pour chaque lecteur.

La lecture est effectuée sur une console diagnostique à l'aide du système d'archivage et de transmission d'images (PACS) du service (IMPAX software, 6.5.5.3502, Agfa HealthCare, Gent, Belgium). Pour chaque série (BD50, UBD50 et UBD100), les 3 reconstructions sont disponibles : filtre standard, filtre Lung et MIP. Le radiologue est libre d'adapter le niveau et la largeur de la fenêtre à son habitude et d'effectuer des reconstructions multi-planaires.

Les radiologues remplissent une grille de lecture identifiant les nodules de plus long diamètre $\geq 4\text{mm}$ en les repérant par le numéro de coupe et le lobe où ils se situent. Les nodules $< 4\text{mm}$ et ceux entièrement calcifiés (granulomes, constamment bénins) sont omis pour l'analyse. Pour chaque nodule sont renseignés la densité (solide, mixte, verre dépoli pur), le plus long diamètre (arrondi au millimètre entier), le diamètre perpendiculaire, la taille de la composante solide si le nodule est mixte, la localisation périphérique ou centrale, et le diagnostic ou non de ganglion intra-pulmonaire (selon les critères suivants : taille $< 9\text{mm}$, raccord pleural ou scissural, distance à la plèvre $< 1\text{cm}$, forme triangulaire ou ovoïde, situation sous la carène). En effet les ganglions intra-pulmonaires sont des nodules bénins ne devant pas faire l'objet d'un suivi inutile, et donc particulièrement importants à identifier pour abaisser le nombre de faux positifs (33).

En plus des nodules, sont relevés la présence ou non d'emphysème, son type (centrolobulaire, paraseptal, panlobulaire, bulleux), et sa répartition crânio-caudale ;

la présence ou non d'anomalies bronchiques (dilatation, épaissement, impactions mucoïdes) ; et l'évaluation des calcifications coronariennes selon le score de Weston de 0 à 12 (34).

Une première confrontation est effectuée pour chaque série d'un même patient (BD50, UBD50, UBD100) entre les 2 radiologues du binôme. Un logiciel a été mis au point par une statisticienne du CIC-IT (Mme Lise GIORGIS ALLEMAND) afin de comparer les résultats. Un nodule est considéré comme étant le même identifié entre les radiologues selon les conditions suivantes :

- localisé dans le même lobe
- de même densité
- le numéro de coupe diffère au maximum de 5
- le grand diamètre est identique à +/- 2mm (35). (NB : La taille retenue pour l'analyse statistique est la moyenne des mesures du grand diamètre entre les 2 radiologues du binôme)

Lorsque ces conditions ne sont pas remplies, ou lorsqu'un nodule est détecté en plus par un seul radiologue, un consensus est effectué par un troisième radiologue, en aveugle.

Deux confrontations sont ensuite effectuées pour chaque patient : BD50 vs UBD50 et BD50 vs UBD100. Les nodules sont identifiés comme identiques selon les mêmes critères précédents. Ceux qui divergent sont revus côte à côte à l'écran avec un radiologue afin de ne pas considérer un nodule comme différent alors qu'il s'agit du même mais mesuré ou caractérisé de manière différente, ou localisé à un numéro de coupe différent (pouvant être lié au degré d'inspiration entre les acquisitions). L'analyse statistique (Mme Maud MEDICI) est enfin appliquée sur ces données.

8. Limites du protocole

Une des limites de ce protocole, dans l'optique du dépistage, est que nous n'incluons pas une population strictement définie sur des critères de risque (notamment âge et tabagisme), mais également des patients adressés en routine pour recherche de métastases, ou encore des patients non-fumeurs pour des contrôles de nodules de découverte fortuite.

L'incidence du cancer augmente avec la taille du nodule (36), mais le seuil de positivité est encore discuté. Le seuil de 4mm a été choisi arbitrairement dans cette étude, car il s'agissait du seuil retenu dans l'étude NLST, seule étude à avoir prouvé une baisse de la mortalité à l'aide du scanner thoracique basse dose. Actuellement les nouvelles recommandations 2017 de la société Fleischner (37) qui s'appliquent aux nodules de découverte fortuite chez des patients indemnes de cancer (et non dans le cadre du dépistage) considèrent un seuil de 6 mm de diamètre moyen, pour proposer une surveillance, avec une exception pour les nodules <6mm chez des patients à haut risque qui peuvent être surveillés à 1 an. Le groupe d'experts européen réuni récemment (11) a émis des recommandations pour la situation de dépistage. Il distingue les nodules solides détectés sur l'examen initial (seuil $\geq 100\text{mm}^3$ ou grand diamètre $\geq 5\text{mm}$), et ceux apparus durant le suivi, plus suspects, abaissant le seuil de ceux-ci à $\geq 4\text{mm}$ (ou 30mm^3). Notre seuil de 4mm reste donc pertinent. Ces experts recommandent en priorité l'utilisation de la mesure semi-automatique de volume, plus reproductible entre observateur et plus sensible à une faible augmentation en taille de la lésion que la mesure du diamètre. Les logiciels de mesure semi-automatique ne sont à l'heure actuelle pas standardisés et à l'origine d'une variabilité entre les différents constructeurs, mais également selon les protocoles d'acquisition et de reconstruction scanner, et ne sont pas pour certains utilisables pour les nodules proches de vaisseaux ou de la paroi, ou encore de petite taille. Nous avons fait le choix pour cette étude de ne pas utiliser la mesure semi-automatique, mais celle-ci pourra faire l'objet d'une étude ultérieure sur ces patients inclus. Afin de réduire les faux positifs, la notion de croissance du nodule (temps de doublement) est importante à prendre en compte mais n'est pas évaluée dans notre étude en raison de la complexité à mettre en œuvre un tel suivi.

La possibilité de reconnaître les différentes séries BD, UBD50 et UBD100 par leur qualité d'image et leur bruit rend impossible une lecture en aveugle pour ce critère.

Le caractère aveugle concerne donc uniquement l'identité du patient et le compte rendu de la lecture diagnostique.

Il existe également un biais de mémorisation lié au fait que 3 séries pour un même patient étaient lues par la même personne. Ceci a été limité par une remise des examens de façon périodique comportant au minimum 30 scanners, avec un ordre de présentation aléatoire, différent pour chaque radiologue.

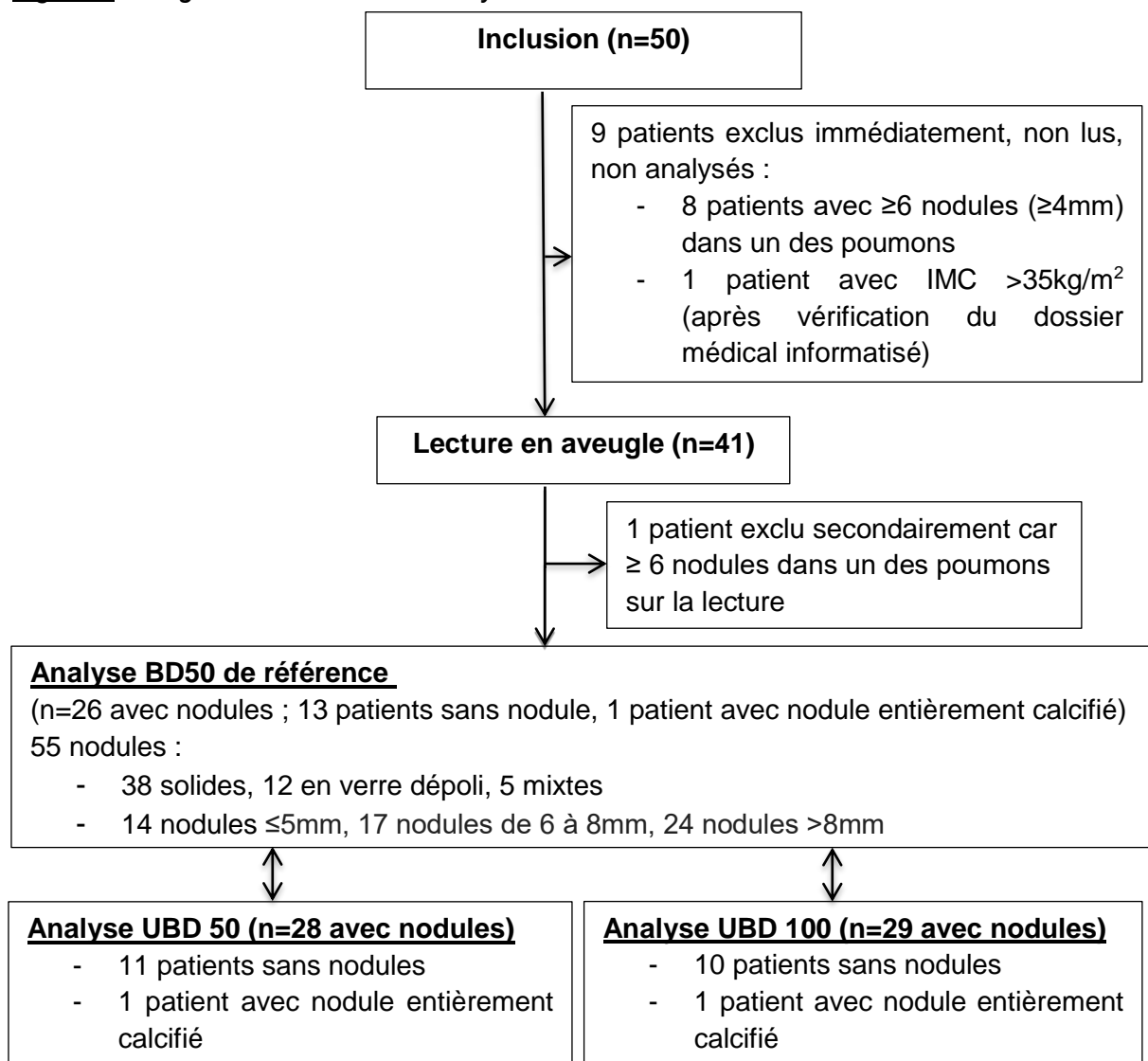
Enfin, nous avons décidé arbitrairement de tester des pourcentages de reconstruction itérative ASIR-V de 50 et 100%. Tang et ses collaborateurs ont par la suite évalué différents pourcentages d'ASIR-V, de 10 à 100% sur des scanners thoraciques non injectés, et ont montré qu'ASIR-V, comparé à ASIR, réduisait mieux le bruit et les artefacts, tout en maintenant une bonne finesse de l'image. Un pourcentage de 60% d'ASIR-V obtenait le meilleur compromis de qualité objective et subjective de l'image (38). Cette constatation paraissant après la validation de notre protocole, notre pourcentage d'ASIR-V de 50% est cependant proche.

C. RESULTATS INTERMEDIAIRES

Une analyse intermédiaire a été effectuée sur les 50 premiers patients, ayant pour but de se prononcer sur l'arrêt ou la poursuite de l'étude et de réajuster l'effectif si les caractéristiques des patients inclus ne correspondent pas à celles initialement prévues. Afin de conserver un seuil global de 5% lors de l'analyse finale, l'analyse intermédiaire a été réalisée avec un seuil de 0.1%. (Seuil $p < 0.001$)

1. Résumé de l'analyse

Figure 4 : Diagramme de flux de l'analyse intermédiaire



2. Caractéristiques des patients analysés (tableau 1)

	UBD 50	UBD 100
sexe (Femme/Homme)	11F / 17H	12F / 17H
âge (en années)	62.9 +/-11.4 (45-87)	62.2 +/-11.5 (45-87)
IMC (kg/m ²)	23.6 +/-3.8 (17.6-34.5)	23.6 +/-3.7 (17.6-34.5)
tabagisme	10 actifs / 10 sevrés / 7 non	9 actifs / 12 sevrés / 8 non

F=femme, H=homme, l'âge et l'IMC sont exprimés par la moyenne +/- écart type (valeur minimale-valeur maximale)

3. Paramètres de dose des patients analysés (tableau 2)

	BD	UBD
CTDIvol (mGy)	2.5 +/-0.2 (2.4-3.1)	0.2 +/-0 (0.2)
PDL (mGy.cm)	94.4 +/-12.0 (78.6-118.6)	9 +/-0.8 (7.9-10.5)
dose effective (mSv)	1.3 +/-0.2 (1.1-1.7)	0.1 +/-0 (0.1-0.2)
SSDE (mGy)	3.3 +/-0.2 (2.9-3.9)	0.3 +/-0 (0.2-0.4)

Résultats exprimés par la moyenne +/- écart type (valeur minimale-valeur maximale)

CTDIvol : index de dose scanographique volumique

PDL : Produit dose longueur = CTDIvol x longueur d'exposition

Dose effective = PDL x 0,014(39)

SSDE : "Size Specific dose Estimates" : CTDIvol pondéré par les diamètres antéro postérieur et transverses du patient(40)

4. Analyse objective du bruit :

Le bruit moyen mesuré par la déviation standard d'une région d'intérêt placée dans la trachée était plus important pour l'acquisition UBD50 : 90+/-11 ; comparé à 60+/-11 pour UBD100 ($p < 0.001$) et 57+/-12 pour BD50.

5. Résultats intermédiaires pour l'objectif principal

Pour l'objectif principal, la sensibilité du scanner UBD50 par rapport au scanner BD pour la détection des nodules est de 72.7% ; celle du scanner UBD100 par rapport au scanner BD est de 76.4%. Il n'y a pas de différence significative de sensibilité entre les deux acquisitions UBD50 et UBD100 ($p > 0.05$)

L'analyse de sensibilité des acquisitions UBD par rapport à BD50 par sous-groupes (tableaux 3 et 4), montre une possible meilleure détection des nodules solides, et des nodules de taille >8mm, qui restera à démontrer sur l'effectif total.

Tableau 3 : analyse par sous-groupe de densité du nodule

densité	UBD 50 / BD 50	UBD 100 / BD 50
nodules solides	78.9% (30VP, 9FP, 8FN)	81.6% (31VP, 14FP, 7FN)
nodules mixtes	80% (4VP, 1FP, 1FN)	80% (4VP, 2FP, 1FN)
nodules en verre dépoli	50% (6VP, 4FP, 6FN)	58.3% (7VP, 2FP, 5FN)

(VP : vrais positifs ; FP : faux positifs ; FN : faux négatifs)

Tableau 4 : analyse par sous-groupe de taille du grand axe du nodule

taille	UBD 50 / BD 50	UBD 100 / BD 50
4 à 5mm	57.1% (8VP, 4FP, 6FN)	57.1% (8VP, 5FP, 6FN)
6 à 8mm	70.6% (12VP, 5FP, 5FN)	82.4% (14VP, 10FP, 3FN)
>8mm	83.3% (20VP, 5FP, 4FN)	83.3% (20VP, 3FP, 4FN)

(VP : vrais positifs ; FP : faux positifs ; FN : faux négatifs)

6. Résultats intermédiaires pour les objectifs secondaires :

Objectif secondaire 1 : Performance diagnostique pour les nodules pulmonaires de plus long diamètre ≥ 4 mm, de l'acquisition scanner UBD par rapport à celle BD.

La performance diagnostique de l'UBD50 par rapport au scanner BD est de 40 vrais positifs, 14 faux positifs (dont 5 non solides et 4 ≤ 5 mm), 15 faux négatifs (dont 7 non solides, et 6 ≤ 5 mm). La valeur prédictive positive (VPP) est de 74.1%.

La performance diagnostique de l'UBD100 par rapport au scanner BD est de 42 vrais positifs, 18 faux positifs (dont 4 non solides et 5 ≤ 5 mm), 13 faux négatifs (dont 6 non solides, 6 ≤ 5 mm). La VPP est de 70%.

Objectif secondaire 2 : reproductibilité inter-acquisition des caractéristiques morphologiques des nodules concordants entre les deux acquisitions BD et UBD :

La reproductibilité est interprétée en fonction des coefficients présentés dans le tableau ci-dessous (41)

<u>Interprétation des coefficients de Kappa, de Lin et de l'ICC</u>	
< 0	Désaccord
0 - 0,20	Accord très faible
0,21 - 0,40	Accord faible
0,41 - 0,60	Accord modéré
0,61 - 0,80	Accord fort
0,81 - 1,00	Accord presque parfait

Nos résultats (tableau 5) montrent un accord presque parfait entre les 2 acquisitions BD et UBD, concernant la densité du nodule et donc sa caractérisation entre nodule solide ou en verre dépoli, la typologie en rapport avec un ganglion, ainsi que la mesure du plus grand axe.

Tableau 5 : concordance entre les acquisitions BD et UBD selon les coefficients de Kappa (κ) et de Lin pour les caractéristiques du nodule (résultats exprimés par la valeur et l'intervalle de confiance à 95%)

	concordance UBD50/BD	concordance UBD100/BD
densité du nodule	$\kappa = 0.88$ [0.67; 1]	$\kappa = 0.84$ [0.64; 1]
type de nodule (ganglion intra-pulmonaire ou non)	$\kappa = 0.94$ [0.78; 1]	$\kappa = 0.87$ [0.63; 1]
taille du plus grand axe	Lin=0.97 [0.95; 0.99]	Lin=0.91 [0.84; 0.95]

Les deux figures suivantes détaillent les concordances pour la taille du grand axe du nodule entre les acquisitions BD et UBD50 (Figure 5) et BD et UBD100 (Figure 6). Il existe une tendance à la surestimation de taille pour quelques nodules sur la série UBD100.

Figure 5 : Concordance entre BD50 et UBD50 pour la taille du plus grand axe

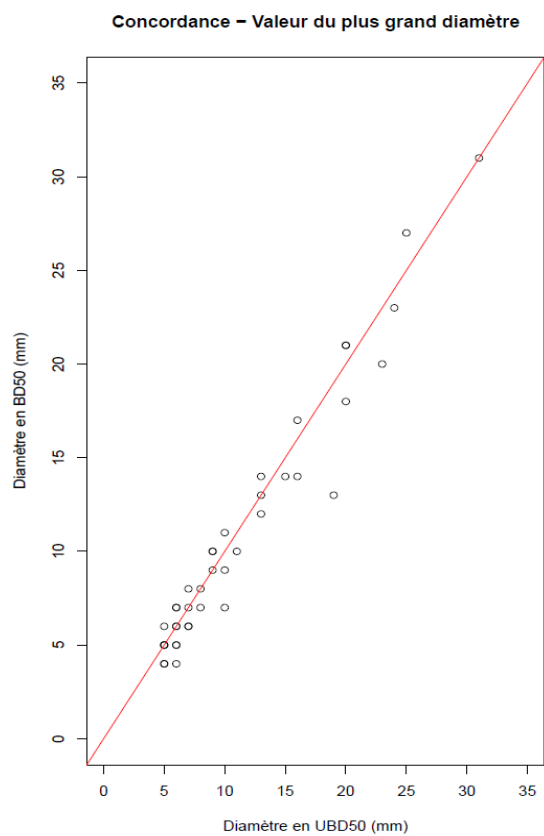
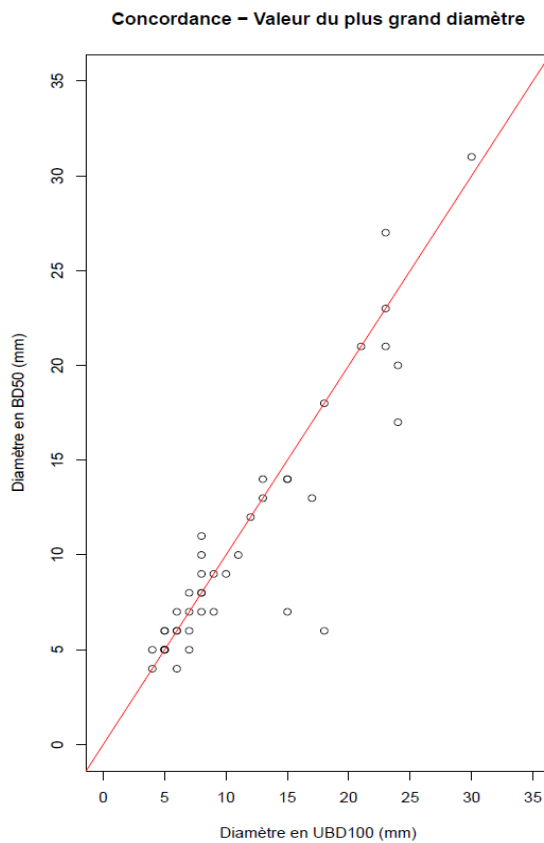


Figure 6 : Concordance entre BD50 et UBD100 pour la taille du plus grand axe



Objectif secondaire 3 : reproductibilité inter-observateur sur les séries UBD (entre les radiologues du même binôme pour les nodules retrouvés par les 2 observateurs).

Tableau 6 : concordance inter-observateur selon les coefficients de Kappa (κ) et de Lin pour les caractéristiques du nodule

	concordance UBD50	concordance UBD100
densité du nodule	$\kappa = 1$ [1; 1]	$\kappa = 1$ [1; 1]
type de nodule (ganglion intra-pulmonaire ou non)	$\kappa = 0.51$ [0.18; 0.83]	$\kappa = 0.5$ [-0.07; 0.88]
taille du plus grand axe	ICC=0.99 [0.96; 0.99]	ICC=0.99 [0.96; 1]

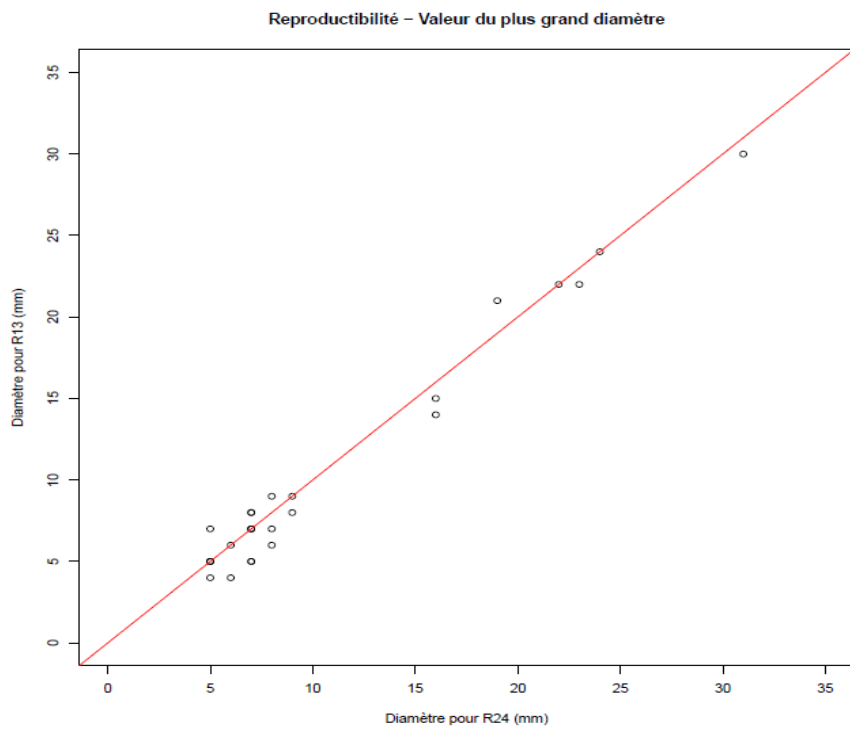
(Résultats exprimés par la valeur et l'intervalle de confiance à 95%)

Nos résultats (tableau 6) montrent un accord parfait pour la densité, et quasiment parfait pour la taille du nodule, entre les radiologues du même binôme. La reproductibilité pour le diagnostic de ganglion intra-pulmonaire est modérée.

La différence de mesure inter-observateur est de 0.35 mm de moyenne (-1.94 ; +2.63 mm) pour le scanner UBD50, et de 0.04 mm en moyenne (-1.48;1.92 mm) pour le scanner UBD100.

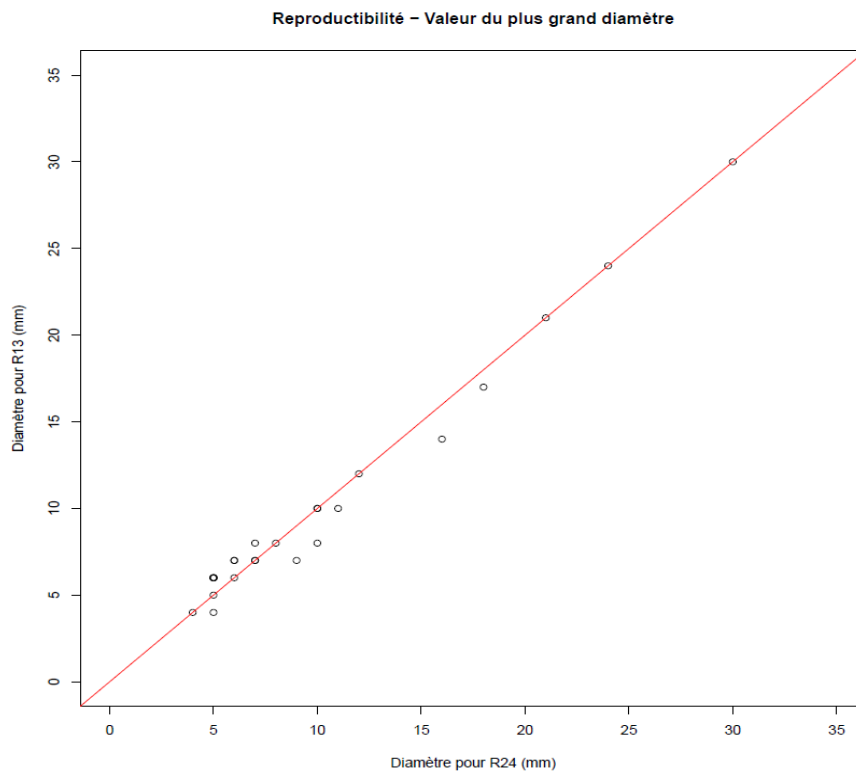
Les figures ci-dessous détaillent la reproductibilité des mesures du grand axe entre les deux radiologues du même binôme pour UBD50 (figure 7) et UBD100 (figure 8). On note une plus grande variabilité de mesure pour les nodules <10mm.

Figure 7 : *Reproductibilité pour la valeur du plus grand diamètre entre les radiologues du même binôme pour UBD50*



R13 : radiologue 1 ou 3 ; R24 : radiologue 2 ou 4 (Pour mémoire les binômes étaient radiologues 1+2 et 3+4)

Figure 8 : *Reproductibilité pour la valeur du plus grand diamètre entre les radiologues du même binôme pour UBD100*



Objectif secondaire 4 : Analyse de la détection en prenant en compte les caractéristiques du patient et du nodule.

a. Analyse de la détection en prenant en compte l'indice de masse corporelle

La figure 9 montre l'effet de l'IMC sur la détection des nodules pour la comparaison UBD50 et BD50. On observe que les faux négatifs (nodules non retrouvés en UBD50) sont plutôt retrouvés chez des patients avec un IMC élevé, alors que les faux positifs (nodules non retrouvés en BD50) plutôt chez des patients avec un IMC bas. Ces tendances ne sont pas retrouvées pour la comparaison entre UBD100 et BD50 (Figure 10).

Figure 9 : Effet de l'IMC du patient sur la détection des nodules pour la comparaison UBD50 et BD50

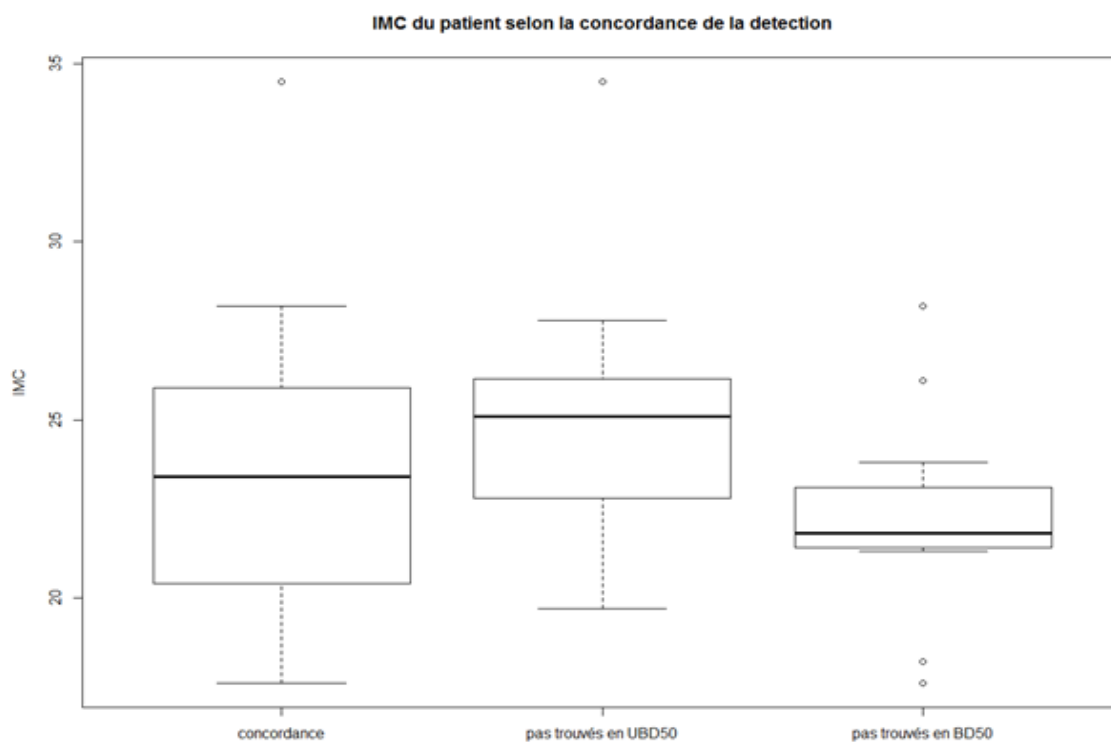
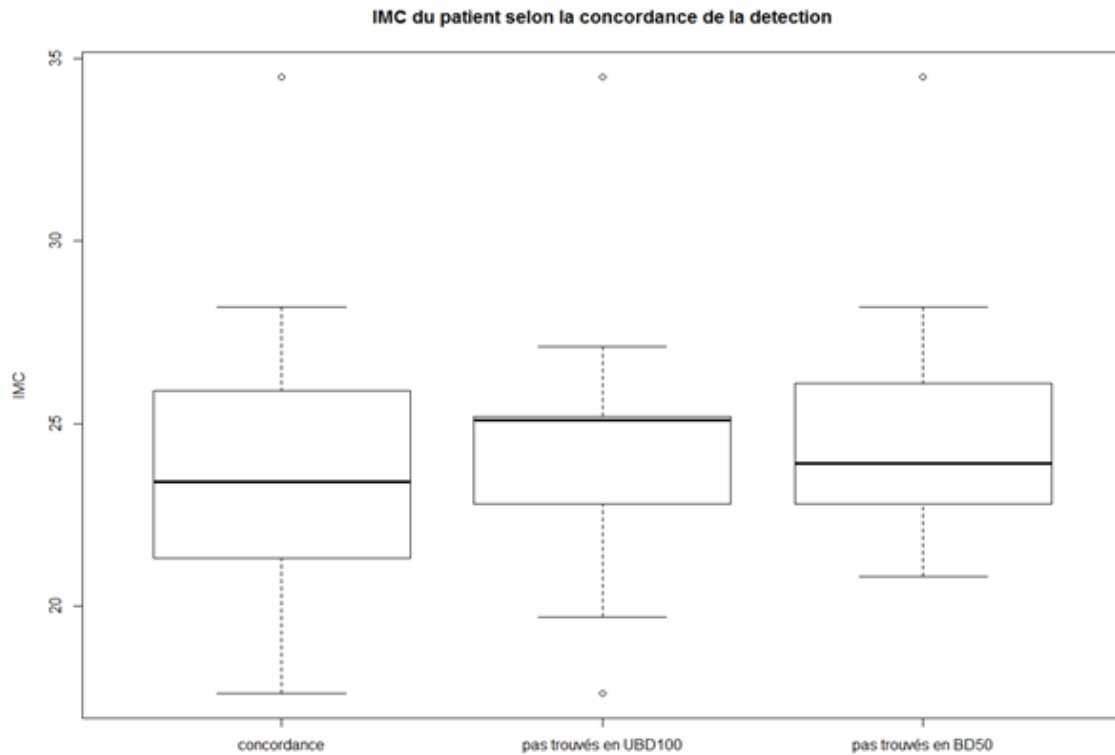


Figure 10 : Effet de l'IMC du patient sur la détection des nodules pour la comparaison UBD100 et BD50



b. Analyse de la détection en prenant en compte la taille du nodule

Les figures suivantes montrent l'effet de la taille du nodule sur la détection pour les deux comparaisons UBD50 et BD50 (Figure 11) et UBD100 et BD50 (Figure 12). On note que les nodules non concordants (faux positifs et faux négatifs) ont tendance à être de plus petite taille que les nodules concordants.

Figure 11 : Effet de la taille du nodule sur la détection des nodules pour la comparaison UBD50 et BD50

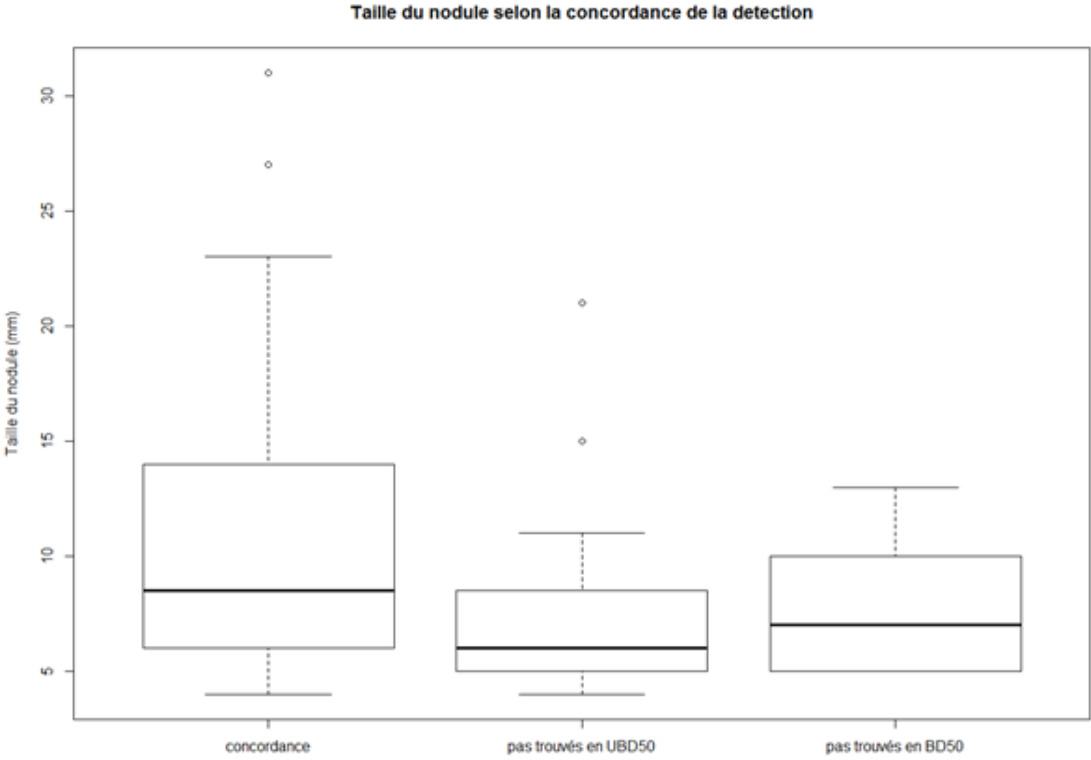
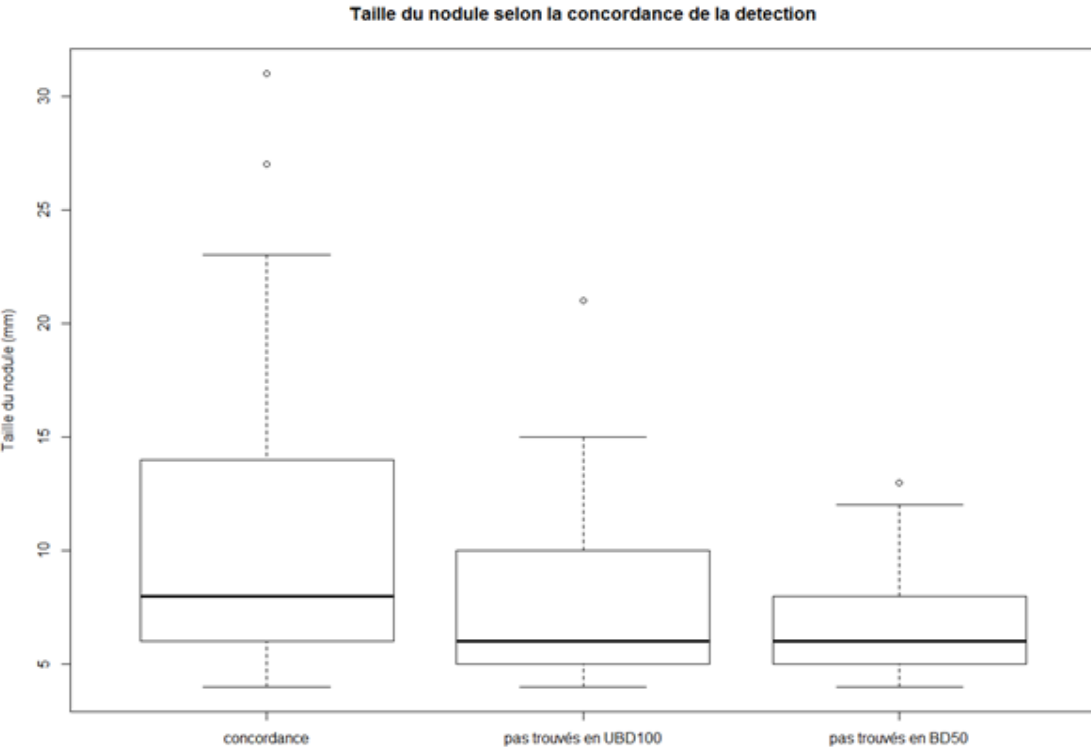


Figure 12 : Effet de la taille du nodule sur la détection des nodules pour la comparaison UBD100 et BD50



Objectif secondaire 5 : Concordance de la détection de l'emphysème entre les acquisitions scanner BD et UBD.

Il existe un accord fort entre les acquisitions UBD et BD pour la détection de l'emphysème.

Tableau 7 : concordance entre les acquisitions BD et UBD selon le coefficient de Kappa (κ) pour la détection de l'emphysème

	concordance UBD50-BD	concordance UBD100-BD
détection de l'emphysème	$\kappa = 0.79$ [0.46;1]	$\kappa = 0.61$ [0; 1]

(Résultats exprimés par la valeur et l'intervalle de confiance à 95%)

Objectif secondaire 6 : Concordance de l'évaluation des calcifications coronariennes (score de Weston) entre les acquisitions scanner BD et UBD.

Il existe un accord presque parfait entre les acquisitions UBD et BD pour l'évaluation des calcifications coronariennes.

Tableau 8 : concordance entre les acquisitions BD et UBD selon le coefficient de Lin pour l'évaluation des calcifications coronariennes

	concordance UBD50-BD	concordance UBD100-BD
évaluation des calcifications coronariennes	Lin= 0.91 [0.81; 0.95]	Lin= 0.91 [0.83; 0.95]

(Résultats exprimés par la valeur et l'intervalle de confiance à 95%)

Objectif secondaire 7 : Concordance de la détection des anomalies bronchiques entre les acquisitions scanner BD et UBD.

L'accord est modéré entre les acquisitions UBD et BD pour la détection des anomalies bronchiques.

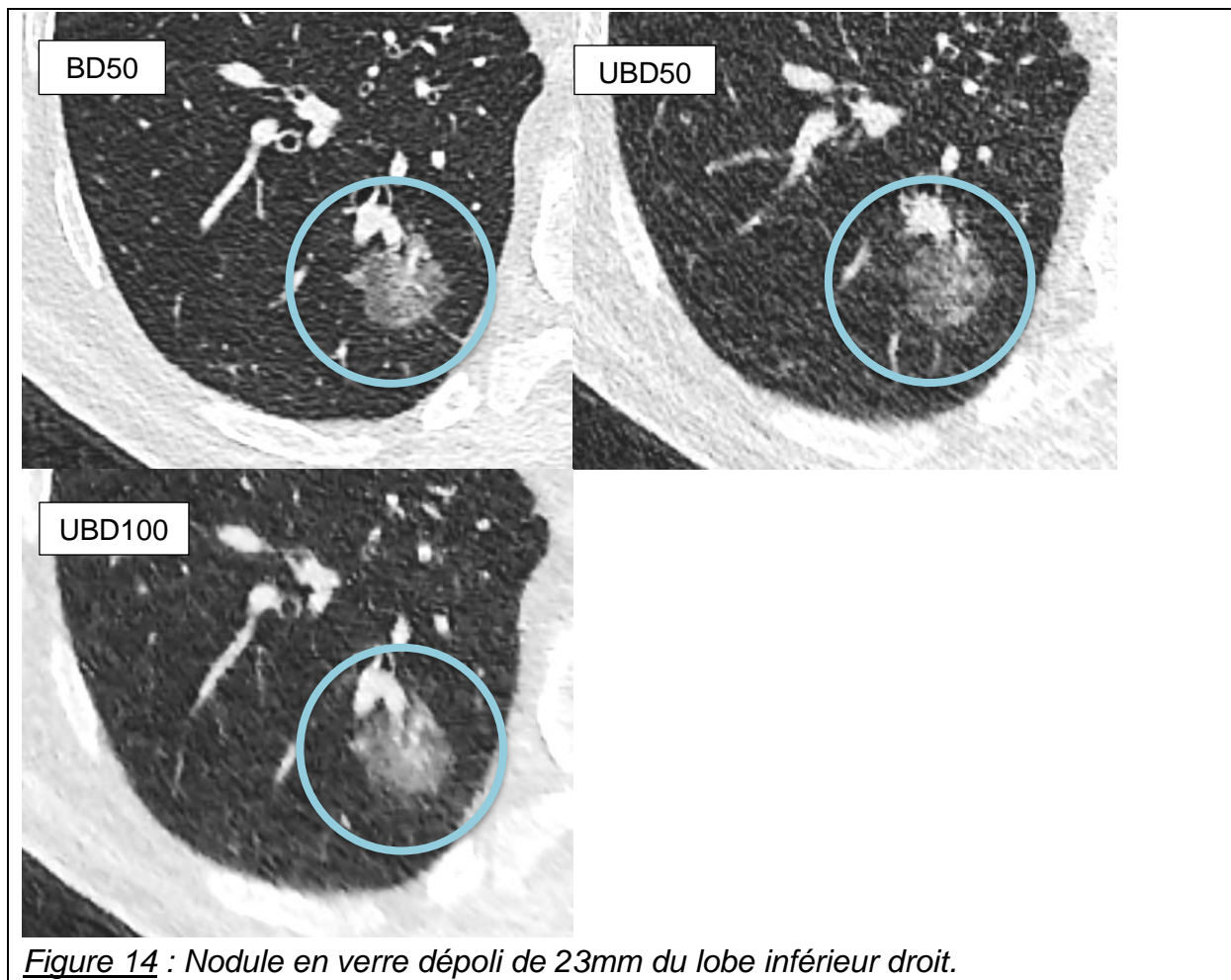
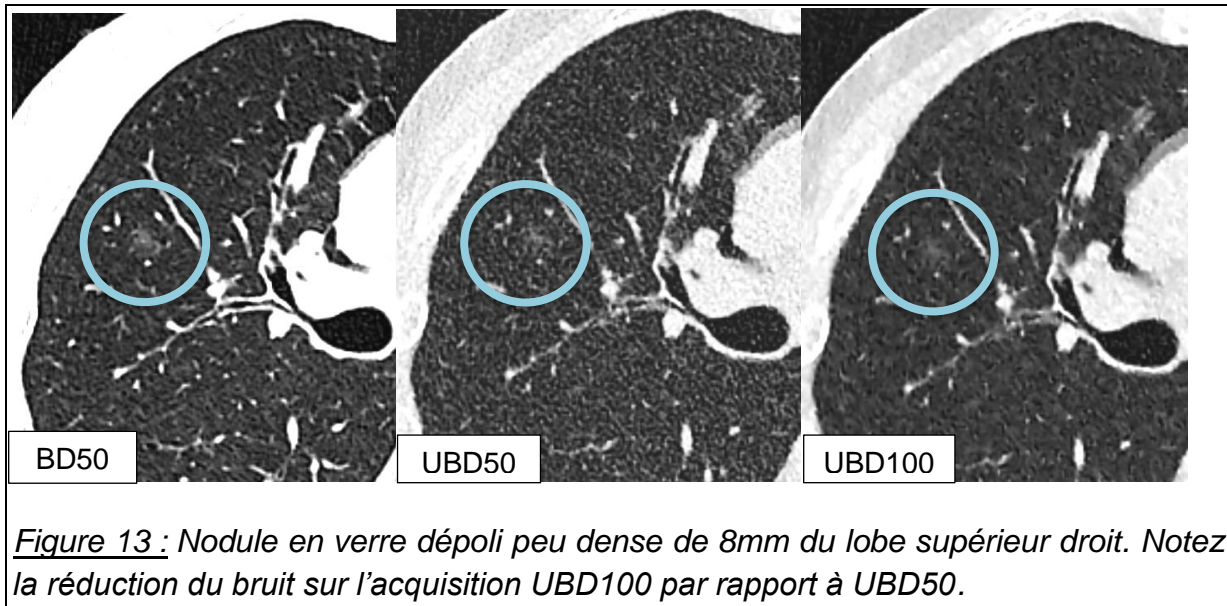
Tableau 9 : concordance entre les acquisitions BD et UBD selon le coefficient de Kappa (κ) pour la détection des anomalies bronchiques

	concordance UBD50-BD	concordance UBD100-BD
détection des anomalies bronchiques	$\kappa = 0.41$ [0.07;0.72]	$\kappa = 0.47$ [0.15; 0.79]

(Résultats exprimés par la valeur et l'intervalle de confiance à 95%)

7. Exemples

Les figures 13 à 18 montrent des exemples de nodules de densité et taille variées, comparés entre les acquisitions BD50, UBD50 et UBD100, ainsi que des exemples de calcifications coronaires et d'emphysème.



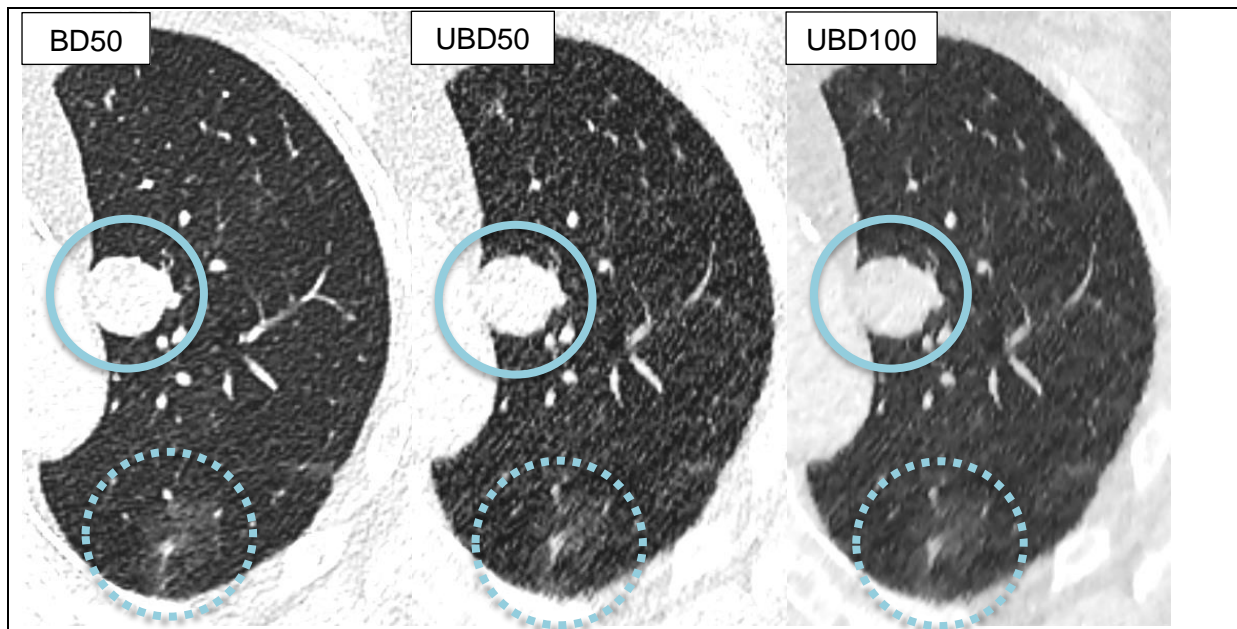


Figure 15 : Deux nodules visibles sur la même coupe : un nodule solide de 21mm du lobe supérieur gauche (contours pleins) et un nodule mixte de 21mm du lobe inférieur gauche (contours pointillés).

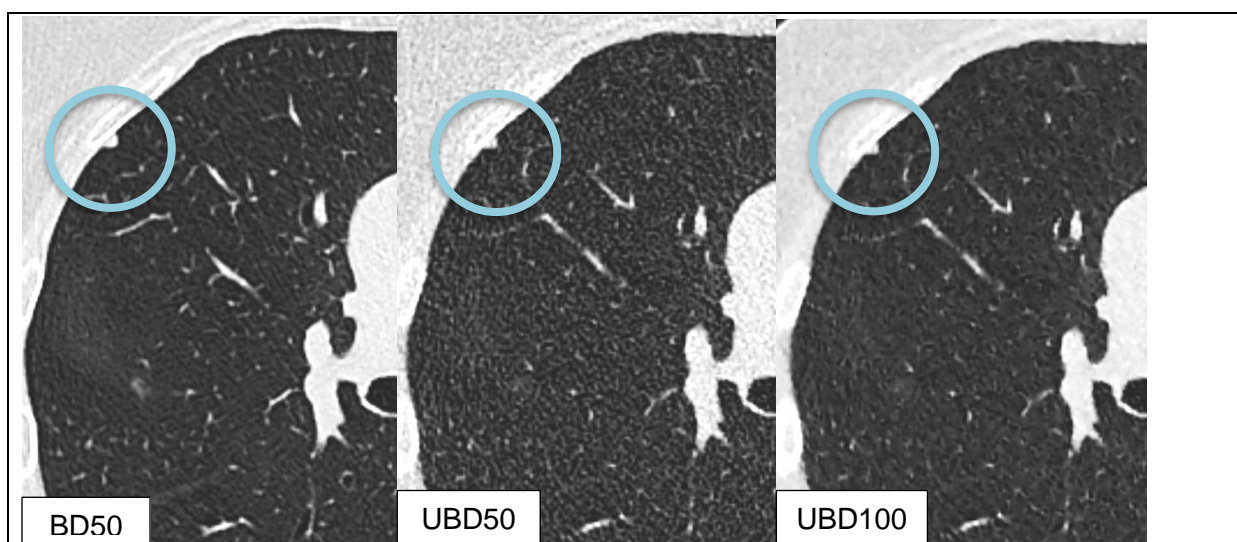


Figure 16 : Ganglion intra-pulmonaire de 4mm du lobe supérieur droit.

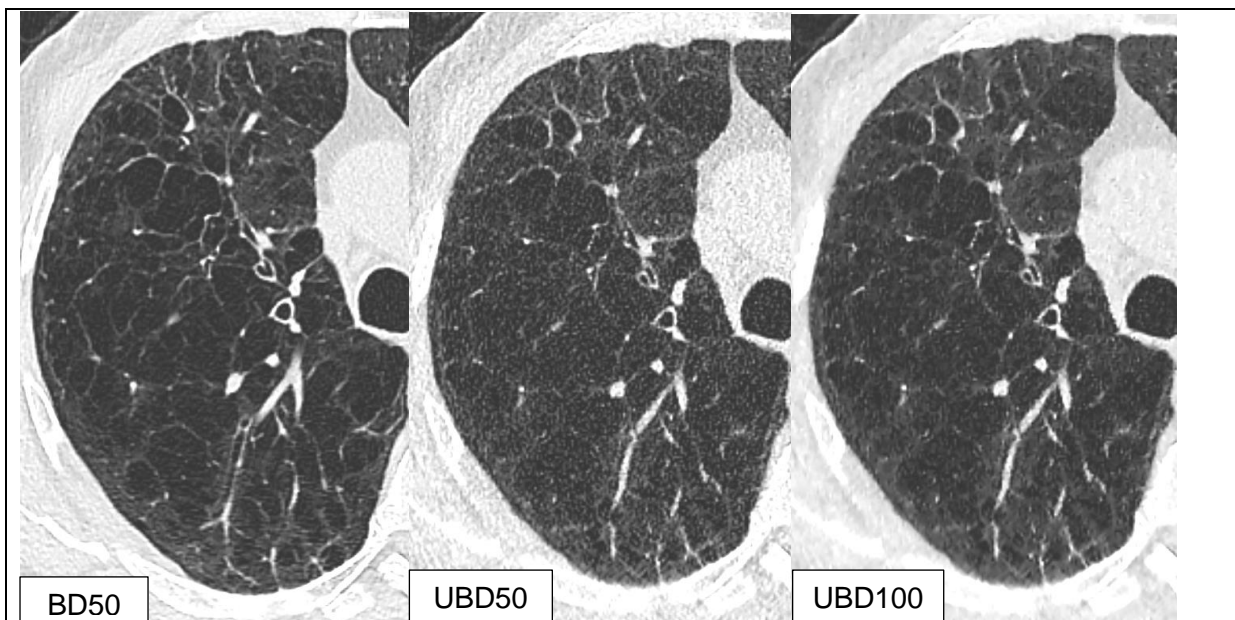


Figure 17 : Exemple d'un patient avec un emphysème centrolobulaire sévère.

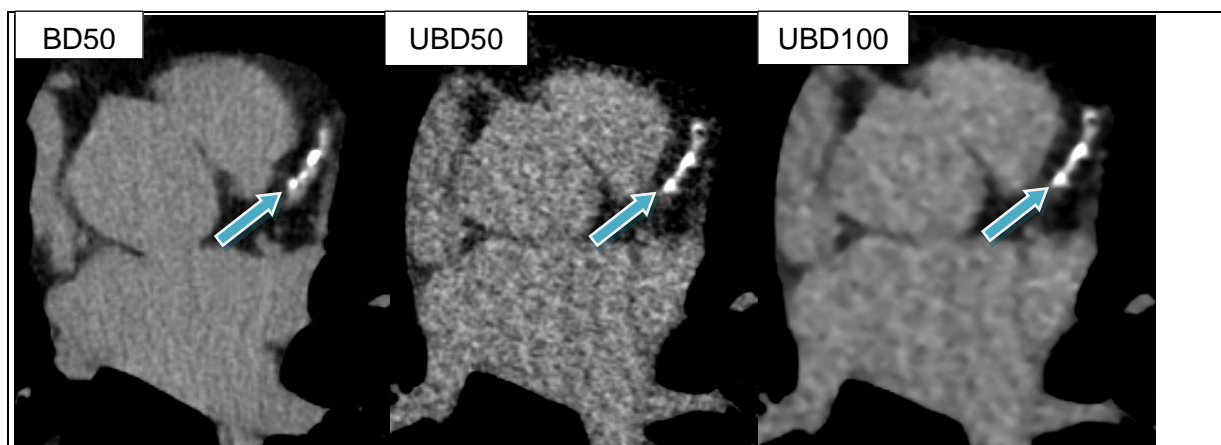


Figure 18 : Exemple d'un patient avec calcifications coronaires (flèche).

8. Discussion

Compte tenu du temps nécessaire à la mise en place et à la conduite de la recherche puis à l'analyse des images, à la vérification de la qualité des données et enfin au traitement statistique, nous présentons des données préliminaires sur 50 patients. Nous avons montré dans cette analyse des résultats préliminaires que la sensibilité globale de détection des nodules pulmonaires non calcifiés ≥ 4 mm en utilisant l'acquisition BD comme gold-standard est de 72.7% pour la série UBD50 et de 76.4% pour la série UBD100 (pour un objectif attendu de 90%), allant respectivement de 50% et 58.3% pour les nodules en verre dépoli à 78.9% et 81.6% pour les nodules solides ; et de 57.1% et 57.1% pour les nodules ≤ 5 mm à 83.3% et 83.3% pour les nodules > 8 mm. Pour les séries UBD50 et UBD100, on retrouve respectivement pour l'ensemble des nodules non calcifiés ≥ 4 mm 25% et 33% de faux positifs, et 27% et 24% de faux négatifs en comparaison à l'acquisition BD.

Nos résultats montrent un accord presque parfait entre les deux acquisitions BD et UBD pour les nodules concordants concernant leur densité, la typologie en rapport avec un ganglion, ainsi que la mesure du plus grand axe.

Pour la concordance inter-observateur entre les deux radiologues du même binôme on retrouve un accord parfait pour la densité, et quasiment parfait pour la taille du nodule, mais modéré pour le diagnostic de ganglion intra-pulmonaire.

Pour l'acquisition UBD50, la détection pourrait être influencée par l'IMC ; avec une tendance plus fréquente pour les faux négatifs chez des patients à IMC élevé et pour les faux positifs chez des patients à IMC bas. Les nodules non concordants ont tendance à être de plus petite taille que les nodules concordants.

Enfin, la concordance est forte entre les acquisitions UBD et BD pour la détection de l'emphysème, presque parfaite pour l'évaluation des calcifications coronariennes, et modérée pour la détection des anomalies bronchiques.

Concernant la sensibilité de détection des nodules (72.7% pour la série UBD50 et de 76.4% pour la série UBD100 ; et respectivement de 50% et 58.3% pour les nodules en verre dépoli, et de 57.1% et 57.1% pour les nodules ≤ 5 mm), nos résultats sont proches mais globalement inférieurs à ceux des études précédentes : Sui et al. trouvent une sensibilité de 92% sur des scanners UBD (0.13 \pm 0.11 mSv) avec reconstruction itérative (SAFIRE) vs 86 à 89% avec reconstruction en rétroprojection

filtrée, en comparaison à des scanners basse dose (1.16+/-0.39 mSv) (30). Nagatani et al ont trouvé une sensibilité globale de 60 à 76% pour le scanner UBD (0.29mSv) et 62 à 91% pour le scanner BD (1.74mSv) (p=0.043) vs dose standard (3.52mSv), utilisant l'algorithme AIDR3D (Toshiba Medical Systems, Otawara, Tochigi, Japan) (42). Plus récemment, Vardhanabhuti et al. ont publié une étude sur 98 patients, comparant des acquisitions standard (3.3+/-1.26mSv), et ultra basse dose (0.14+/-0.01mSv) reconstruites avec ASIR 30% et MBIR : la sensibilité est de 83% pour les nodules solides et 87% pour les nodules en verre dépoli, avec une chute à 43% pour les nodules solides ≤ 4 mm (43). Enfin, Messerli et al. trouvent une sensibilité globale de 91.2% sur une série récente de 202 patients explorés par scanner avec reconstruction itérative (ADMIRE, 3e génération, Siemens) en UBD (0.13+/-0.01mSv) vs BD (1.8+/-0.7mSv) ; baissant à 89.5% pour les nodules < 5 mm, et 77.5% pour les nodules en verre dépoli (44). On remarquera dans cette dernière étude l'exclusion secondaire de 21 patients pour condensation ou verre dépoli diffus. Nos résultats intermédiaires montrent comme ces études précédentes une moins bonne performance de l'UBD pour la détection des nodules en verre dépoli, et des petits nodules ≤ 5 mm. Une des explications possibles à la moindre détection des nodules en verre dépoli est la qualité d'image dégradée affectant particulièrement les images subtiles peu denses.

Nous retrouvons des performances diagnostiques de l'UBD par rapport au BD de 25% (UBD50) et 33% (UBD100) de faux positifs, et 27% et 24% de faux négatifs respectivement. Les études précédentes retrouvent un taux de faux négatifs inférieur : 7.8 et 8.7% respectivement pour les études de Messerli et Sui (30,44) et un taux de faux positifs nettement inférieur pour l'étude de Sui (2.4%), mais très hétérogène et parfois supérieur à nos résultats parmi les lecteurs de l'étude de Yoon (7.9% à 71.9%) (28). La relecture côte à côte des faux positifs et faux négatifs montre que les nodules en verre dépoli sont bien visibles rétrospectivement en UBD, mais sont parfois difficiles à distinguer d'une simple plage en verre dépoli qui entre dans un tout autre cadre diagnostique. De même les petits nodules sont rétrospectivement visibles sur l'acquisition UBD mais leur caractère nodulaire est parfois plus difficile à affirmer en UBD. La relecture des faux positifs montre également que l'acquisition UBD met parfois en défaut la caractérisation de petites opacités, diagnostiquées comme nodules sur l'UBD mais qui correspondent sur le BD à des impactions

bronchiques distales, des foyers de condensation ou des troubles ventilatoires. Ces difficultés de caractérisation impactent directement la sensibilité de détection.

La reproductibilité détaillée par densité, type ou taille des nodules concordants entre les acquisitions BD et UBD n'a pas été évaluée à notre connaissance sur les études précédentes.

Concernant la concordance inter-observateur au sein des binômes pour les acquisitions UBD, la variabilité de taille retrouvée (-1.94 ; +2.63 mm pour le scanner UBD50, et -1.48;1.92 mm pour le scanner UBD100) est proche de celle de +/-1.73 retrouvée par Revel et al.(35) dans une étude utilisant le scanner à dose normale.

La perte de détection chez les patients obèses sévères a été décrite par Vardhanabhuti pour des scanners ultra basse dose (0.14+/-0.01mSv) chez des patients avec un IMC >38 (43), et par Messerli avec une sensibilité tombant à 84.9% pour un IMC à 35 (vs 92.6% pour un IMC à 25) (44), corroborant notre tendance à l'augmentation des faux négatifs avec l'augmentation de l'IMC avec la reconstruction UBD50. Cela est expliqué par une qualité d'image moindre chez les patients obèses, liée à l'augmentation nécessaire de la dose pour pénétrer les tissus. Cette constatation nous conforte donc pour la non inclusion des patients avec IMC>35. On remarque cependant que la reconstruction UBD à 100% d'ASIR-V semble plus robuste face à la variation de l'IMC que celle à 50% d'ASIR-V, probablement en raison de la diminution du bruit.

Les nodules non concordants ont tendance à être de plus petite taille que les nodules concordants. En effet les nodules de 4 mm sont moins bien détectés sur l'UBD. Mais à l'inverse certains petits nodules de 4 mm n'ont pas été détectés en BD alors qu'ils ont été retenus en UBD (faux positifs). Lors de la relecture des images a posteriori, il s'avère que ces nodules sont visibles sur les deux acquisitions. Une des explications serait que ces nodules aient été mesurés différemment : tantôt <4mm sur une acquisition, et tantôt ≥4mm sur l'autre, lié à une variabilité intra individuelle de mesure connue et non négligeable. En effet, Revel et al ont montré un coefficient de répétabilité pour un même observateur entre 1.32 et 1.70mm (35). Cette limite impacte également directement le critère principal de jugement.

Concernant la détection des calcifications coronaires, Messerli et al. ont également trouvé une corrélation forte pour l'évaluation des calcifications coronaires selon un score visuel ($Kappa=0.85$) entre une acquisition UBD et une acquisition BD (45).

Concernant l'emphysème, Kim et al. détectaient moins d'emphysème pour leur protocole de scanner UBD utilisant 80kVp et 30mAs (dose effective 0.31mSv) comparé au protocole UBD utilisant 100kVp et 20mAs (0.44mSv) et au protocole BD (27). Hata et al. ont montré une excellente corrélation ($ICC=0.97$) entre UBD avec reconstruction itérative comparé à un scanner dose standard (6.66mSv) et reconstruit par rétroprojection filtrée pour la quantification automatique de l'emphysème (46).

La concordance est modérée pour la détection des anomalies bronchiques dans notre étude, cependant la variabilité inter-observateur est connue pour être médiocre pour ces critères ($Kappa$ de 0.17 à 0.4 pour l'épaississement des parois bronchiques, de 0.11 à 0.31 pour la dilatation, et 0.09 à 0.38 pour les impactions mucoïdes dans une étude sur 33 pneumologues et 25 radiologues répartis en 5 groupes (47)).

Pour notre étude, l'analyse de ces modifications liées au tabac est prometteuse mais limitée par le faible effectif au vu des intervalles de confiance. Cette analyse pourra être effectuée sur l'ensemble des patients inclus, avec ou sans nodules, sur l'analyse finale.

Il faut enfin souligner que 29 des 50 premiers patients inclus ont été analysés, dû notamment à un nombre important d'exclusion secondaire pour la présence de plus de 6 nodules dans au moins un poumon. En effet ce critère d'exclusion secondaire pour nodules multiples, utilisé dans certaines études précédentes (42,44), a été choisi car l'analyse aurait été trop compliquée à mettre en œuvre. Par ailleurs, quelques patients étaient d'analyse difficile, avec des plages nodulaires probablement infectieuses, ou des importants artefacts de mouvements respiratoires. Ces résultats restent donc à confirmer sur une population plus grande.

Malgré tout, nous totalisons 55 nodules sur les 50 premiers patients, le compte nécessaire de 124 nodules selon le calcul initial de l'échantillon sera probablement atteint voire dépassé avec l'inclusion des 150 patients.

D. CONCLUSION SIGNÉE

THÈSE SOUTENUE PAR : Marie LUDWIG

TITRE :

ÉTUDE NPUBD : DÉTECTION DES NODULES PULMONAIRES, COMPARAISON D'UNE ACQUISITION SCANNER ULTRA-BASSE DOSE (À UNE IRRADIATION PROCHE DE LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE FACE ET PROFIL) VERSUS BASSE DOSE

CONCLUSION :

NpUBD est une étude monocentrique, prospective, non randomisée avec lecture en aveugle des critères de jugement, comparant une technique de scanner thoracique avec un protocole ultra basse dose, plus de 10 fois moins irradiant que le scanner basse dose de référence, pour la détection des nodules pulmonaires et d'autres modifications liées au tabac. Nous testons ASIR-V qui est un algorithme de reconstruction itérative de 3e génération, à différents pourcentages. Il s'agit de la première étude prospective de ce type sur une population française. Le protocole a été mis en place au sein du service d'imagerie du CHUGA, avec l'inclusion prévue de 150 patients. Une analyse intermédiaire sur les 50 premiers patients montre une sensibilité de détection des nodules pulmonaires non calcifiés $\geq 4\text{mm}$ inférieure à l'objectif attendu. Cette sensibilité de détection est d'autant plus basse pour les nodules en verre dépoli et de petite taille. Néanmoins, les caractéristiques des nodules concordants entre les acquisitions basse dose et ultra basse dose apparaissent fortement reproductibles, et ces premiers résultats nécessitent d'être confirmés sur l'analyse à effectif complet. Cette analyse intermédiaire a permis de supposer la capacité à atteindre la puissance prévue avec l'inclusion des 150 patients, et de valider la poursuite de l'étude. En outre, la constitution de cette cohorte de scanners ultra basse dose comparés à une acquisition basse dose pour un même patient pourra être à l'origine de nouveaux travaux, comme l'étude de la volumétrie des nodules ou la quantification automatique de l'emphysème.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 9/10/18

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

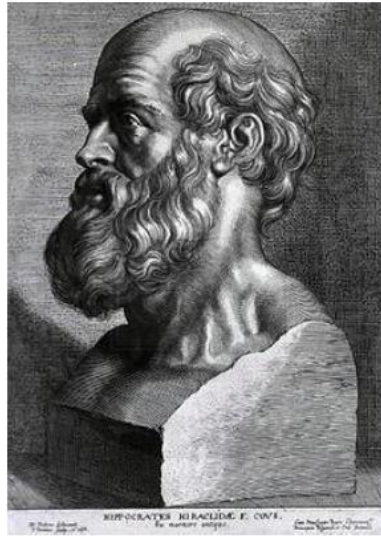
pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Gilbert FERRETTI

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REFERENCES

1. Agence internationale pour la recherche du cancer, globocan. Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* juill 2015;10(7):990-1003.
3. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Randomized Trial. *JAMA.* 2 nov 2011;306(17):1865.
4. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med.* 4 août 2011;365(5):395-409.
5. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung Cancer Screening. *Am J Respir Crit Care Med.* janv 2015;191(1):19-33.
6. Haute Autorité de Santé. Pertinence du dépistage du cancer broncho pulmonaire en France [Internet]. 2016 janv. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport_depistage_cbp_.pdf
7. Couraud S, Cortot AB, Greillier L, Gounant V, Menecier B, Girard N, et al. From randomized trials to the clinic: is it time to implement individual lung-cancer screening in clinical practice? A multidisciplinary statement from French experts on behalf of the french intergroup (IFCT) and the groupe d'Oncologie de langue française (GOLF). *Ann Oncol.* mars 2013;24(3):586-97.
8. Milleron B, Gounant V, Khalil A, Couraud S. Le dépistage du cancer du poumon. *Rev Pneumol Clin.* févr 2017;73(1):27-33.
9. Vansteenkiste J, Crino L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 1 août 2014;25(8):1462-74.
10. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers J-W, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax.* janv 2017;72(1):48-56.
11. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol.* déc 2017;18(12):e754-66.
12. Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of Lung Nodules Detected by Volume CT Scanning. *N Engl J Med.* 3 déc 2009;361(23):2221-9.
13. IRSN. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. 2015. Report No.: IRSN/2015-00001.
14. Exemple du vol Airfrance du 18/8/18 sur <https://www.sievert-system.org/#Calcul>.
15. IRSN. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2012. 2014 oct. Report No.: IRSN PRP-HOM N°2014-6.
16. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation and National Research Council. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, D.C: The National Academies Press; 2006.
17. Kubo T, Ohno Y, Seo JB, Yamashiro T, Kalender WA, Lee CH, et al. Securing safe and informative thoracic CT examinations—Progress of radiation dose reduction techniques. *Eur J Radiol.* janv 2017;86:313-9.
18. Bricault I. La reconstruction itérative en scanner : pourquoi ? Comment ça marche ? *J Imag Diagn Interv.* avr 2018;1(2):76-80.

19. Litmanovich DE, Tack DM, Shahrzad M, Bankier AA. Dose Reduction in Cardiothoracic CT: Review of Currently Available Methods. *RadioGraphics*. oct 2014;34(6):1469-89.
20. Ludes C, Schaal M, Labani A, Jeung M-Y, Roy C, Ohana M. Scanner thoracique ultra-basse dose : la mort de la radiographie thoracique ? *Presse Médicale*. mars 2016;45(3):291-301.
21. Neroladaki A, Botsikas D, Boudabbous S, Becker CD, Montet X. Computed tomography of the chest with model-based iterative reconstruction using a radiation exposure similar to chest X-ray examination: preliminary observations. *Eur Radiol*. févr 2013;23(2):360-6.
22. Vardhanabhuti V, Loader RJ, Mitchell GR, Riordan RD, Roobottom CA. Image Quality Assessment of Standard- and Low-Dose Chest CT Using Filtered Back Projection, Adaptive Statistical Iterative Reconstruction, and Novel Model-Based Iterative Reconstruction Algorithms. *Am J Roentgenol*. mars 2013;200(3):545-52.
23. Ichikawa Y, Kitagawa K, Nagasawa N, Murashima S, Sakuma H. CT of the chest with model-based, fully iterative reconstruction: comparison with adaptive statistical iterative reconstruction. *BMC Med Imaging [Internet]*. déc 2013 [cité 24 sept 2018];13(1). Disponible sur: <http://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2342-13-27>
24. Padole A, Singh S, Ackman JB, Wu C, Do S, Pourjabbar S, et al. Submillisievert Chest CT With Filtered Back Projection and Iterative Reconstruction Techniques. *Am J Roentgenol*. oct 2014;203(4):772-81.
25. Montet X, Hachulla A-L, Neroladaki A, Lador F, Rochat T, Botsikas D, et al. Image quality of low mA CT pulmonary angiography reconstructed with model based iterative reconstruction versus standard CT pulmonary angiography reconstructed with filtered back projection: an equivalency trial. *Eur Radiol*. juin 2015;25(6):1665-71.
26. De Marco P, Origgi D. New adaptive statistical iterative reconstruction ASiR-V: Assessment of noise performance in comparison to ASiR. *J Appl Clin Med Phys*. mars 2018;19(2):275-86.
27. Kim Y, Kim YK, Lee BE, Lee SJ, Ryu YJ, Lee JH, et al. Ultra-Low-Dose CT of the Thorax Using Iterative Reconstruction: Evaluation of Image Quality and Radiation Dose Reduction. *Am J Roentgenol*. juin 2015;204(6):1197-202.
28. Yoon HJ, Chung MJ, Hwang HS, Moon JW, Lee KS. Adaptive Statistical Iterative Reconstruction-Applied Ultra-Low-Dose CT with Radiography-Comparable Radiation Dose: Usefulness for Lung Nodule Detection. *Korean J Radiol*. oct 2015;16(5):1132-41.
29. Huber A, Landau J, Ebner L, Bütikofer Y, Leidolt L, Brela B, et al. Performance of ultralow-dose CT with iterative reconstruction in lung cancer screening: limiting radiation exposure to the equivalent of conventional chest X-ray imaging. *Eur Radiol*. oct 2016;26(10):3643-52.
30. Sui X, Meinel FG, Song W, Xu X, Wang Z, Wang Y, et al. Detection and size measurements of pulmonary nodules in ultra-low-dose CT with iterative reconstruction compared to low dose CT. *Eur J Radiol*. mars 2016;85(3):564-70.
31. IRSN. Analyse des données relatives à la mise à jour des niveaux de référence diagnostiques en radiologie et en médecine nucléaire, bilan 2013-2015. 2016 nov. Report No.: PRP-HOM 2016-00006.
32. Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, Brambilla C, Thony F, Coulomb M, et al. Pulmonary nodule detection on MDCT images: evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection. *Eur Radiol*. déc 2007;17(12):3148-56.
33. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, McWilliams AM, MacDonald SL, Lam S, et al. Perifissural Nodules Seen at CT Screening for Lung Cancer. *Radiology*. mars 2010;254(3):949-56.
34. Kirsch J, Buitrago I, Mohammed T-LH, Gao T, Asher CR, Novaro GM. Detection of coronary calcium during standard chest computed tomography correlates with multi-detector computed tomography coronary artery calcium score. *Int J Cardiovasc Imaging*. juin 2012;28(5):1249-56.
35. Revel M-P, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Frija G. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology*. mai 2004;231(2):453-8.

36. Gierada DS, Pinsky P, Nath H, Chiles C, Duan F, Aberle DR. Projected Outcomes Using Different Nodule Sizes to Define a Positive CT Lung Cancer Screening Examination. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. nov 2014 [cité 24 sept 2018];106(11). Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju284>
37. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. juill 2017;284(1):228-43.
38. Tang H, Yu N, Jia Y, Yu Y, Duan H, Han D, et al. Assessment of noise reduction potential and image quality improvement of a new generation adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR-V) in chest CT. *Br J Radiol*. janv 2018;91(1081):20170521.
39. Task Group on Control of Radiation Dose in Computed Tomography. Managing patient dose in computed tomography. A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*. 2000;30(4):7-45.
40. American Association of Physicists in Medicine. Size-specific dose estimates (SSDE) in pediatric and adult body CT Examinations. College Park; 2011. Report No.: AAPM Task Group 204.
41. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. mars 1977;33(1):159-74.
42. Nagatani Y, Takahashi M, Murata K, Ikeda M, Yamashiro T, Miyara T, et al. Lung nodule detection performance in five observers on computed tomography (CT) with adaptive iterative dose reduction using three-dimensional processing (AIDR 3D) in a Japanese multicenter study: Comparison between ultra-low-dose CT and low-dose CT by receiver-operating characteristic analysis. *Eur J Radiol*. juill 2015;84(7):1401-12.
43. Vardhanabhuti V, Pang C-L, Tenant S, Taylor J, Hyde C, Roobottom C. Prospective intra-individual comparison of standard dose versus reduced-dose thoracic CT using hybrid and pure iterative reconstruction in a follow-up cohort of pulmonary nodules—Effect of detectability of pulmonary nodules with lowering dose based on nodule size, type and body mass index. *Eur J Radiol*. juin 2017;91:130-41.
44. Messerli M, Kluckert T, Knitel M, Wälti S, Desbiolles L, Rengier F, et al. Ultralow dose CT for pulmonary nodule detection with chest x-ray equivalent dose – a prospective intra-individual comparative study. *Eur Radiol*. août 2017;27(8):3290-9.
45. Messerli M, Hechelhammer L, Leschka S, Warschkow R, Wildermuth S, Bauer RW. Coronary risk assessment at X-ray dose equivalent ungated chest CT: Results of a multi-reader study. *Clin Imaging*. mai 2018;49:73-9.
46. Hata A, Yanagawa M, Kikuchi N, Honda O, Tomiyama N. Pulmonary Emphysema Quantification on Ultra-Low-Dose Computed Tomography Using Model-Based Iterative Reconstruction With or Without Lung Setting: *J Comput Assist Tomogr*. juin 2018;1.
47. Barr CopdgCWGRG, Berkowitz EA, Bigazzi F, Bode F, Bon J, Bowler RP, et al. A Combined Pulmonary-Radiology Workshop for Visual Evaluation of COPD: Study Design, Chest CT Findings and Concordance with Quantitative Evaluation. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 29 mars 2012;9(2):151-9.