

Détection et caractérisation des nodules pulmonaires : comparaison entre scanners ultra-basse dose et scanner basse dose utilisant la 3e génération de reconstruction itérative ASIR-V

Anthony Colé

▶ **To cite this version:**

Anthony Colé. Détection et caractérisation des nodules pulmonaires : comparaison entre scanners ultra-basse dose et scanner basse dose utilisant la 3e génération de reconstruction itérative ASIR-V. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03187188

HAL Id: dumas-03187188

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03187188

Submitted on 31 Mar 2021

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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2020

DETECTION OF PULMONARY NODULES : COMPARISON OF ULTRA LOW DOSE CT WITH LOW DOSE CT USING THIRD GENERATION ITERATIVE RECONSTRUCTION

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Anthony COLÉ

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 07/09/2020,

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur R. FERRETTI Gilbert (Directeur de thèse)

Membres :

M. le Professeur MOREAU-GAUDRY Alexandre

Mme le Docteur TOFFART Anne-Claire

Mme le Docteur REYMOND Émilie

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 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
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 cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
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

Mis à jour le 10 septembre 2019

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
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	Cancérologie
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
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
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 Gaétan	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	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

Mis à jour le 10 septembre 2019

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
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	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
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
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

Mis à jour le 10 septembre 2019

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
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	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
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	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
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	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
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	Médecine intensive-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	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Mis à jour le 10 septembre 2019

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Professeur Gilbert FERRETTI : tout d'abord un grand merci pour votre patience tout au long de ce travail de longue haleine qui se finalise enfin ! Je crois que l'on peut être fiers de n'avoir jamais baissé les bras et finalement réussi à produire un travail, je l'espère, de qualité. À la console j'ai apprécié votre pragmatisme et votre dynamisme, qualités précieuses que l'on a vite tendance à perdre au fil des semestres. Enfin, merci pour votre humour inimitable !

Professeur Alexandre MOREAU-GAUDRY : mes remerciements vont être similaires à ceux adressés à Mr Ferretti : merci pour votre pugnacité dans ce travail qui aura mis 4 ans à se finaliser. Vous avez tenu bon et pour cela je vous remercie.

Docteur Emilie REYMOND : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, une première pour toi…comme pour moi !! Et surtout merci pour ta bienveillance tout au long de mon internat, tu as toujours été disponible pour un avis, un renseignement ou même juste m'écouter. J'ai beaucoup appris avec toi, notamment comment différencier un myome d'un diverticule colique, et ça, ça n'a pas de prix !

Docteur Anne-Claire TOFFART : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury après celui de Marie, et donc de suivre ce travail jusqu'à son terme. J'espère que sa conclusion ne vous décevra pas.

À mes proches :

Mes parents : merci à vous d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir toujours soutenu, épaulé, aidé. Je suis loin d'être un cadeau, j'en ai bien conscience, et je ne pourrai jamais assez vous remercier de votre patience…sans vous je ne serai pas là où j'en suis aujourd'hui…donc MERCI !

Max : que dire…une longue amitié qui a connu un ventre mou…pas bien grave. Il reste beaucoup de bons moments à venir.

Ciçou : LA première rencontre de médecine…Au final on a pris des chemins très différents mais je garderai en mémoire un paquet de beaux souvenirs de nos débuts de carabin…

Papaillou : en réfléchissant à ce que j'allai écrire, j'ai compté les années depuis notre première rencontre…ça fait long et ça ne nous rajeunit pas…ça met en perspective mes « longues études » qui se finissent enfin…pas si longues que ça du coup au final ! J'espère pouvoir vite vous revoir, peut-être pour tes 40 berges ?!

Pierre : on n'a pas eu besoin de forcer pour se trouver durant l'externat ! Même groupe de TP/TD, mêmes ambitions professionnelles, et mêmes langues bien pendues ! Il n'en fallait pas plus ! À l'heure du bilan de mon internat je me rends compte que nos chemins ne se sont jamais croisés à l'hôpital…tour de force assez improbable et c'est dommage, j'aurai apprécié travailler à tes cotés (tu me diras c'est encore possible !). Merci pour ta présence, ta disponibilité, ton écoute et ta bienveillance exempte de toute forme d'envie/jalousie ! Je vous souhaite le meilleur avec Gaelle et Max.

Aux Chambériens :

Merci à vous toutes et tous pour ce semestre passé à vos côtés, de très loin le meilleur semestre de mon internat. Thib, nos discussions sans fin dans la cuisine me manquent. Marvin, que dire, sinon que tu as été un vrai saint Bernard pour moi ! Fistouille…ce semestre n'aurait pas été le même sans toi…j'ai toujours une pensée pour toi quand je mets Nostalgie…je pense souvent à toi !! Kash, presque colloc de chambre vu l'épaisseur des murs, merci de ne pas avoir monté trop fort le son de la Switch ! Olivier (oui oui, pour une fois tu as droit à ton prénom), un vrai métronome qui ne finissait jamais avant 21h30 ! tu as rythmé mon internat et sonné l'heure du repas chaque soir avec grande précision. J'ai hâte de bosser avec toi à Chambé. Eve, ta bonne humeur nous a tous fait du bien, ta gentillesse est hors norme! Machine, si je dois retenir une

chose…c'est difficile…peut être ce ventriquiglissepas ? Dédé, tu nous as tous mis KO un par un…sauf peut-être Sarah non ? D'ailleurs Sarah, te voir déglinguer du pâté croute à la cancoillotte quand j'étais au Nesquick/madeleine…pas facile ! Merci pour ta super humeur et ta positivité ! Assia, je garderai ton humour tout en nuances mais tellement violent ! merci ! La verge, tu nous auras bien fait marrer du bout de ton couloir. Merci Elisa pour tes plans pizzas, une réussite ! Charlotte, MC et Marine, Riri, Fifi et Loulou, la team gynéco, vous aurez bien pimenté notre semestre chacune à votre façon ! Ashley et Nono, le maitre et l'élève, votre duo détonant était juste parfait ce semestre. Enfin Lisa, quel choc en te voyant avec ta fille au WEI ! Il faut vraiment que l'on organise une rencontre de poilues !

À l'équipe de médecine vasc de Chambé : merci pour votre accueil et votre gentillesse. Marie, merci pour ta confiance, ton écoute et ta franchise que j'ai énormément appréciées. Cédric, quel bonheur de rencontrer quelqu'un qui n'a pas peur de ses idées et qui fait bien ce qu'il lui plait. Les B&B, ne changez rien, vous êtes parfaites ! L'équipe infirmière, j'aurai peur d'oublier l'une d'entre vous, merci encore pour votre accueil et votre gentillesse.

À l'équipe de radio de Chambé : j'ai hâte d'intégrer l'équipe et de vous retrouver. Merci Mathilde pour ta confiance. Lina et Samir, vous êtes adorables, je suis heureux de vous revoir bientôt. Mazen, que dire, si ce n'est de préparer un nouveau carnet pour de nouvelles expressions ! Marie et Mélanie, merci pour votre confiance, notamment au scan interventionnel, ça fait du bien au moral quand on est jeune interne ! Pascal, j'arrive ! On va bien se marrer à partir de novembre, j'en suis sûr ! Isa, ta bienveillance m'a touché. Alain, ton calme et ton pragmatisme étaient plus que précieux pour moi. Merci à l'équipe de manip avec qui j'ai passé un super semestre, on se voit en novembre ! Enfin merci à Thomas, mon co-interne, avec qui on a sacrément rigolé !

À l'équipe de radiopéd : Chantal…aaah Chantal…beaucoup de choses à dire mais je vais faire court : merci pour la rigueur que tu m'as inculquée dès mes premiers jours d'internat et merci pour la bienveillance dont tu fais preuve pour tes internes. Fréd, merci pour tes cours à la

console sur les urgences péd. Sophie, il faudra que tu me remontres (avec le pointeur de souris) ce qu'est un syndrome bronchique des bases, je crains de n'avoir toujours pas saisi ! Eldda, merci pour toutes les ETF foireuses que tu as relues. Pierre, tu étais notre oxygène durant ce semestre ! merci pour ces longues pauses salées/salées au Prieuré, les ETF paraissaient bien plus facile après ! Aliénor, mon fil rouge de l'internat ! La péd, la NRD, l'os². Je ne saurai que trop te remercier de ton humeur toujours égale. Tu es l'une des rares personnes qui saisissent le sous sous sous texte de mon humour, ça fait du bien ! Comme quoi l'entente Paris/Marseille, Yaris/RS4…est improbable mais possible ! Mehdi, je n'ai jamais autant travaillé mes abdos qu'à tes côtés, à étouffer de rire ! Les vacations au scanner devenaient plaisantes, c'est pour dire ! J'espère qu'on trouvera le temps de se voir à Chambé. Merci enfin à toute l'équipe de manip, vous êtes précieux dans ce service où l'ambiance est parfois pesante.

À l'équipe de NRD : Alexandre, ton pragmatisme et ta vision de la radiologie m'ont très vite plu. Merci pour ce que tu m'as transmis. Sylvie, ne changez rien ! surtout pas votre bienveillance avec les internes. Kamel, je ne sais pas quoi retenir : ton apprentissage de l'ORL à la console à grand coup de calottes ou nos discussions enflammées sur tout et n'importe quoi autour du café…je garde les 2 ! Adrian, je n'ai pas eu le déclic des aiguilles au début de mon internat, c'est venu un peu après, c'est dommage, je pense que j'aurai pu beaucoup apprendre à tes cotés. Arnaud, alors, y'a des hydrops en Australie ? Olivier, merci pour ta présence auprès des jeunes internes à l'époque des astreintes 18-22h, c'était très rassurant et formateur. À l'équipe de manip, à l'instar de l'équipe de péd, vous êtes précieux pour les jeunes internes, c'était très agréable de travailler avec vous. Enfin merci aux secrétaires et à Céline en particulier, merci pour ta gentillesse à toute épreuve. Tu ne veux pas migrer à Chambéry ?

À l'équipe de CURIM Nord : merci Ivan d'avoir été à l'écoute quand j'en avais besoin. Les vacations à tes cotés étaient les plus instructives, même si comme tous, j'ai eu l'impression d'être une petite souris lobotomisée à tes cotés (Minus quoi !). Laure, tu m'as appris la rigueur et la patience en début d'internat, merci. Christian, tu m'as également appris la patience, en te

regardant cramer toutes sortes de tumeurs ! Matzguegue, tes relectures différées (très différées !) et tes mails assortis de schémas « paintés » m'ont bien aidé à progresser, continue c'est formateur ! JuG, ta vision de l'hôpital m'a permis d'y voir plus clair dans les moments de doutes que j'ai pu connaitre. Un Julien en appelant un autre, JuC, merci pour ton aide dans ce décompte infernal de nodules pulmonaires qui a finalement abouti à une thèse ! La Rod's, au final on s'est bien plus croisé dans les couloirs ou au secrétariat qu'à la console, mais tu as su m'inspirer et me faire oser les bottines : merci ! Frédéric, merci pour ta disponibilité pour les avis vasc improbables à l'arraché à la console. Adrien, nos discussions entre 2 IRM cœur m'ont bien aidé dans l'achat du Berlingo, je t'en dirai des nouvelles ! Auré, ta franchise brutale m'a fait me remettre en question en milieu d'internat, je ne saurai comment t'en remercier. Sinon bien que n'ayant pas accroché à la séno, c'était un plaisir de venir travailler avec toi, ton énergie est contagieuse ! Béné, merci de ta gentillesse, de ton écoute, tu ne m'as jamais envoyé bouler quand je te sollicitais, donc merci pour tout ! Réné, tu as su finir le travail d'Auré, en étant très exigent avec moi, ce qui n'était pas facile mais ça m'a grandement servi et m'a permis de passer un cap, donc merci. Au secrétariat : Amélie, ta frappe inimitable va me manquer ! Anaïs et Virginie, votre gentillesse et votre soutien m'a grandement aidé durant mon internat, ne changez rien ! Dame Robert…on se retrouve au bar après la soutenance ;p ! Sandrine, la petite maman de la Séno, merci pour ton soutien tout au long de mon parcours. Valérie, je retiendrai ta bonne humeur et ta gentillesse. Patricia, MAC et MAP, vos mails à rallonge de radios os à dicter ne me manqueront pas ^^ ! Nathalie, toute en discrétion, merci pour ta disponibilité. Tata, merci de m'avoir fait préférer la reconnaissance vocale ;) !

Merci à Fab, Gino et Daniel, la dream team du brancardage à Nord !

A l'équipe de Curim Sud : merci Chap's de ta confiance pour ce semestre supplémentaire passé à Sud. Cevdet, merci de ta disponibilité pour toutes sortes d'avis, à toutes heures du jour et de la nuit ! Merci à l'équipe manip, j'ai vraiment apprécié travailler avec vous, c'est un plaisir

chaque matin de venir bosser à Sud, et vous y êtes pour quelque chose ! Merci aux secrétaires : Cycy, Ginette, Régine, Valérie, Françoise, IsaR, IsaO et Maud !

Aux nombreux cadres qui se sont succédés tout au long de ces 5 années.

Merci à la PACS TEAM pour son calme à toute épreuve face aux nombreux soucis techniques rencontrés.

Enfin merci à mes co-internes : Marie ! Comment ne pas te remercier pour tout ce que tu as fait pour cette thèse, qui n'existerait pas sans toi ! J'espère que tu seras contente de voir ce travail se terminer. Cortex, on se fait une piste bleue ou un escape game quand tu veux ! Alexis, merci pour ton expertise osseuse à Sud et en dehors de Sud, je garderai en mémoire toute une série de franches rigolades…je ne le dirai jamais assez par contre : méfie-toi, ça va très très vite ! Olivier, tu as été d'une aide précieuse lors de mes débuts en astreinte de NRD, gracias. Lison, on se sera beaucoup suivi au final mais j'ai apprécié le peu de temps où on a travaillé ensemble. Corentin, je comprends mieux ton coup de mou de fin d'internat, vivement la fin ! Merci à Cécile d'avoir épongé pas mal de mes vacs d'urgences lors de congès/repos ! Pauline, ce semestre à tes cotés fut…serein ! c'est le mot qui me vient le plus spontanément ! Merci pour ta bonne humeur toujours présente. Demai'z, commencer en super interne avec toi à la console à coté c'est plus que confort ! Je ne sais pas où tu trouves toute ton énergie (vraisemblablement pas dans le Nesquick), mais si tu en as en rab, je suis preneur ! Briçou : ton flegme m'a bien plu, et puis de toutes façons un homme qui aime les chiens ne peut pas être fondamentalement mauvais ! Mariya, même remarque que pour Romain, c'est cheesy de travailler avec toi ;) La gut' et Emeric, je vous attends à Chambé, préparez-vous bien ! Vanina et Ebru, mes benjamines, j'espère vous recroiser à Chambéry ! Enfin merci à Max, Nico, Pierre, Stéphane, Charlotte, Shirin, Alex, Thomas, Eliott, Clément, Pierre, Corentin S, Claire, Paul et Romain !

Un dernier merci à Françoise pour sa relecture avisée.

Je dédie cette thèse à mes chiennes, Heaven et Lokie

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS……...15
MISE AU POINT SUR LE SUJET……17
I – CANCER DU POUMON……17
I – 1 Epidémiologie en 2018……17
I – 1.1 Dans le monde……17
I – 1.2 En France……17
I – 2 Facteurs de risques……19
I – 3 Histologie……19
I – 3.1 Tumeurs épithéliales……20
I – 3.1.1 Adénocarcinomes……20
I – 3.1.2 Carcinome épidermoïde……21
I – 3.2 Tumeurs épithéliales neuro endocrines……21
I – 3.2.1 Tumeurs à petites cellules……21
I – 3.2.2 Tumeurs carcinoïdes……22
I – 4 Classification TNM, stades pronostiques……22
I – 4.1 Classification TNM (Annexe 1)……22
I – 4.2 Stades pronostiques (Annexe 2)……23
I – 5 Traitements……24
I – 5.1 Cas particuliers des cancers pulmonaires à petites cellules……25
II – TECHNIQUE SCANNER ULTRA-BASSE DOSE ET RADIATIONS IONISANTES.26
II – 1 Radiations ionisantes……26
II – 1.1 Principes généraux……26
II – 1.2 Effets sur les organismes vivants……27
II – 2 Principes de la tomodensitométrie par rayons X et de la reconstruction des images..27
II – 3 Solutions au manque de puissance informatique……28
II – 3.1 Rétroprojection filtrée……28
II – 3.2 Reconstruction itérative de première génération……30
II – 3.3 Reconstruction itérative de deuxième génération……31
II – 3.4 Reconstruction itérative de troisième génération……31
III – DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU POUMON……34
III – 1 Étude NLST……34

III – 2 Avis de la HAS en 2016……..……..……34
III – 3 Étude NELSON……..…..……..……..……35
III – 4 Étude NPUBD…….……..……35
ANNEXES ……..……...……36
BIBLIOGRAPHIE ……...…....38
ARTICLE SCIENTIFIQUE EN ANGLAIS…… ….40
ABSTRACT ……..…….……..…40
Introduction ……..….43
Methods ……...….44
Results …….....47
Discussion……...……...53
Conclusion ……..…….……57
Bibliographie…….59
ARTICLE SCIENTIFIQUE EN FRANÇAIS……...……63
RÉSUMÉ ……..……63
Introduction ……...…….…....66
Matériels et méthodes ……...67
Résultats ……...……71
Discussion……..……..…….73
Conclusion ……..…….……...77
CONCLUSION SIGNÉE PAR LE PRÉSIDENT DU JURY ET LE DOYEN……..…..…79
SERMENT D'HIPPOCRATE……..……...…….81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAH : hyperplasies adénomateuses atypiques

AIS : adénocarcinomes *in situ*

AMI : adénocarcinomes minimalement invasifs.

ASIR : *Adaptative Statistical Iterative Reconstruction*

BD : basse dose

BMI : *body mass index*

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CAD : *computer-aided detection*

CI : *confidence interval*

COPD : *chronic obstructive pulmonary disease*

CPC : carcinome à petites cellules

CPNPC : carcinome pulmonaire non à petites cellules

CT : *computed tomography*

CTDIvol : *volume Computed Tomography Dose Index*

CXR : *chest X-ray*

DES : diplôme d'études supérieures

DICOM : *Digital Imaging and Communications in Medecine*

DLP : *dose length product*

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*

ET : écart-type

FBP : *filtered back projection*

GE : General Electric

HAS : haute autorité de santé

IASLC : Association Internationale pour l'Étude du Cancer Pulmonaire

IC : intervalle de confiance

IIQ : intervalle interquartile

IMC : indice de masse corporelle

IQR : *interquartile range*

IR : *iterative reconstruction*

IRSN : institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

kVp : *peak kilovoltage*

LD : *low dose*

mAs : milliAmpère seconde

MBIR : *Model-Based Itérative Reconstruction*

mGy : milliGray

MIP : *maximum intensity projection*

MST : *medial survival time*

NELSON : *Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*

NLST : *National Lung Screening Trial*

NPUBD : nodule pulmonaire ultra-basse dose

PDL : produit dose-longueur

mSv : millisievert

OR : odd ratio

PPV : *positive predicted value*

RI : reconstruction itérative

RPF : rétroprojection filtrée

RT : radiographie thoracique

SD : *standard deviation*

Se : sensibilité

SSDE : *Size Specific Dose Estimate*

Sv : Sievert

TDM : tomodensitométrie

TNM : *tumor, node, metastase*

TSM : taux standardisés selon la structure d'âge de la population mondiale

TTF-1 : *thyroïd transcription factor-1*

UBD : ultra basse dose

UH : unité Hounsfield

ULD : *ultra low dose*

VPP : valeur prédictive positive

MISE AU POINT

I - CANCER DU POUMON

I – 1 Épidémiologie en 2018 (Figure 1)

I – 1.1 Dans le monde

Tous sexes confondus, le cancer du poumon présente l'incidence et la mortalité les plus élevées dans le monde, avec 2,09 millions de nouveaux cas et 1,76 millions de morts. Cela représente respectivement 11.6% des cancers et 18.4% des décès [1].

Chez l'homme, le cancer du poumon reste le cancer à l'incidence la plus haute (14.5% des nouveaux cancers) et au taux de mortalité le plus élevé (22%).

Chez la femme, il se classe 3^{e} en incidence avec 8.4%, derrière le cancer colorectal (9.5%) et le cancer du sein (24.2%). Il reste la deuxième cause de mortalité par cancer avec 13.8% de décès, derrière le cancer du sein (15%).

I – 1.2 En France

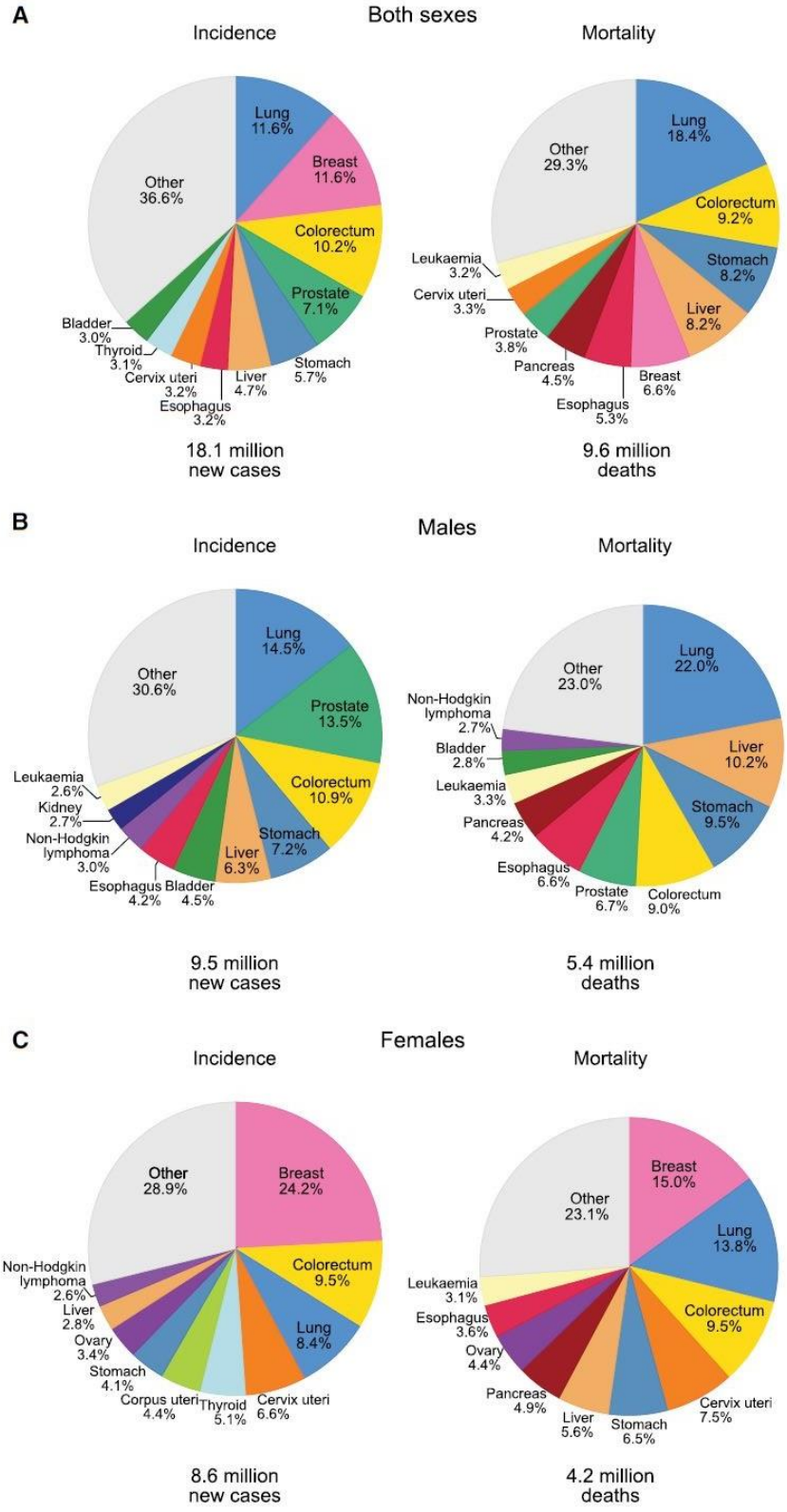
Tous sexes confondus, le nombre de nouveaux cas de cancer pulmonaire est de 46 363 sur un nombre total de nouveaux cancers estimé à 382 000 (≈ 12.1%). Le nombre de décès par cancer du poumon est de 25 488 sur 157 400 décès par cancers (16.2%).

Chez l'homme, le cancer du poumon se classe 2^{e} en incidence avec 31 231 cas (15.3%), derrière le cancer de la prostate. Il est en revanche la première cause de mortalité par cancer avec 22 761 décès (25.4%).

Chez la femme, on constate une franche augmentation du taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon [2, 3], comme l'illustre l'évolution du ratio des taux d'incidence hommes/femmes passant de 9.6 en 1990 à 2.2 en 2018. On recense 15 132 nouveaux cas de cancer du poumon (8.5%), à la 3^{e} place derrière le cancer du sein (33%) et le cancer colorectal

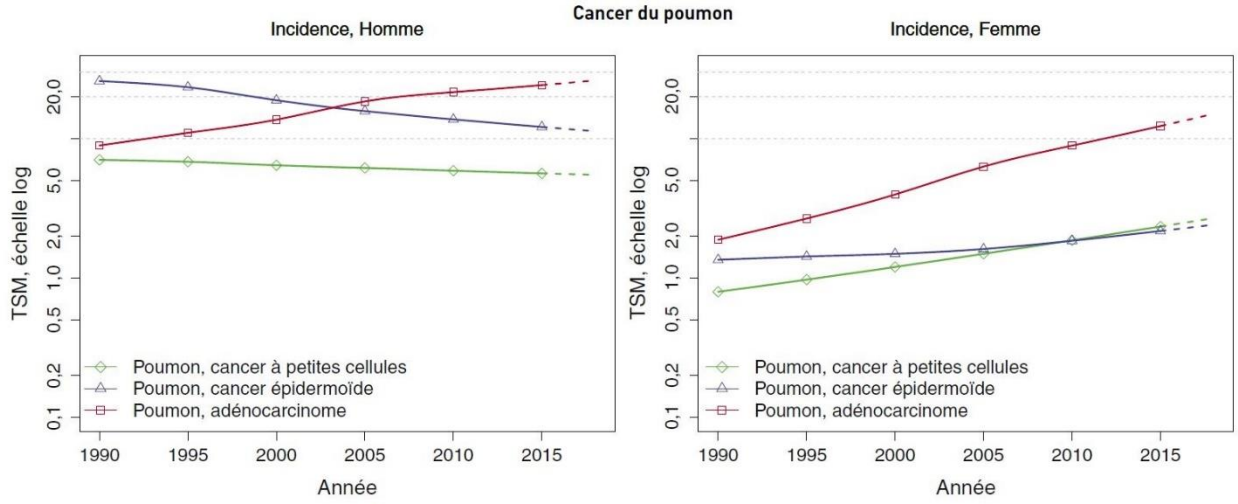
(11.3%). Il est la deuxième cause de décès par cancer avec 10 356 décès (15.3%) derrière le cancer du sein (17.9%).

<u>Figure 1</u> : Nombre de cas, incidence et mortalité des 10 cancers les plus fréquents en 2018.



<u>Source</u> : Globoscan 2018 : CA CANCER J CLIN 2018 ; 68:394–424

<u>Figure 2</u> : Évolution des taux d'incidence (TSM(1)) du cancer du poumon par type histologique, selon le sexe, entre 1990 et 2018 en France métropolitaine - Échelle logarithmique.



(1) TSM : Taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale et exprimés pour 100 000 personnes-années.

Source : Données des registres des cancers du réseau Francim.

<u>I – 2 Facteurs de risque</u>

Le principal facteur de risque est environnemental avec le tabagisme, suivi par d'autres facteurs environnementaux ou professionnels tels que 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 [4].

<u>I – 3 Histologie</u>

Il existe deux grands types histologiques de cancers pulmonaires : les tumeurs épithéliales (≈ 80%) et les tumeurs épithéliales neuro-endocrines (≈ 15%). À la marge, il existe de nombreux types histologiques non détaillés ici (< 5%).

Toutefois, il est fréquent de trouver une classification différente dans la littérature, détachant les tumeurs à petites cellules (CPC) des tumeurs non à petites cellules (CPNPC) (Figure 3).

Figure 3 : Classification histologique des cancers du poumon

Carcinomes non à petites cellules (≈ 80 %)	Carcinome à petites cellules (≈ 20 % environ)
Carcinome épidermoïde (≈ 30–40 %) Adénocarcinome (≈ 40 %), en augmentation Carcinome à grandes cellules (≈ 15 %)	Carcinome à petites cellules (≈ 20 %)

À l'exception des CPC, une mutation activatrice de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) peut être retrouvée et doit être recherchée [5]. Les patients porteurs de la mutation pourront bénéficier d'un traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase. Pour mémoire, l'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire de la famille des récepteurs à tyrosine kinases jouant un rôle oncogénique majeur.

I – 3.1 Tumeurs épithéliales

I – 3.1.1 Adénocarcinomes

Par définition les adénocarcinomes sont des tumeurs épithéliales avec différenciation glandulaire ou production mucineuse. Ces lésions expriment souvent le récepteur *thyroïd transcription factor*-1 (TTF-1) (96%) [6]. Ils représentent la majorité des cancers pulmonaires (40 à 50% des cas), et ont une croissance plus lente que les autres cancers du poumon.

Nous pouvons distinguer deux groupes au sein des adénocarcinomes : les adénocarcinomes pré/minimalement invasifs et les adénocarcinomes invasifs.

Il existe un continuum radio-histologique entre les formes pré invasives, constituées des hyperplasies adénomateuses atypiques (AAH), des adénocarcinomes *in situ* (AIS) et des adénocarcinomes minimalement invasifs (AMI).

Parmi les adénocarcinomes invasifs, il existe de nombreux sous types :

- Adénocarcinome à prédominance lépidique.
- Adénocarcinome à prédominance acinaire.
- Adénocarcinome à prédominance papillaire.
- Adénocarcinome à prédominance micro papillaire.
- Adénocarcinome à prédominance solide.
- Adénocarcinome mucineux invasif.

Ces sous types ne s'excluent pas mutuellement et il est fréquent de retrouver plusieurs sous types au sein d'une même lésion.

Il est intéressant de noter que le sous type lépidique a une présentation scanographique différente des autres sous types, avec la présence d'un contingent en verre dépoli, ce qui a une importance en termes de pronostic, ce que nous verrons plus tard [7].

L'adénocarcinome mucineux invasif est d'évolution très lente et se présente volontiers sous une forme pneumonique en imagerie. Il ne présente jamais la mutation EGFR.

I – 3.1.2 Carcinome épidermoïde

Ils représentent environ 20% des cancers pulmonaires. Le plus souvent ces lésions n'expriment pas le récepteur TTF-1. Il est à noter que ces tumeurs touchent préférentiellement les gros fumeurs et se traduisent souvent par des hémoptysies et des infections broncho pulmonaires.

I – 3.2 Tumeurs épithéliales neuro endocrines

I – 3.2.1 Tumeurs à petites cellules

Ces tumeurs représentent 15% des cancers du poumon. Elles sont particulières du fait de leur croissance rapide, de leur caractère plus agressif, mais également par leur caractère chimio sensible. Elles touchent quasi exclusivement les fumeurs [8]. Du fait de leur origine neuro-

endocrine, il n'est pas rare de trouver un syndrome para néoplasique associé. Elles n'expriment pas la mutation activatrice de l'EGFR. 89% de ces tumeurs expriment le récepteur TTF-1 [6].

Enfin il a été noté que des tumeurs pulmonaires non à petites cellules possédant la mutation activatrice de l'EGFR pouvaient se transformer en tumeurs à petites cellules et montrer une résistance aux traitements inhibiteurs de la tyrosine kinase [9].

I – 3.2.2 Tumeurs carcinoïdes

Elles représentent une minorité des cancers pulmonaires (1%) et touchent des patients plus jeunes autour de 50 ans [10]. Aucune association significative avec le tabagisme n'a été montrée [11]. Il faut distinguer deux formes histologiques : les carcinoïdes typiques, de meilleur pronostic (90% de survie à 5 ans), représentant 80% des tumeurs carcinoïdes, et les carcinoïdes atypiques, représentant 20 %, de pronostic plus réservé.

I – 4 Classification TNM, stades pronostiques

I – 4.1 Classification TNM (Annexe 1).

La 8^{e} édition de la classification TNM du cancer du poumon a été publiée en 2016 et s'applique à l'ensemble des cancers pulmonaires [12].

Le statut tumoral est évalué principalement par la taille de la tumeur, mais également par l'envahissement loco-régional, la présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive, et la présence d'autres nodules pulmonaires dans le même poumon.

Le statut ganglionnaire tient compte des chaînes ganglionnaires médiastinales, hilaires, susclaviculaires.

Le statut métastatique tient compte de métastases dans le poumon controlatéral, d'une carcinose pleurale ou péricardique, d'un épanchement tumoral pleural ou péricardique, des métastases extra pulmonaires et des atteintes ganglionnaires extra thoraciques.

Pour mémoire, la lymphangite carcinomateuse ne rentre pas en compte dans cette classification TNM.

I – 4.2 Stades pronostiques (Annexe 2)

Il existe une large plage pronostique dans les cancers pulmonaires, les stades précoces (stades I) présentant un très bon pronostic alors que les stades plus avancés ont un pronostic nettement moins favorable, avec une survie nulle à 5 ans pour les stades IVb [12]. Un envahissement ganglionnaire ($\geq$ N1) classe le patient en stade II à *minima* ; une métastase à distance (M1) le classe en stade IV.

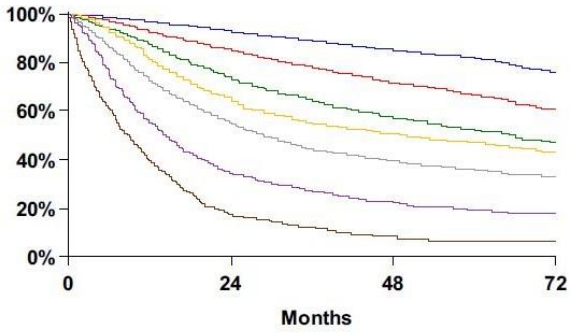
En France 60 à 75% des cancers pulmonaires sont découverts à un stade > II, avec une survie à 5 ans chutant à 24% pour le stade III et 4% pour le stade IV contre > 70% pour les stades I et 53% pour les stades II [13]. Par exemple, la survie globale à 5 ans après exérèse d'un adénocarcinome *in situ* ou d'un adénocarcinome minimalement invasif est de 100% [7, 14]. La figure 4 illustre les courbes de survie à 2 et 5 ans selon la 7^{e} édition de la classification TNM et selon la 8^{e} édition proposée par l'IASLC (Association Internationale pour l'Étude du Cancer Pulmonaire) [12].

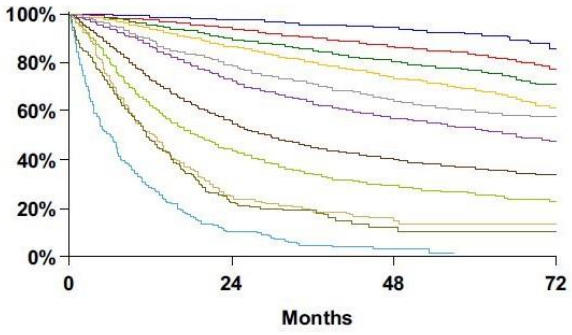
Il faut rappeler le bon pronostic des tumeurs carcinoïdes typiques avec une survie globale à 5 ans de 90% [10].

La survie globale à 5 ans des patients porteurs d'adénocarcinomes invasifs à prédominance lépidique est de 90% alors qu'elle n'est que de 67% pour les adénocarcinomes à prédominance micropapillaire [7].

Nous constatons donc l'importance d'un diagnostic précoce pour améliorer l'espérance de vie des patients atteints de cancers pulmonaires. L'intérêt d'un dépistage organisé sera discuté après quelques mots sur la thérapeutique du cancer du poumon.

<u>Figure 4</u> : Courbes de survie des cancers pulmonaires à 2 et 5 ans selon les stades cliniques des 7e et 8e éditions de la classification TNM.





7th Ed.	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA	1119 / 6303	NR	93%	82%
IB	768 / 2492	NR	85%	66%
IIA	424 / 1008	66.0	74%	52%
IIB	382 / 824	49.0	64%	47%
IIIA	2139 / 3344	29.0	55%	36%
IIIB	2101 / 2624	14.1	34%	19%
IV	664 / 882	8.8	17%	6%

Proposed	Events / N	MST	24 Month	60 Month
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

MST = *medial survival time* = temps de survie médian

Source : The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer

<u>I – 5 Traitements</u>

Avant tout traitement, le dossier du patient sera discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement de référence est la chirurgie pour les patients dont le stade de la maladie et l'état général le permettent. Il peut y être associé une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, à base de sels de platine, selon le stade de la maladie. La radiothérapie externe et la radiologie interventionnelle (cryoablation, radiofréquence) trouvent également leur place dans le traitement du cancer pulmonaire, notamment chez les patients récusés à la chirurgie.

Le traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase (anti-TKI) pourra bénéficier aux patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR, en seconde ligne de traitement après

progression sous chimiothérapie, principalement en raison de l'apparition de résistance après aux anti-TKI [15].

I – 5.1 Cas particuliers des cancers pulmonaires à petites cellules

Le traitement de première intention est la radio-chimiothérapie à base de cisplatine.

La chirurgie peut être envisagée en cas de forme très localisée sans extension médiastinale prouvée en médiastinoscopie. Cette situation est exceptionnelle du fait du caractère très agressif de ces tumeurs, découvertes le plus souvent à un stade avancé.

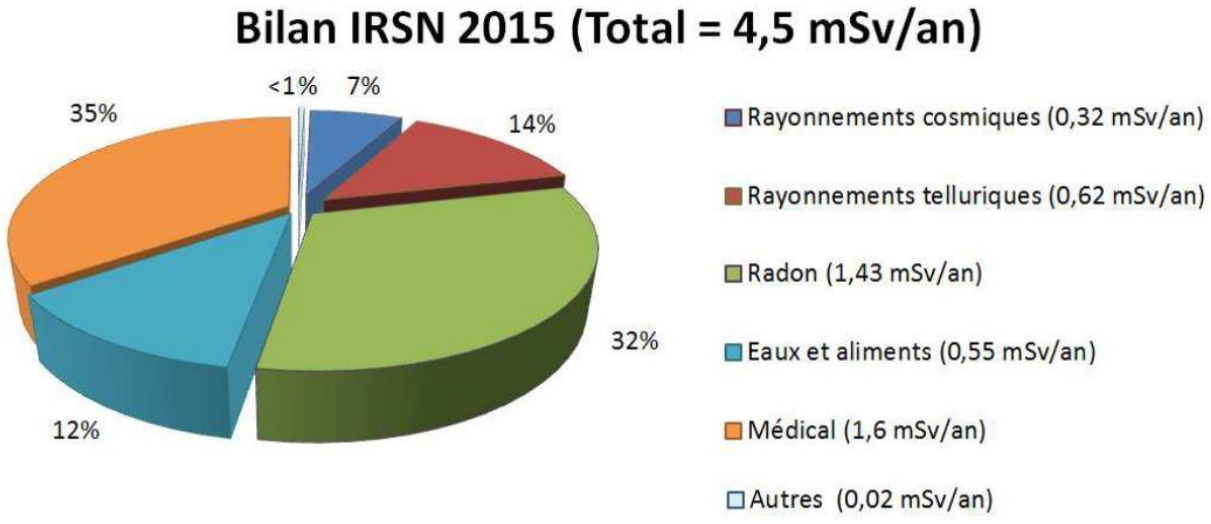
II - TECHNIQUE SCANNER ULTRA-BASSE DOSE ET RADIATIONS IONISANTES

II – 1 Radiations ionisantes

II – 1.1 Principes généraux

Les radiations ionisantes sont de l'énergie libérée sous forme d'ondes électromagnétiques (rayons X et rayons gamma) ou sous forme de particules (neutrons, particules bêta ou alpha). Elles sont présentes à l'état naturel et sont constituées des émissions du radon, de l'irradiation cosmique, de l'irradiation tellurique, des radionucléides de la chaîne alimentaire. En France, l'exposition moyenne aux rayonnements ionisants de sources naturelles est de 2.9 milliSievert (mSv) par an [16]. À ces sources naturelles s'ajoutent des sources dites artificielles de radiations ionisantes, d'origine principalement médicale (tomodensitométrie par rayons X, radiographies, médecine nucléaire), qui représentent 1.6 msv/an en moyenne [16]. En France en 2012, la tomodensitométrie par rayons X représentait 10.5% des actes d'imagerie diagnostiques utilisant les rayonnements ionisants et contribuait à 71% de la dose efficace collective. La dose efficace sert à mesurer le rayonnement ionisant en termes de nocivité est son unité est le Sievert (Sv).

Figure 5 : Exposition moyenne de la population française aux rayonnements ionisants.



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

II – 1.2 Effets sur les organismes vivants

Deux types d'effets sont décrits [17]. Les effets « déterministes » répondent à la notion de seuil : ils apparaissent une fois une dose seuil dépassée, par exemple dans le cadre de la radiothérapie ou encore lors d'accidents industriels du nucléaire (Tchernobyl, Fukushima). Les effets « probabilistes » eux ne répondent pas à la notion de seuil et correspondent au sur-risque qu'a un individu de développer un cancer suite à une exposition à une faible dose de radiations ionisantes. Cette probabilité augmente avec la dose sans qu'il y ait de preuve scientifique directe concernant les doses utilisées dans le cadre de la radiologie diagnostique. 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. La réduction des doses utilisées en scanographie s'inscrit dans le principe d'optimisation et ce d'autant plus dans le cadre d'un dépistage organisé où un individu sain sera exposé à plusieurs reprises à de faibles doses de radiations. La réduction de la dose délivrée au patient a largement progressé ces dernières années, notamment grâce à la modulation automatique de la charge et aux nouvelles techniques de construction des images [18].

II – 2 Principes de la tomodensitométrie par rayons X et de la reconstruction des images

Le principe fondamental de cette technique est simple : émettre un faisceau de radiations ionisantes (rayons X) à l'aide d'un tube à rayons X, qui va traverser l'objet scanné et dont l'atténuation sera mesurée à l'aide d'un détecteur [19]. Nous connaissons l'équation d'atténuation des rayons X et nous pouvons donc en déduire la composition de la structure étudiée après reconstruction. Prenons l'exemple d'une matrice 3 x 3 voxels appliquée sur un objet scanné (Figure 6-a) : 3 premières mesures sont effectuées dans une direction, puis 3 autres dans une 2^{e} direction (45°) et enfin 3 dernières dans une 3^{e} direction (90°) (Figure 6-b). Nous

disposons ainsi de 9 mesures d'atténuation contenant des informations sur le contenu de notre matrice de 3 x 3 voxels. Cela permet donc de créer un système de 9 équations à 9 inconnues :

$$\begin{cases} a + b + c = 9 \\ \quad \dots \\ c + f + i = 24 \\ \quad \dots \\ i + e + a = 32 \\ \quad \dots \end{cases}$$

La faible quantité d'inconnues permet ici de reconstruire l'image avec une exactitude mathématique (Figure 6-d). Pour obtenir un volume, il suffit de renouveler l'opération en décalant d'une coupe le faisceau de rayons X. En routine, les examens diagnostiques sont réalisés sur des matrices de 256 x 256 ou 512 x 512 voxels or il faut autant de mesures que de voxels à reconstruire. Il faut donc effectuer 65 536 et 262 144 mesures pour autant d'équations et autant d'inconnues. Aucun ordinateur n'est capable de résoudre un tel système d'équations rapidement, en quelques secondes ou mêmes quelques minutes.

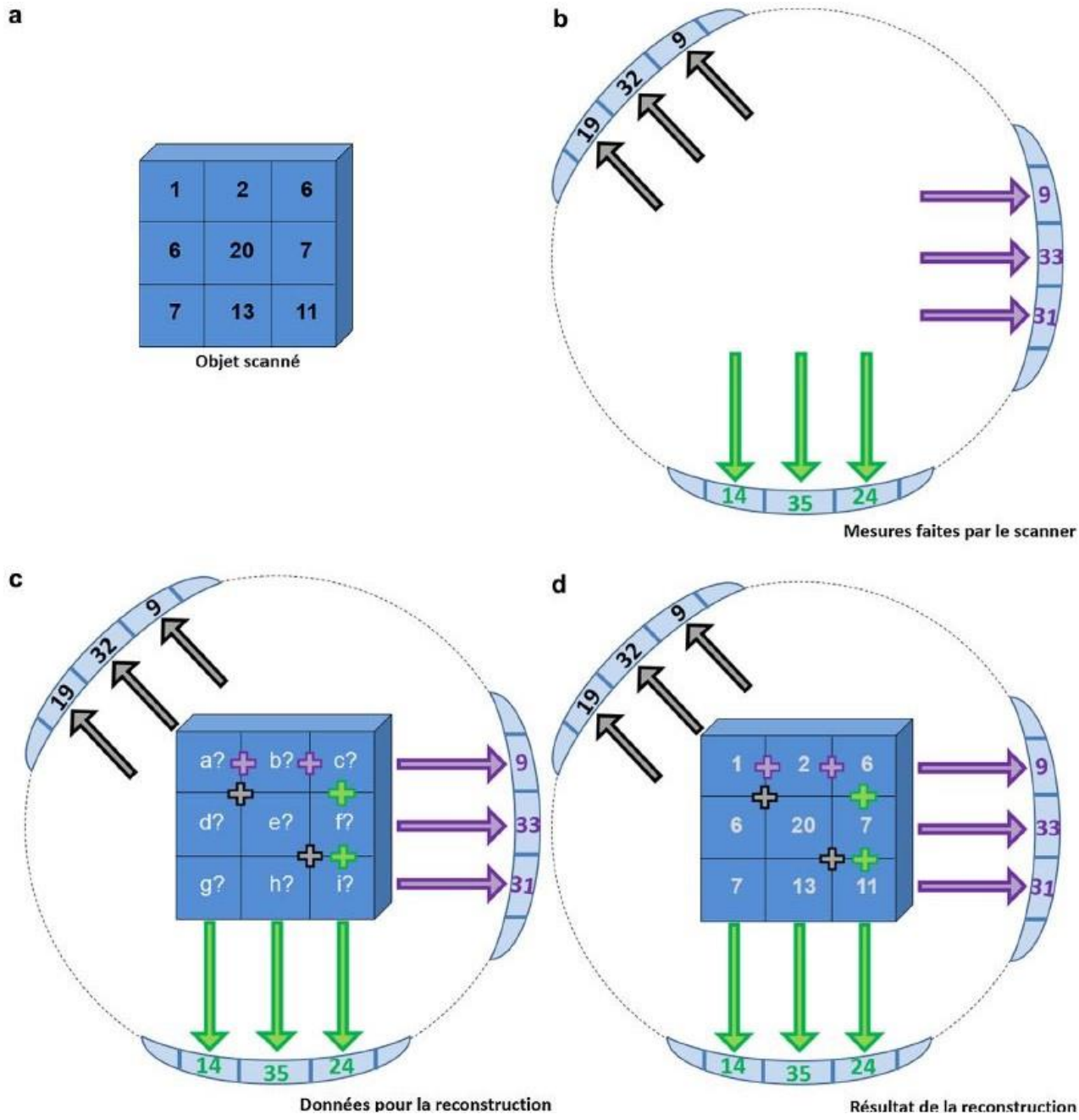
II – 3 Solutions au manque de puissance informatique

II – 3.1 Rétroprojection filtrée

La rétroprojection filtrée (RPF) fut la première solution apportée par les constructeurs de scanners. Son avantage principal est sa rapidité d'exécution et par conséquent une utilisation facile en pratique clinique. En s'affranchissant de la résolution exacte du système d'équation, elle fournit une approximation des valeurs reconstruites et est donc sujette à de nombreux artéfacts. Par convention et sur une échelle de gris, une structure atténuante sera représentée par des voxels clairs allant jusqu'au blanc (par exemple un nodule pulmonaire solide) ; une structure peu dense (poumon) sera représentée par des voxels tirant vers le sombre, jusqu'au noir. Dans la Figure 7, les voxels très peu atténuants présentent donc une valeur d'atténuation nulle. Après sélection de filtres, les différentes valeurs mesurées (Figure 7-A) sont rétroprojetées par « épandages » sur une matrice vierge, selon les différentes directions des faisceaux de rayons X mesurés (Figure 7-B et 7-C). Après sommation des différentes

rétroprojections (Figure 7-D), une image reconstruite par approximation est disponible (Figure 7-E).

<u>Figure 6</u> : Principe de reconstruction d'image en tomodensitométrie par rayons X



Source : Professeur Ivan Bricault, La Reconstruction itérative en scanner : pourquoi ? Comment ça marche ?

L'écueil principal de cette technique est l'apparition de bruit (signal aléatoire s'ajoutant à une image « idéale » théorique) dans l'image lorsque l'on cherche à réduire la dose d'irradiation

délivrée au patient. La détectabilité d'une lésion étant diminuée lorsque le bruit augmente, les constructeurs ont donc utilisé une autre technique de reconstruction des images afin de s'affranchir du bruit causé par la diminution de la dose [20]. Le bruit obéissant à des modèles statistiques, ces derniers sont utilisés par les constructeurs comme General Electric Healthcare (GE Healthcare) pour corriger le bruit. L'algorithme de reconstruction itérative de première génération utilisé par ce constructeur se nomme ASIR : *Adaptative Statistical Iterative Reconstruction*.

II – 3.2 Reconstruction itérative de première génération

Les mesures réalisées initialement ne correspondent pas exactement à la somme des atténuations des voxels traversés par chaque rayon X mesuré car elles ont été affectées par la présence de bruit (Figure 8-a). Le principe de cette technique de reconstruction est de corriger ces erreurs obtenues lors de l'acquisition scanner et lors de la 1^{e} rétroprojection filtrée « simple » par une seconde rétroprojection qui simule les mesures qui seraient faites en « refaisant passer un scanner » virtuel à l'objet correspondant à la coupe qui vient d'être reconstruite [21, 22]. Ces mesures « simulées » sont comparées aux mesures « réelles » faites initialement par le scanner (Figure 8-b). Ces deux étapes – rétroprojection simulée et comparaison aux valeurs réelles – sont répétées jusqu'à ce que l'algorithme estime que la différence entre mesures « simulées » et mesures « réelles » est bien expliquée par le modèle statistique de bruit et que les variations des valeurs d'atténuation au sein des voxels reconstruits (Figure 8-d) sont bien compatibles avec ce que l'algorithme s'attend statistiquement à rencontrer dans un objet anatomique réel. L'objectif de l'algorithme est d'aboutir en un minimum d'itérations et donc de temps, vers une solution qui corresponde bien aux valeurs d'atténuation réelles de l'objet étudié.

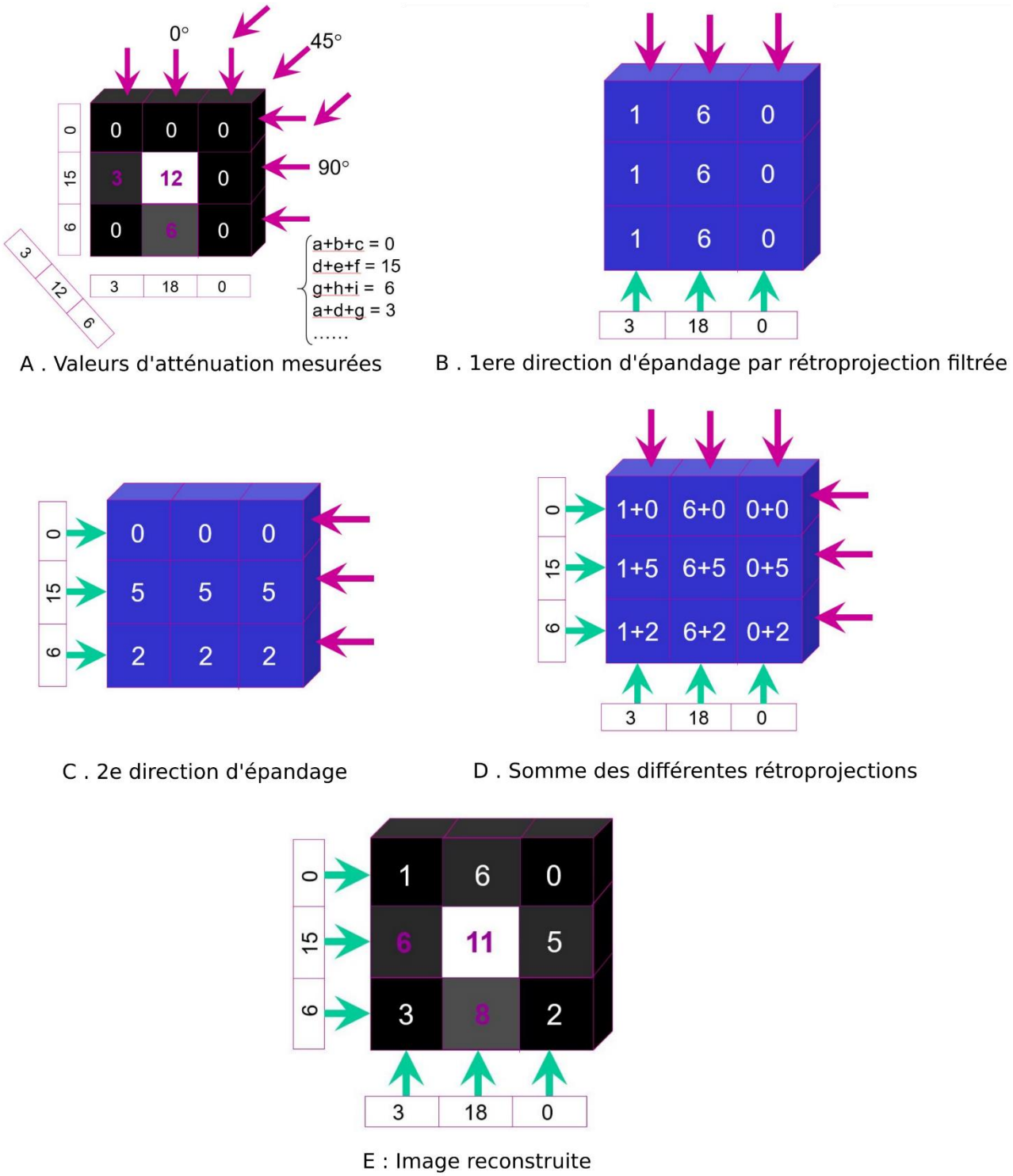
II – 3.3 Reconstruction itérative de deuxième génération

Afin obtenir le plus d'informations pertinentes possibles et donc d'améliorer encore la qualité diagnostique de l'image [23], de nouveaux algorithmes *model-based* ayant pour but de rendre les plus réalistes possible les différences entre les mesures « réelles » et les mesures « simulées » ont été créés. Ils interviennent lors de la première rétroprojection filtrée en intégrant des modèles tenant compte des propriétés de l'objet scanné, des phénomènes biophysiques (rayonnement diffusé, durcissement du faisceau) et géométriques (effet de cône du faisceau de rayons X) se déroulant lors de l'acquisition scanner et gênant la reconstruction. GE Healthcare a ainsi commercialisé son algorithme de deuxième génération appelé Veo-MBIR : *Model-Based Itérative Reconstruction*. L'inconvénient majeur de l'utilisation de ces modèles est la durée prolongée nécessaire avant l'obtention des images. Cela empêche son utilisation en pratique courante, aussi une troisième génération de reconstruction itérative a été développée.

II – 3.4 Reconstruction itérative de troisième génération

GE Healthcare a donc développé l'ASIR-V, son algorithme de 3^{e} génération. Afin de réduire le temps de traitement avant l'obtention des images, le modèle le plus chronophage a été retiré de l'algorithme. Il s'agit du modèle traitant des phénomènes géométriques et améliorant principalement la résolution spatiale. Seuls les modèles tenant compte des propriétés de l'objet scanné et des phénomènes biophysiques ont été conservés.

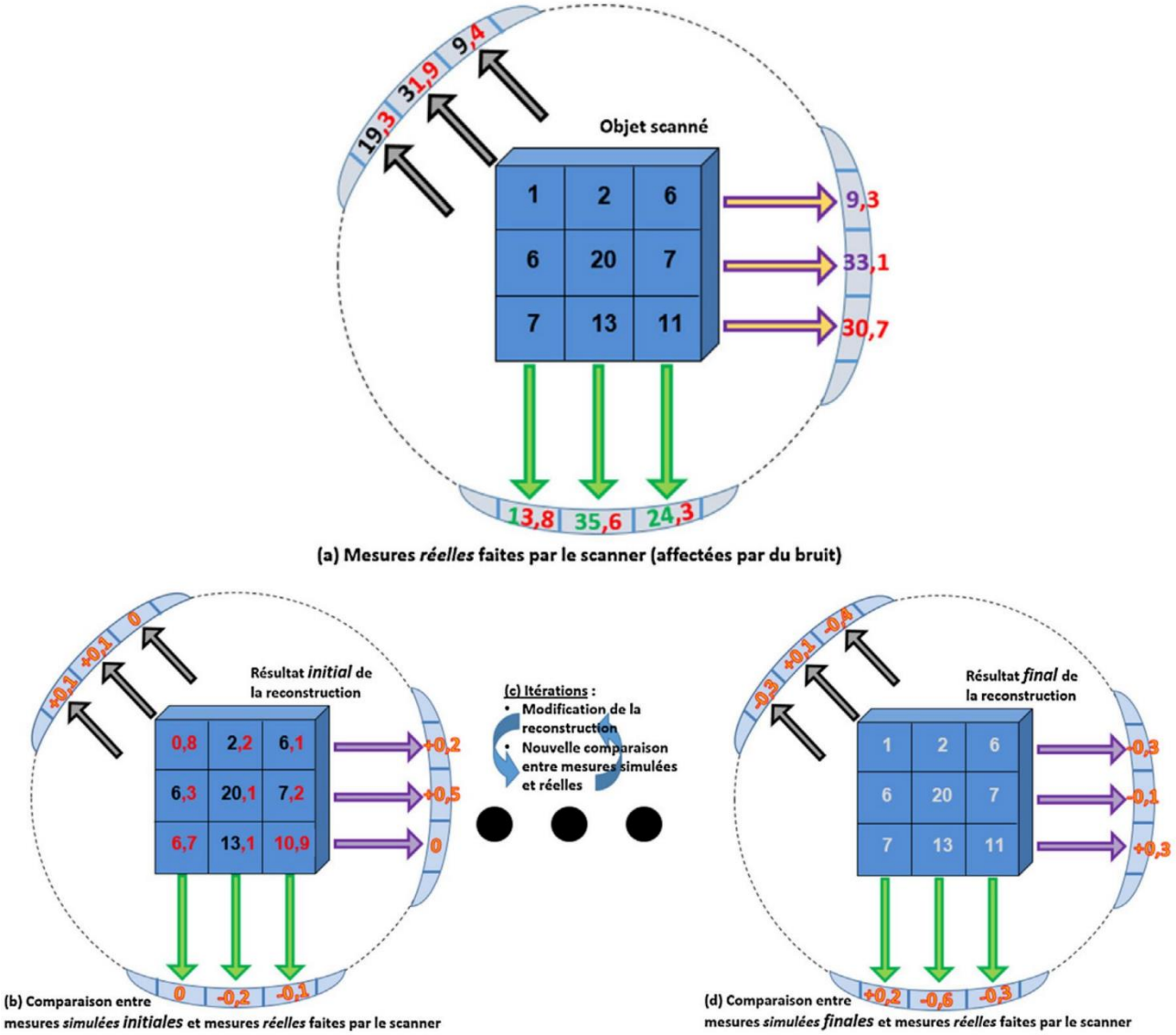
<u>Figure 7</u> : Exemple de rétroprojection filtrée avec une matrice de 3 x 3 voxels



Les flèches violettes représentent les faisceaux de rayons X. Les cases représentent les détecteurs avec les valeurs mesurées. Les flèches vertes représentent l'épandage des valeurs mesurées.

Source : Professeur Ivan Bricault, cours de DES « Principes de la tomodensitométrie »

<u>Figure 8</u> : Schématisation du processus de reconstruction itérative



Valeurs en orange : écart entre les valeurs « simulées » et les valeurs « réelles »

Source : Professeur Ivan Bricault, cours de DES « Principes de la tomodensitométrie »

III – DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER DU POUMON

III – 1 Étude NLST

L'étude multicentrique randomisée *National Lung Screening Trial* (NLST) publiée en 2011 et réalisée sur une population de 53 454 individus a montré que le dépistage par 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% (95% IC : 6.8-26.7 ; p = 0.004) par rapport à un dépistage par radiographie thoracique standard [24]. En effet, 247 décès par cancer pulmonaire pour 100 000 personne-année ont été recensés dans le groupe dépisté par scanner contre 309 dans le groupe dépisté par radiographie standard ce qui fait un ratio des taux de mortalité de 0.80. Dans cette étude, un nodule était retenu comme positif s'il mesurait au moins 4 mm de grand axe. 24.2% des examens conduits étaient positifs avec un très fort taux de faux positifs atteignant 96.4%. Les auteurs pensent que la plupart de ces faux positifs sont dus à des ganglions intrapulmonaires et à des granulomes non calcifiés considérés comme nodules suspects car mesurant plus de 3 mm. La dose effective moyenne était de 8 mSv.

III – 2 Avis de la HAS en 2016

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2016 un avis sur le dépistage du cancer pulmonaire en France [25] considérant 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 n'étaient pas réunies. L'avis pointe l'absence de définition précise de la notion de « faible dose » d'irradiation dans la littérature concernant le dépistage, notamment dans l'étude NLST. Les autres freins à la mise en place du dépistage organisé du cancer broncho-pulmonaire en France étaient le coût de ce dernier, l'impact psychologique sur la population, l'absence de

standardisation dans la prise en charge d'un patient présentant un examen dit « positif », l'absence potentielle de traitement curatif selon le stade et la localisation de la tumeur, les nombreuses comorbidités associées aux patients à haut risque de cancer pulmonaire. Enfin l'absence d'étude européenne de puissance suffisante était retenue comme un obstacle à la mise en place du dépistage.

III – 3 Étude NELSON

L'étude multicentrique randomisée belgo-hollandaise NELSON (*Nederlands–Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*) publiée en 2020 était composée de 13 195 patients de sexe masculin âgés de 50 à 74 ans à haut risque de développer un cancer pulmonaire [26]. Étaient considérés à haut risque les patients fumeurs ou anciens fumeurs de moins de 10 ans ayant fumé plus de 15 cigarettes par jour pendant plus de 25 ans ou plus de 10 cigarettes par jour pendant plus de 30 ans. À 10 ans de suivi par scanners thoraciques « basse dose », 206 patients étaient décédés d'un cancer pulmonaire dans le groupe contrôle contre 156 dans le groupe dépisté ce qui représente un ratio des taux de mortalité de 0.76 (95% IC : 0.61-0.94 ; p = 0.01), correspondant donc à une réduction de 24% de la mortalité spécifique par cancer pulmonaire à 10 ans. Il n'est pas fait mention des doses effectives reçues par les patients durant cette étude.

III – 4 Étude NPUBD

Notre étude de cohorte prospective monocentrique avait pour but d'évaluer la capacité de détection des nodules pulmonaires ≥ 4mm des scanners dits « ultra basse dose » en utilisant un algorithme de reconstruction itérative de 3^{e} génération (ASIR-V) comparativement à un scanner « basse dose ». La notion d'ultra basse dose fait ici référence à une dose effective réduite d'un facteur 10 par rapport à un scanner « basse dose », correspondant à la dose de deux radiographies thoraciques de face et de profil. À notre connaissance, aucune étude n'avait été menée en condition de pratique clinique avec ces doses et ce nouvel algorithme.

ANNEXES

Annexe 1 : 8e édition de la classification TNM des cancers pulmonaires

TX	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques
T0	Absence de tumeur identifiable
Tis	Carcinome *in situ*
T1	Tumeur **≤ 3 cm** dans sa plus grande dimension, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion de la bronche souche
T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement invasif
T1a	Tumeur ≤ 1 cm
T1b	Tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
T1c	Tumeur >2 cm et ≤ 3 cm
T2	Tumeur **>3 cm et ≤ 5 cm** dans sa plus grande dimension et présentant une des caractéristiques suivantes : - envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène - envahissement de la plèvre viscérale - présence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilaire ((sub)lobaire ou pulmonaire)
T2a	Tumeur >3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur >4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur **>5 cm et ≤ 7 cm** ou associée à **un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe**, ou ayant au moins un des caractères invasifs suivants : - atteinte de la paroi thoracique (y compris tumeur de Pancoast) - atteinte du nerf phrénique - atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde
T4	Tumeur **>7 cm** ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) dans deux lobes différents du même poumon, comportant un envahissement quelconque parmi les structures suivantes : médiastin, cœur, ou gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène

Nx	Envahissement locorégional inconnu
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scalènes, sus-claviculaires homo- ou controlatérales

Mx	La présence de métastase(s) à distance ne peut être évaluée
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance :
M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Annexe 2 : Stades pronostiques du cancer pulmonaire selon l'IASCL (2016)

Cancer occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA-1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stade IA-2	T1b	N0	M0
Stade IA-3	T1c	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
Stade IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stade IIIB	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stade IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stade IV-A	-	-	Tout M1a
	-	-	Tout M1b
Stade IV-B	-	-	Tout M1c

BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.

2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.

3. Andler R, Guignard R, Spilka S, et al. Consommation de tabac et usage de cigarette électronique en France [Smoking and vaping in France]. *Rev Mal Respir*. 2018; 35(6): 673-685.

4. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):439-445.

5. ©Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées, INCa, Boulogne-Billancourt, février 2010.

6. Nakamura N, Miyagi E, Murata S, Kawaoi A, Katoh R. Expression of thyroid transcription factor-1 in normal and neoplastic lung tissues. *Mod Pathol*. 2002;15(10):1058-1067.

7. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*. 2011;24(5):653-664.

8. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014;120(18):2883-2892.

9. Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):e165-e172.

10. Filosso PL, Guerrera F, Evangelista A, et al. Prognostic model of survival for typical bronchial carcinoid tumours : analysis of 1109 patients on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours Working Group. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(3):441-447.

11. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119(6):1647-1651.

12. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.

13. © *Cancer du poumon, Bilan initial,* collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'inca, boulognebillancourt, juin 2011.

14. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international

multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):381-385.

15. ©*Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules.*Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010

16. IRSN. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. 2015. Report No.: IRSN/2015-00001.

17. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels, of Ionizing Radiation and National Research, Council NR. 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. 2005.

18. Kubo T, Ohno Y, Seo JB *et al.* Securing safe and informative thoracic CT examinations—Progress of radiation dose reduction techniques. *European Journal of Radiology* 2017; 86: 313–319.

19. Bricault I. La reconstruction itérative en scanner : pourquoi ? Comment ça marche ? *J Imag Diagn Interv*. avr 2018;1(2):76-80.

20. Pontana F, Pagniez J, Flohr T *et al.* Chest computed tomography using iterative reconstruction vs filtered back projection (Part 1): Evaluation of image noise reduction in 32 patients. *Eur Radiol* 2011; 21: 627–635.

21. Willemink MJ, de Jong PA, Leiner T, et al. Iterative reconstruction techniques for computed tomography Part 1: technical principles. *Eur Radiol*. 2013;23(6):1623-1631.

22. Beister M, Kolditz D, Kalender WA. Iterative reconstruction methods in X-ray CT. *Phys Med*. 2012;28(2):94-108.

23. 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* 2013; 23: 360–366.

24. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365: 395–409.

25. Haute Autorité de Santé. Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France - Point de situation sur les données disponibles - Analyse critique des études contrôlées randomisées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

26. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med 2020; 382: 503–513.

ARTICLE SCIENTIFIQUE EN ANGLAIS

ABSTRACT

Purpose

The aim of this study is to assess the performances of ultra-low-dose (ULD) unenhanced chest computed tomography (CT) using third generation ASIR-V iterative reconstruction as compared to low-dose (LD) CT, for detection and characterisation of lung nodule ≥ 4mm in clinical conditions.

Methods

This prospective study enrolled 150 patients who underwent two consecutive unenhanced CT scans including LD CT and ULD CT protocols with image reconstruction using AsirV 50% for both acquisitions and AsirV 100% for ULD CT. Blind reading was performed by two pair of radiologists. Nodules of longer diameter ≥ 4mm were identified and characterised. Sensitivity (Se), positive predicted value (PPV) were calculated with their 95% confidence interval (CI). The concordance and the interobserver reproducibility were assessed using the Cohen Kappa coefficient (κ) with a 95% confidence interval.

Results

134 patients were finally included, with 200 nodules detected in LD scans. For ULD50 and ULD100 respectively, sensitivity were 76.5% (CI : 70%-82%) and 77% (CI : 71%-83%), PPV were 73.9% (CI : 67%-80%) and 67.8% (CI : 61%-74%), concordance was almost perfect for nodule's size with κ = 0.97 (CI : 0.96-0.98) and κ = 0.95 (CI : 0.94-0.97), interobserver reproducibility was almost perfect for nodule's size with κ = 0.98 (CI : 0.98-0.99) and κ = 0.98 (CI : 0.98-0.99).

Conclusion

According to our study, ULD CT scan using third generation iterative reconstruction showed insufficient sensitivity for detecting lung nodules in clinical practice, despite excellent reproducibility between readers.

DETECTION OF PULMONARY NODULES: COMPARISON OF ULTRA LOW DOSE CT WITH LOW DOSE CT USING THIRD GENERATION ITERATIVE RECONSTRUCTION

Author names and affiliations: Anthony Colé[1,2], Marie Ludwig[1,2], Emilie Reymond[1], Adrien Jankowski[1], Julien Cohen[1], Joris Giai[2,3], Julien Ghelfi[1], Alexandre Moreau Gaudry[2,3], Gilbert R Ferretti[1,2].

[1] Service de radiologie diagnostique et interventionnelle, CHU Grenoble Alpes, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09, France

[2]Faculté de Médecine, Université Grenoble Alpes, Domaine de la Merci, 38700 La Tronche, France

[3]CIC 1406, INSERM, Pavillon Taillefer, Rond-Point de la Croix de Vie, 38700 La Tronche, France

Correspondance :

Pr Gilbert Ferretti :

Service de radiologie diagnostique et interventionnelle, CHU Grenoble Alpes, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09, France

Keywords: nodule; lung; cancer; computed tomography; ultra low-dose; iterative reconstruction; ASIR-V

INTRODUCTION

Lung cancer is the deadliest cancer in the world, accounting for 18.4% of the total cancer deaths [1], mostly due to late diagnostic at an advanced clinical stage. An effort to diagnose lung cancer at an early stage, allowing surgical treatment, may decrease lung cancer mortality. The National Lung Screening Trial (NLST), a randomised large scale study, showed that low dose (LD) computed tomography (CT) (average effective dose of 1.5 mSv) lung cancer screening reduced specific lung cancer mortality by 20.6% compared to chest X-ray (CXR) screening in actual or former smokers between 55 and 74 years old [2]. Recently, the final results of the NELSON study confirmed that lung cancer mortality was lower among high risk current or former smokers between 50 and 74 years old who were screened with low dose CT as the cumulative rate ratio for death from lung cancer at 10 years was 0.76 (95 % confidence interval (CI) : 0.61 to 0.94 ; p = 0.01) [3].

In the same time, manufacturers improved CT technology (X ray tubes, detectors) and commercialized software such as automated exposure control, iterative reconstruction (IR), in order to decrease radiation exposure while keeping the quality of images and reducing the risk of induced malignancies [4,5,6]. The concept of « ultra-low dose (ULD) CT », which delivers a radiation dose approaching that of two posteroanterior and lateral CXR associated with a slight deterioration of image quality [7], had been recently introduced. The majority of studies evaluating the role of ULD CT have been done on phantoms [8, 9, 10, 11]. For example, Neroladaki *et al.* showed that ULD acquisition (0.16 ± 0.006 mSv) with first and second generations IR allowed detection of the same number of nodules than standard dose acquisition with filtered back projection (FBP) delivering 70 times the dose (11.2 ± 2.7 mSv) [12].

The aim of our prospective study was to evaluate the sensitivity of ULD unenhanced chest CT using third generation ASIR-V (GE Medical Healthcare) iterative reconstruction as compared to LD CT for lung nodule detection in clinical conditions. Secondary objectives were to

evaluate diagnostic performances, morphological characteristics concordance and interobserver reproducibility for nodule size, type and density.

MATERIALS AND METHODS

Ethical considerations

This trial was registered on the ClinicalTrials.gov database (NCT03305978). The protocol version was N°1.0- Date: 4 May 2017. All patients signed a consent form before being enrolled in the trial, in accordance with the Declaration of Helsinki II. The study protocol has been published earlier allowing us to summarize it [13].

Patients

Patients included in this study were aged over 18 years old and were referred for a diagnostic non enhanced chest CT for lung nodule check-up or follow-up. On the day of the CT scan, a board-certified radiologist checked the eligibility criteria for the study and informed the patient. The radiologist collected several medical parameters as cardiorespiratory diseases, smoking habits, cancer backgrounds. The patient underwent the standard diagnostic LD CT acquisition followed by the ULD acquisition. The patient's participation in the study was completed once he left the examination room.

The exclusion criteria were the inability to lie down and stay still during the examination, the inability to hold breath for more than 5 seconds, pneumonia in the last 3 months, BMI more than 35 kg/m², pregnant or breastfeeding women. There was a secondary exclusion criterion which was to demonstrate more than 6 nodules ≥ 4mm per lung in LD as the analysis of the outcome will be too complicated to implement. Finally, 150 patients were prospectively included from October 3, 2017 to October 10, 2018 in order to reach 90% power to have a sensitivity of nodules detection with the ULD CT of 90% with a 10% precision. Figure 1 shows the flow chart of this study.

CT parameters

The LD and ULD acquisitions were performed successfully at suspended full inspiration on the Revolution CT scanner (GE Medical Healthcare) equipped with the third generation ASIR-V iterative reconstruction.

The LD acquisition was the reference exam for the diagnosis of pulmonary nodules. The acquisition parameters were : spiral CT scanning; 120 kVp; automatic modulation of 3D radiation dose with lower bound 100 mA, maximal bound 200 mA and noise index 10; rotation time: 0.35 s ; modulation 35–70 mAs; pitch = 0.992:1 and collimation: 80 mm. Radiation dose (estimated by the Size Specific Dose Estimate : SSDE), volume CT dose index (CTDIvol) and dose length product (DLP) (DLP = CTDIvol × length of exposure) may vary depending on patient attenuation and length of the acquisition. The expected DLP was between 70 and 200 mGy.cm (ie, 0.98 mSv to 2.8 mSv).

The ULD CT acquisition parameters were: spiral CT scanning; 120 kVp; fixed tube current of 10 mA; rotation time: 0.35 s; 3.5 mAs; pitch = 0.992:1 ; collimation: 80 mm. These parameters were the same for all patients. The CTDIvol was constant at 0.24 mGy. The DLP depended only on the length of the acquired volume, different for each patient, expected around 10 mGy.cm (0.14 mSv). The modulation of the mA was deactivated to allow a very low tube current and therefore an ULD acquisition.

The reconstruction parameters were identical for both acquisitions: slice thickness: 1.25 mm; mediastinal and lung filter; contiguous 8 mm MIP reconstruction. At the time we wrote the study's protocol, there was no published recommendations regarding the optimal percentage of iterative reconstruction for ASIR-V for ULD acquisitions, so we decided to test percentages of 50% and 100%. The LD CT images are reconstructed with 50% ASIR-V (LD) and the ULD CT images with 50% (ULD50) and 100% (ULD100) ASIR-V.

For all 3 reconstructions, the noise was quantified by measuring standard deviation (SD) in a region of interest placed in the tracheal air above the carina.

Image analysis

In order to limit the number of exams assessed by each reader, four radiologists were split into two pairs and participated in the blind reading. Each pair of radiologists read the three sets of images for the same patient in a random order. To avoid patient identification, CT acquisitions were anonymised by deleting identification data in the Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) fields. Anonymised exams were periodically transmitted to a pair with at least 15 LD, 15 ULD50 and 15 ULD100 reconstructions. The three patient reconstructions were not necessarily given the same day to both radiologists.

Radiologists identified nodules of longer diameter ≥ 4 mm by locating them using the slice number and the lobe. Each radiologist completed a reading grid for each reconstruction with all detected nodule characteristics, which was given to a clinical research assistant for data entry and detection of discrepancies in identification of nodules between the two radiologists. We considered that a nodule was the same within a pair of two readers if : it was located in the same lobe; the slice number was identical at ± 5 slices, the longest diameter of the nodule was the same at ± 2 mm [14]. If these criteria were not met or if a radiologist identified more or fewer nodules than the second radiologist, a consensus with a third independent senior thoracic radiologist was obtained.

Statistical analyses

Quantitative variables were expressed as median [interquartile range (IQR)] and qualitative variables as n (%). Comparisons between qualitative variables were performed using the Fisher's exact test, and comparisons between quantitative variables were performed using Mann-Whitney U tests.

For each outcome, the concordance between the LD and ULD50 or ULD100 as well as the interobserver reproducibility were assessed using the Cohen Kappa concordance coefficient (κ). Univariate and multivariate analyses were also performed using logistic regression models to try to find covariates associated with poorer ULD sensitivity. The multivariate analysis was adjusted for sex, age, nodule's size and lobe. Then, an ad-hoc multivariate analysis was performed by adding nodule's type and sub-type.

All statistical analyses were performed using Stata version 15 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA). P values < 0.05 were considered statistically significant and all confidence intervals are given at the 95% level.

Results

Study population (flow chart)

150 patients completed the study protocol. The final study population included 134 patients, after secondary exclusion of 16 patients: after quality reviewing one patient had BMI > 35kg/m2 and another one had recent pneumonia. 14 had more than 6 nodules ≥ 4mm per lung. Characteristics of patients included in the study are available in Table 1.

Figure 1 : Flow-chart diagram of patient inclusion and exclusion.

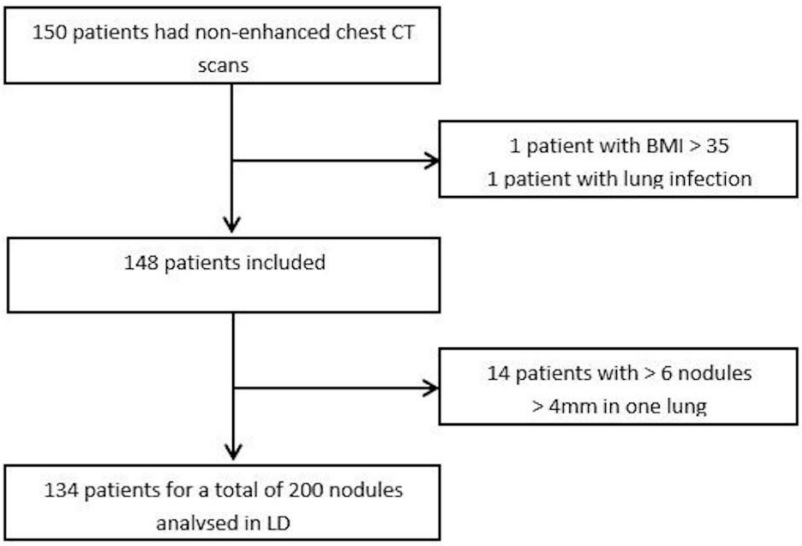


Table 1 : Characteristics of patients included.

Clinical data		
Sex		
	Male, n (%)	104 (70.3)
	Female, n (%)	44 (29.7)
Age (years)		63 [55 - 71]
Height (cm)		171 [163 - 177]
Weight (kg)		70 [60 - 80]
CT indications		
	Lung nodule check-up or follow-up	133 (89,9)
	Nodular abnormality on chest X-ray	2 (1,3)
	Morphological assessment of chronic obstructive pulmonary disease or emphysema	8 (5.4)
	Asbestos exposure	2 (1,3)
	Assessment of disease extent of an extra thoracic cancer	3 (2)
Cancer background		70 (47.3)
	Lung cancer	3 (4.3)
	Hematologic malignancies	4 (5.7)
	Solid tumours	51 (72.9)
	Others	17 (24.3)
Cardiorespiratory diseases		82 (55.4)
	COPD	39 (48.2)
	Asthma	8 (9.9)
	High blood pressure	33 (40.7)
	Pulmonary arterial hypertension	2 (2.5)
	Coronary artery disease	12 (14.8)
	Heart failure	5 (6.2)
	Others	17 (21)
Smoking habits		
	Active	65 (43.9)
	Stopped	52 (35.1)
	Non-smoker	31 (20.9)
Pack-years (4 missing data)		30 [17 - 45]
Asbestos exposure		14 (9.5)
> 6 nodules ≥ 4 mm per lung		14 (9.5)

Quantitative variables were expressed as median [interquartile range (IQR) 25 %–75 %] and qualitative variables as n (%). COPD : chronic obstructive pulmonary disease.

Lung nodules characteristics and distribution (Table 2)

Two hundred non- or part calcified lung nodules ≥ 4 mm were identified on the reference LD CT scans. There were 162 (81%) solid nodules including, 73 nodules diagnosed as pulmonary lymph nodes according to published criteria [15], 16 (8%) part-solid nodules and 22 (11%) pure ground-glass nodules. The distribution of the nodules within the lungs is reported in Table 2.

Findings of ULD50 and ULD100 are described in Table 2. In ULD50 and ULD100 there were, respectively, 219 and 232 detected nodules, 183 (83.5%) and 190 (81.9%) solid nodules, 15 (6.9%) and 16 (6.9%) part-solid nodules, 21 (9.6%) and 26 (11.2%) ground-glass nodules. We noticed 73 lymph nodes for both reconstructions which represent 33.3% and 31.5% of all nodules.

Table 2 : Characteristics of nodules LD and ULD 50

			LD (n = 200)	ULD 50 (n = 219)	ULD 100 (n = 232)
Size					
		<5 mm	19/200 (9.5%)	12/219 (5.5%)	24/232 (10.3%)
		5 to 10 mm	132/200 (66%)	154/219 (70.3%)	155/232 (66.8%)
		>10 mm	49/200 (24.5%)	53/219 (24.2%)	53/232 (22.8%)
Type					
		Solid	162/200 (81%)	183/219 (83.5%)	190/232 (81.9%)
		Part solid	16/200 (8%)	15/219 (6.9%)	16/232 (6.9%)
		Ground-glass	22/200 (11%)	21/219 (9.6%)	26/232 (11.2%)
Sub-type (lymph node)					
		Yes	73/200 (36.5%)	73/219 (33.3%)	73/232 (31.5%)
		No	127/200 (63.5%)	146/219 (66.7%)	159/232 (68.5%)
Lobe					
		Right upper lobe	57/200 (28.5%)	57/219 (26%)	65/232 (28%)
		Middle lobe	26/200 (13%)	29/219 (13.3%)	30/232 (13%)
		Right lower lobe	49/200 (24.5%)	57/219 (26%)	53/232 (22.9%)
		Culmen	25/200 (12.5%)	27/219 (12.3%)	27/232 (11.6%)
		Lingula	5/200 (2.5%)	6/219 (2.7%)	14/232 (6%)
		Left lower lobe	38/200 (19%)	43/219 (19.7%)	43/232 (18.5%)
Side					
		Right	132/200 (66%)	143/219 (65.3%)	148/232 (67.8%)
		Left	68/200 (34%)	76/219 (34.7%)	74/232 (32.2%)

Primary objective

The sensitivity of ULD50 and ULD100 were 76.5% with 95% confidence interval [70%; 82%] and 77% [71%; 83%], respectively.

Secondary objectives

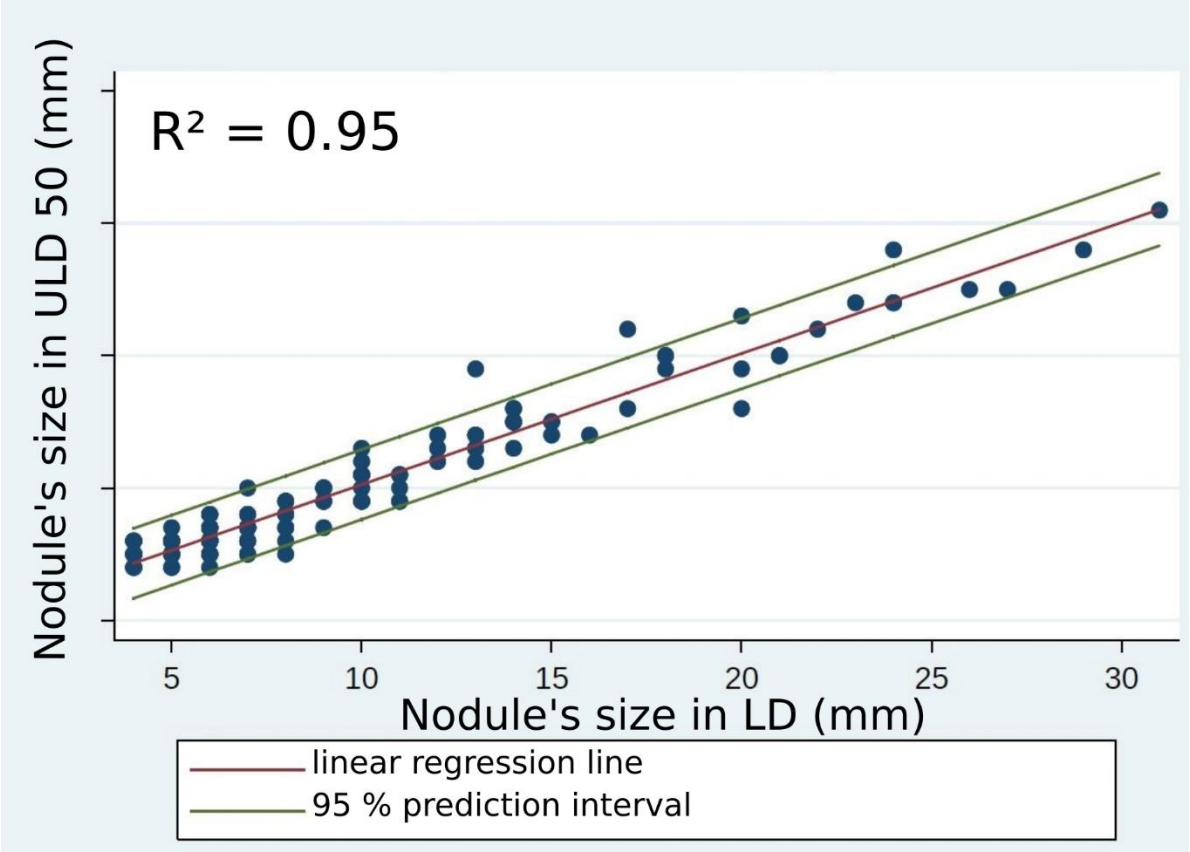
ULD50 versus LD

There were 153 (76.5%) true positives, 54 false positives (26.1%), 47 (23.5%) false negatives. The positive predictive value (PPV) of ULD50 was 73.9% [67%; 80%].

The concordance between LD and ULD50 was almost perfect for nodule's size ($\kappa = 0.97$; CI : 0.96-0.98) (Figure 2) and for the sub-type of nodules ($\kappa = 0.81$; CI : 0.66-0.92), substantial for the diagnosis of pulmonary lymph node ($\kappa = 0.73$; CI : 0.62-0.85). A logistic regression model was performed for the influence of subjects characteristics (age, sex and BMI), nodule location and nodule size on lung nodule detection with ULD CT. Nodules < 5 mm were less frequently detected (OR = 11.68; CI : 1.57-87.12; p=0.017) than nodules 5 to 10 mm (OR = 4.50; CI : 1.09-18.52; p = 0.037). We have tested the hypothesis that ULD CT results may have been influenced differently regarding the type of nodules (lymph nodes, ground-glass nodules and part-solid nodules). Ad-hoc logistic regression with nodule's type demonstrated that BMI > 30 kg/m² (OR = 9.51; CI : 1,00-90.39; p = 0.05), ground-glass nodules (OR = 52.77; CI : 5.39-516.35; p = 0.001) and part-solid nodules (OR = 17.15; CI : 1.70-173.12; p = 0.016) were less frequently detected on ULD50 as compared to LD CT. Nodules under 5 mm (OR = 41.24; CI : 3.08-551.97; p = 0.005) and between 5 mm to 10 mm (OR = 7.85; CI : 1.33-46.22; p = 0.023) were less detected.

Interobserver reproducibility was almost perfect for nodule's size ($\kappa = 0.98$; CI : 0.98-0.99) and for the sub-type of nodules ($\kappa = 1$; CI : 1-1), moderate for pulmonary lymph node diagnosis ($\kappa = 0.6$; CI : 0.36-0.77).

Figure 2 : linear regression with confidence interval of 95% for LD nodule's size compared to ULD 50.



ULD100 vs LD

There were 154 (77%) true positives, 73 (32.2%) false positives, 46 (23%) false negatives. The positive predictive value (PPV) was 67.8% [61%; 74%].

The concordance between LD and ULD100 was almost perfect for nodule's size ($\kappa = 0.95$; CI : 0.94-0.97) (Figure 3), substantial for the sub-type ($\kappa = 0.79$; CI : 0.67-0.89) for the diagnosis of lymph node ($\kappa = 0.69$; CI : 0.56-0.81). A logistic regression model was performed similarly to ULD50. Nodules < 5 mm were less frequently detected (OR = 21.62; CI 3.67-127.27: p=0.001). There was no influence of sex, age, lobe, BMI.

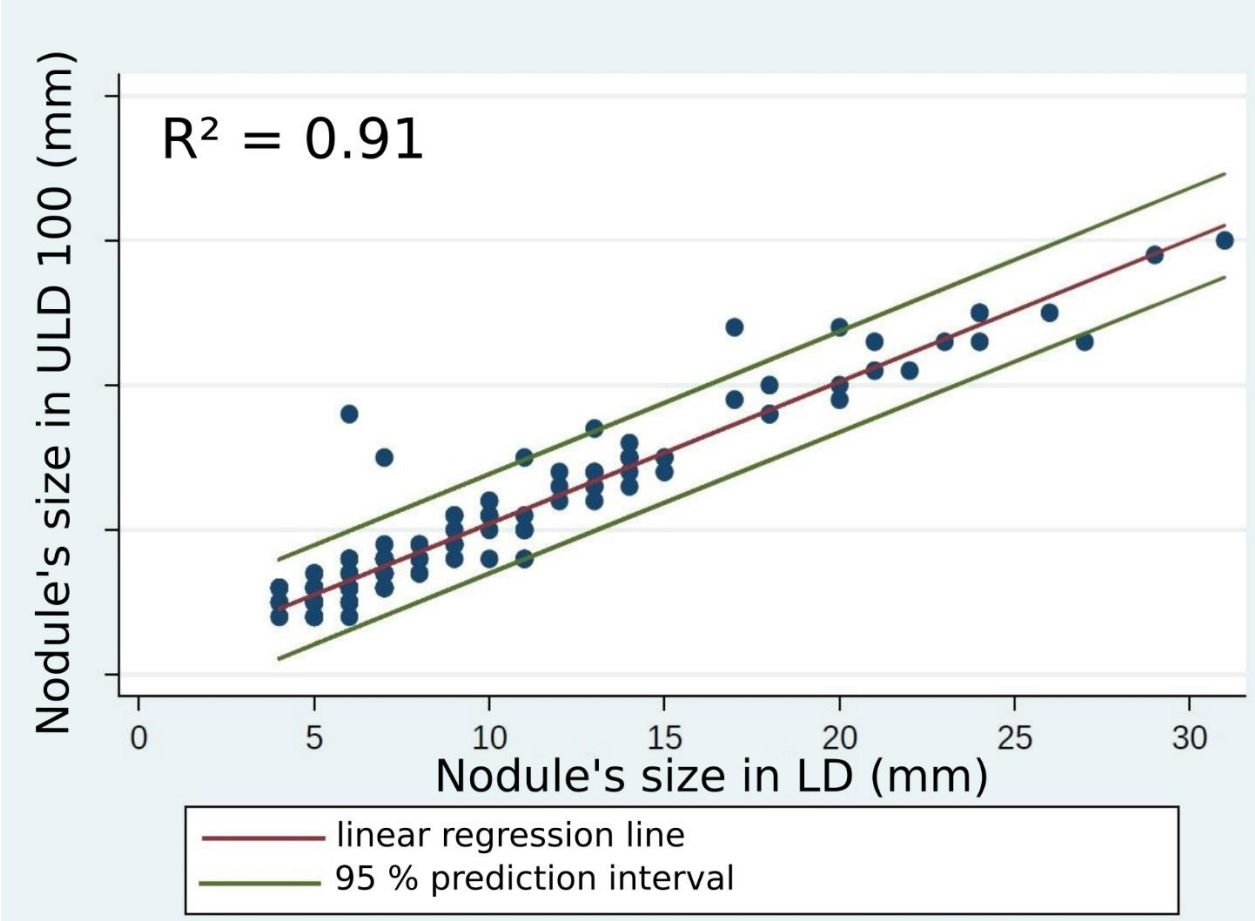
The ad-hoc logistic regression shown that ground-glass nodules were less detected on ULD100 (OR = 12.43; CI : 2.83-54.56; p = 0.001), as nodules under 5 mm (OR = 31.66; CI : 4.31-232.36; p = 0.001). There were no differences for BMI > 30kg/m², part solid nodules, 5 mm to 10 mm's nodules.

Interobserver reproducibility was almost perfect for nodule's size (κ = 0.98; CI : 0.98-0.99) and for the sub-type (κ = 1; CI : 1-1), substantial for lymph node diagnosis (κ = 0.65; CI : 0.47-0.83).

Noise

For LD, ULD50 and ULD100, the image average noise was respectively 58.2 +/- 11.5 Hounsfield units (HU), 93 +/- 9.2 HU and 58.7 +/- 9.3 HU.

Figure 3 : Linear regression with confidence interval of 95 % for LD nodule's size compared to ULD 50.



Discussion

The aim of our study was to evaluate the sensitivity of ULD non enhanced CT using ASIR-V 50% and 100% as compared to LD CT as a reference, for detection of lung nodules ≥ 4mm. In this prospective clinical study, we showed that ULD CT scans demonstrated poor sensitivities despite the use of two different iterative reconstruction parameters, i.e. ASIR-V 50% (Se = 76.5%) and ASIR-V 100% (Se = 77%). In clinical practice, such a difference of sensitivity means that a quarter of the potential lung cancers may be missed using ULD CT. As explained in the study protocol [13], we expected at least 90% of sensitivity (a tenth of potential lung cancers missed) to make it acceptable for lung cancer screening.

Miller *et al.* realised a very similar study to ours, including 199 solid nodules in 99 patients, using second generation IR (MBIR) for ULD CT [16] and assessed the number, the size and the location of pulmonary nodules. True positive was considered if the nodule were in the same position, with a size's difference ≤ 1mm. They reported a higher sensitivity (98.5%) than ours for the detection of nodules, which could be partially explained by the fact that ground glass nodules were not considered in their study. In our study, ground glass nodules are indeed less frequently detected with ULDCT with OR = 12.43 (CI : 2.83-54.56; p = 0.001).

Neroladaki *et al.* have demonstrated a 100% sensitivity for nodules detection using ULD CT as compared to low dose CT. Moreover, theses authors showed no difference for detection of solid nodules > 3mm on LD and ULD using 40% or 80% ASIR with a moderate interobserver reproducibility coefficient [12]. Furthermore, the interobserver reproducibility coefficient for ground-glass nodules was slight for 40% ASIR and fair for 80% ASIR. On the contrary, our results do not show any difference in interobserver reproducibility coefficient for ground-glass nodules detection between ASIR-V 50% and 100%. Lee *et al.* showed that image quality for ground glass nodules in ULD CT using first generation IR is lower than for solid nodules which is consistent with our results [17]. Indeed, our study showed a decrease sensitivity for this type of nodules using ULD50 (Se = 54.5%) and ULD100 (Se = 59.1%) (Figure 4).

We can argue that many of the false negatives in ULD50 and ULD100 (23.5% and 23%, respectively) were due to the underestimation of nodule's size secondary to increase of the noise induced by dose reduction [10]. Indeed, we showed that small nodules (< 5 mm and between 5 to 10 mm) were less detected than others in ULD50 and ULD100, with OR = 7.85 (CI : 1.33-46.22; p = 0.023) and OR = 31.66 (CI : 4.31-232.36; p = 0.001), respectively.

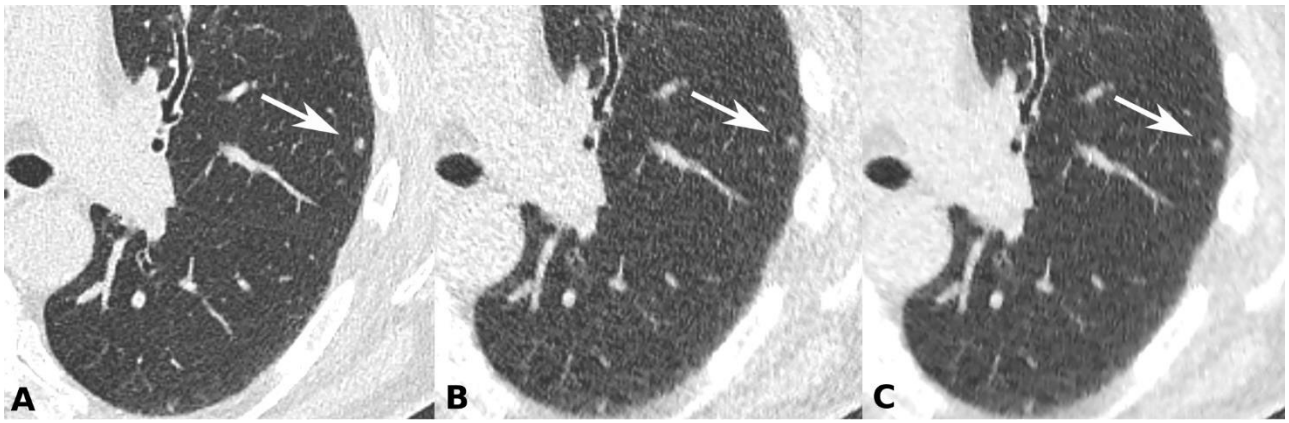
Figure 4 : A small ground glass nodule (white arrowheads) in the right lower lobe in LD CT (A), ULD 50 CT (B) and ULD 100 CT (C) scans.



Furthermore, Revel *et al.* showed that two-dimensional measurements on CT appear to be unreliable in the evaluation of small noncalcified pulmonary nodules [9]. The 95% limits of agreement of the difference between readers is +/- 1.73 mm. It is why we chose a +/- 2 mm threshold to consider that nodule's size was similar. Figure 5 illustrates an example of false negative results. Some studies demonstrated that there was no impact of low dose CT scans on contrast resolution, spatial resolution, or edge sharpness [18,19]. Kim *et al.* showed that ULD CT of the thorax using IR affords acceptable image quality, allowing size measurements of solid pulmonary nodules [7]. However, we've noted that ULD IR could lead to an increase of the number of false positives in ULD50 and ULD100 (respectively 26.1% and 32.2%). In our study, small vessels or mucoid impactions were considered as small lung nodules in ULD CT, creating false positives results (Figure 6).

Low dose CT using filtered back projection reconstruction is associated with an increased noise, degrading significantly the diagnostic quality of the images. IR takes into account how noise propagates during the reconstruction steps and feeds this information back into the loop numerous times to get the reconstructed images. First generation IR such as ASIR reduced noise of about 50% [20,21].

Figure 5 : An example of false negative: small solid nodule (white arrows) detected in LD CT (A), but not detected in ULD 50 (B) and ULD 100 (C).



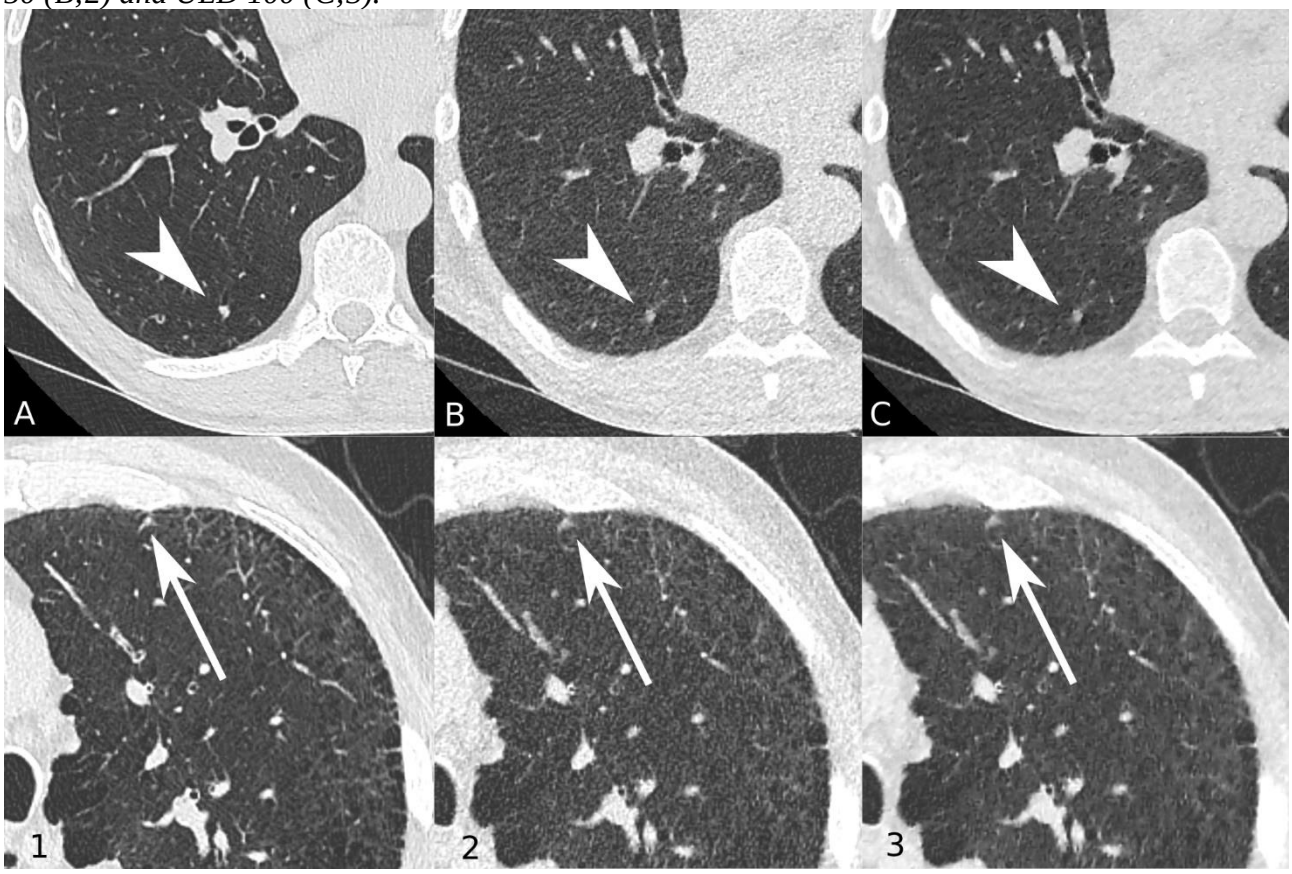
Second generation IR, such as MBIR, permitted a noise reduction > 75% but at the price of a longer reconstruction time therefore limiting it's clinical use. MBIR showed the best results for lung nodules detection in ULT CT with a sensitivity of 98.5% and specificity of 100% for ULDCT in humans [16].

Third generation IR, such as ASIR-V, uses an iterative reconstruction process in-between ASIR and MBIR with an intermediate noise reduction of 71.5%, with a short time of reconstruction.

Volumetry is increasingly used to measure nodule's size, as it provides better intra- and inter-reader reproducibility when compared to maximal axial diameter [22]. Nelson study used volumetric measurements on LD CT to consider that a lung nodule is suspect of malignancy [3]. Recent studies using computer-aided detection (CAD) software and volumetric assessment showed an improvement for lung nodule detection in ULD CT [23, 24]. We chose not to perform that kind of measurement because it is not currently used in our centre. As these studies were not published when we wrote our study protocol, we chose to consider nodules

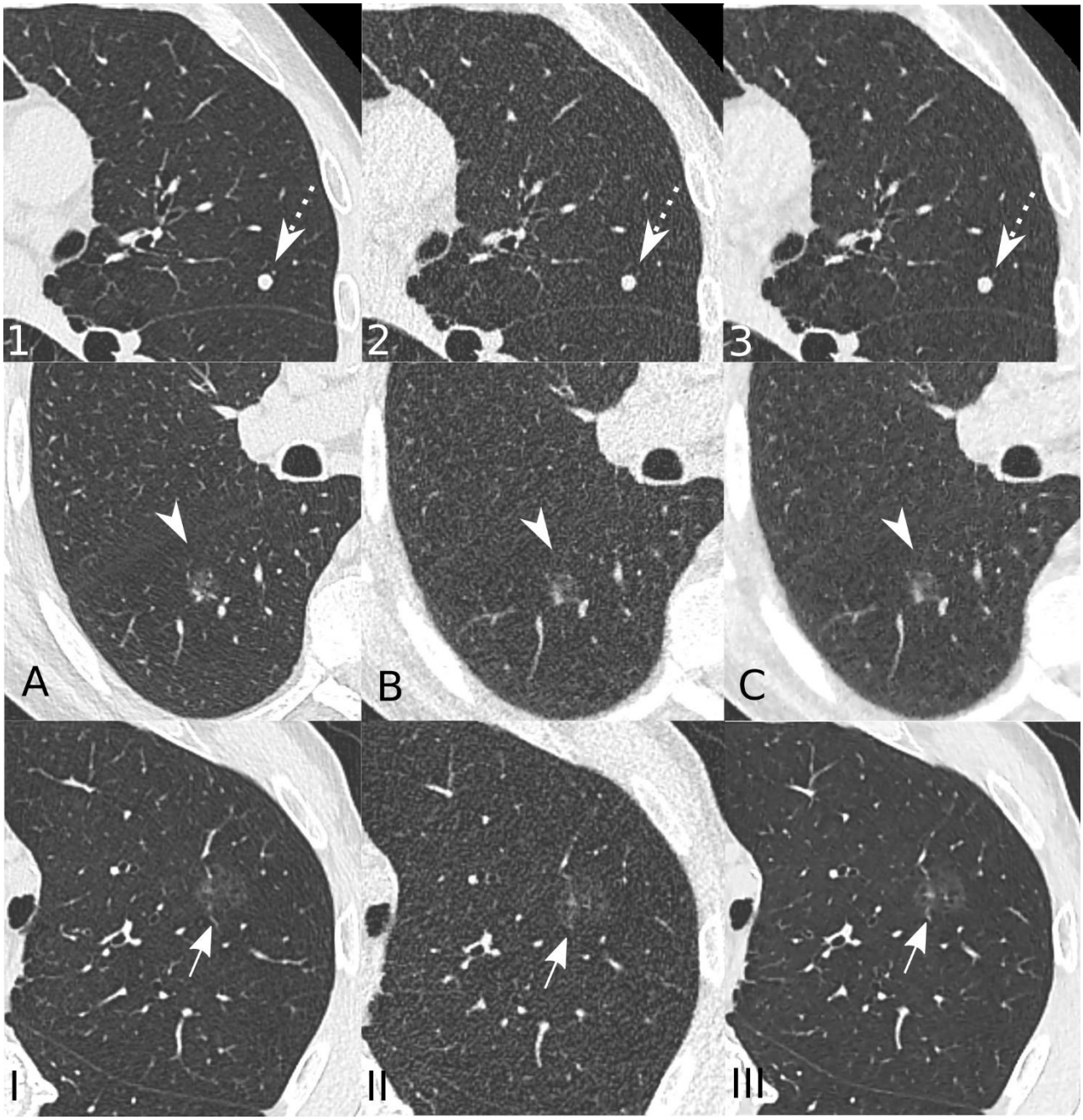
≥ 4mm in the maximal diameter but we showed that nodules < 5 mm are less detected than others in ULD50 (Se = 63.2%, IC 95% : 38%-84%) and in ULD100 (Se =26.5%; IC 95% : 13%-44%). We could assume that the sensitivity for lung nodule detection would be better if we had chosen a 6 mm threshold.

Figure 6 : Two examples of false positives: mucoid impaction (white arrowheads) and small vessel (white arrows) non considered in LD CT (A;1), but considered as solid nodules in ULD 50 (B;2) and ULD 100 (C;3).



Our study has several limitations. First, although the images were fully anonymized, ULD CT images were easily identified as image noise was clearly increased as compared with LD CT images. Figure 7 illustrates the appearances of all nodule's type in LD and ULD images. Recall bias was limited by a randomised order of presentation and by several reading sessions. Second, one third of the patients (n = 52) had COPD, asthma and/or congestive heart failure (Table 1), which may have induced more respiratory artefacts and an increasing rate of false positives. Finally, more than three quarters of the nodules included in the reference set measured less than 10mm and we showed a lack of detection for these nodules which could partially explain the low sensitivity of the study (Table 2).

<u>Figure 7</u> : Solid nodule (dotted white arrows), part-solid nodule (white arrowheads) and ground-glass nodule (white arrows) in LD (1,A,I), ULD 50 (2,B,II) and ULD 100 (3,C,III).



In conclusion, according to our study, ULD CT scan using third generation iterative reconstruction showed insufficient sensitivity for detecting lung nodules in clinical practice. Further study using recently introduced reconstruction process integrating Artificial Intelligence, may show better results [25, 26, 27, 28].

Acknowledgements : The authors would like to thank Pierre Pittet and Anastasia Vovk for their help to collect and prepare data, Joris Giai for his help with the statistical analysis.

Contributors : GF is the principal investigator of the study and corresponding authors, he contributed to the conception of the work, to the inclusion of patients, and to the drafting of the manuscript. AC contributed to the blind reading of outcomes and to the drafting of the manuscript. ML contributed to the conception of the study, to the inclusion of patients, to the blind reading of outcomes and to the revision of the manuscript. ER contributed to the inclusion of patients, to the blind reading of outcomes and to the revision of the manuscript. JC contributed to the conception of the study, to the inclusion of patients, to the blind reading of outcomes and to the revision of the manuscript. JGh contributed to the revision of the manuscript. AMG and JGi contributed to the conception of the study, to the drafting of the manuscript and are responsible for data management, data integrity and statistical analysis. All authors approved the final manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Funding : This work was supported by the Delegation to Clinical Research and Innovation of Grenoble-Alpes University Hospital

Competing interests : None declared.

BIBLIOGRAPHY

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68: 394–424.

2. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM *et al*. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365: 395–409.

3. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med 2020; 382: 503–513.

4. 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 2015; 16: 1132–1141.

5. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels, of Ionizing Radiation and National Research, Council NR. 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. 2005.

6. Kubo T, Ohno Y, Seo JB *et al.* Securing safe and informative thoracic CT examinations—Progress of radiation dose reduction techniques. European Journal of Radiology 2017; 86: 313–319.

7. Kim Y, Kim YK, Lee BE *et al.* Ultra-Low-Dose CT of the Thorax Using Iterative Reconstruction: Evaluation of Image Quality and Radiation Dose Reduction. AJR Am J Roentgenol 2015; 204: 1197–1202.

8. Milanese G, Silva M, Frauenfelder T *et al.* Comparison of ultra-low dose chest CT scanning protocols for the detection of pulmonary nodules: a phantom study. Tumori 2019; 105: 394–403.

9. Huber A, Landau J, Ebner L *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 2016; 26: 3643–3652.

10. Xu Y, He W, Chen H, Hu Z, Li J, Zhang T. Impact of the adaptive statistical iterative reconstruction technique on image quality in ultra-low-dose CT. Clin Radiol 2013; 68: 902–908.

11. Rampinelli C, Origgi D, Vecchi V *et al.* Ultra-low-dose CT with model-based iterative reconstruction (MBIR): detection of ground-glass nodules in an anthropomorphic phantom study. Radiol Med 2015; 120: 611–617.

12. 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 2013; 23: 360–366.

13. Ludwig M, Chipon E, Cohen J *et al.* Detection of pulmonary nodules: a clinical study protocol to compare ultra-low dose chest CT and standard low-dose CT using ASIR-V. BMJ Open 2019; 9: e025661.

14. 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 2004; 231: 453–458.

15. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH *et al.* Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. Radiology 2010; 254: 949–956.

16. Miller AR, Jackson D, Hui C *et al.* Lung nodules are reliably detectable on ultra-low-dose CT utilising model-based iterative reconstruction with radiation equivalent to plain radiography. Clin Radiol 2019; 74: 409.e17-409.e22.

17. Lee SW, Kim Y, Shim SS *et al.* Image quality assessment of ultra low-dose chest CT using sinogram-affirmed iterative reconstruction. Eur Radiol 2014; 24: 817–826.

18. Schindera ST, Diedrichsen L, Müller HC *et al.* Iterative reconstruction algorithm for abdominal multidetector CT at different tube voltages: assessment of diagnostic accuracy, image quality, and radiation dose in a phantom study. Radiology 2011; 260: 454–462.

19. Singh S, Kalra MK, Hsieh J *et al.* Abdominal CT: comparison of adaptive statistical iterative and filtered back projection reconstruction techniques. Radiology 2010; 257: 373–383.

20. Pontana F, Pagniez J, Flohr T *et al.* Chest computed tomography using iterative reconstruction vs filtered back projection (Part 1): Evaluation of image noise reduction in 32 patients. Eur Radiol 2011; 21: 627–635.

21. Kwon H, Cho J, Oh J *et al.* The adaptive statistical iterative reconstruction-V technique for radiation dose reduction in abdominal CT: comparison with the adaptive statistical iterative reconstruction technique. Br J Radiol 2015; 88: 20150463.

22. Brandman S, Ko JP. Pulmonary nodule detection, characterization, and management with multidetector computed tomography. J Thorac Imaging 2011; 26: 90–105.

23. Ohno Y, Aoyagi K, Chen Q *et al.* Comparison of computer-aided detection (CADe) capability for pulmonary nodules among standard-, reduced- and ultra-low-dose CTs with and without hybrid type iterative reconstruction technique. Eur J Radiol 2018; 100: 49–57.

24. Takahashi EA, Koo CW, White DB *et al.* Prospective Pilot Evaluation of Radiologists and Computer-aided Pulmonary Nodule Detection on Ultra-low-Dose CT With Tin Filtration. J Thorac Imaging 2018; 33: 396–401.

25. Ather S, Kadir T, Gleeson F. Artificial intelligence and radiomics in pulmonary nodule management: current status and future applications. Clinical Radiology 2020; 75: 13–19.

26. Ciompi F, Chung K, van Riel SJ *et al.* Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning. Sci Rep 2017; 7: 46479.

27. Choi W, Oh JH, Riyahi S *et al.* Radiomics analysis of pulmonary nodules in low-dose CT for early detection of lung cancer. Med Phys 2018; 45: 1537–1549.

28. Kadir T, Gleeson F. Lung cancer prediction using machine learning and advanced imaging techniques. Transl Lung Cancer Res 2018; 7: 304–312.

ARTICLE SCIENTIFIQUE EN FRANÇAIS

RÉSUMÉ

Objectifs :

Le but de notre étude est d'évaluer en conditions cliniques les performances diagnostiques des scanners thoraciques non injectés « ultra basse dose » (UBD) comparés aux scanners « basse dose » (BD), en utilisant la 3e génération de reconstruction itérative ASIR-V, pour la détection et la caractérisation des nodules pulmonaires ≥ 4mm.

Méthodes :

150 patients ont été inclus dans cette cohorte prospective, chacun ayant bénéficié de deux scanners thoraciques non injectés successifs (BD et UBD) avec une reconstruction à 50% d'ASIR-V pour les deux acquisitions et une reconstruction en ASIR-V pour l'acquisition UBD. Deux paires de radiologues ont lu les scanners en aveugle. Les nodules ≥ 4mm de diamètre ont été identifiés et caractérisés. Les sensibilités et valeurs prédictives positives (VPP) ont été calculées avec un intervalle de confiance de 95% (IC). La concordance et la reproductibilité inter-observateur ont été évaluées par le coefficient kappa de Cohen (κ) avec un intervalle de confiance de 95%.

Résultats :

134 patients ont été finalement inclus, avec 200 nodules détectés en scanner BD. Les sensibilités pour UBD50 et UBD100 étaient respectivement de 76.5% (70%-82%) et de 77% (71-83%), les VPP de 73.9% [67%; 80%] et 67.8% [61%; 74%], la concordance était presque parfaite concernant la taille des nodules avec $\kappa = 0.97$ (IC : 0.96-0.98) et $\kappa = 0.95$ (IC : 0.94-0.97), la reproductibilité inter-observateur était presque parfaite pour la taille des nodules avec $\kappa = 0.98$ (IC : 0.98-0.99) et $\kappa = 0.98$ (IC : 0.98-0.99).

Conclusion :

Selon notre étude, les scanners UBD utilisant la troisième génération de reconstruction itérative (ASIR-V) font preuve d'une sensibilité insuffisante pour la détection des nodules pulmonaires en pratique clinique.

DÉTECTION DES NODULES PULMONAIRES : COMPARAISON ENTRE SCANNERS ULTRA BASSE DOSE ET SCANNER BASSE DOSE UTILISANT LA 3e GÉNÉRATION DE RECONSTRUCTION ITÉRATIVE

Auteurs : Anthony Colé[1,2], Marie Ludwig[1,2], Emilie Reymond[1], Adrien Jankowski [1], Julien Cohen[1], Joris Giai[2,3], Julien Ghelfi[1], Alexandre Moreau Gaudry[2,3], Gilbert R Ferretti[1,2].

[1] Service de radiologie diagnostique et interventionnelle, CHU Grenoble Alpes, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09, France

[2]Faculté de Médecine, Université Grenoble Alpes, Domaine de la Merci, 38700 La Tronche, France

[3]CIC 1406, INSERM, Pavillon Taillefer, Rond-Point de la Croix de Vie, 38700 La Tronche, France

Mots clés : nodule, pulmonaire, cancer, scanner, ultra-basse dose, reconstruction itérative ; ASIR-V

INTRODUCTION

Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier au monde, représentant 18,4% du total des décès par cancer [1], principalement en raison d'un diagnostic tardif à un stade clinique avancé. La mortalité du cancer pulmonaire pourrait être diminuée par un diagnostic réalisé à un stade précoce, permettant un traitement chirurgical curatif. Le *National Lung Screening Trial* (NLST), une étude randomisée à grande échelle, a montré que le dépistage du cancer du poumon par tomodensitométrie (TDM) à faible dose (dose efficace moyenne de 1,5 mSv) réduisait la mortalité spécifique par cancer du poumon de 20,6% par rapport au dépistage par radiographie thoracique (RT) chez les fumeurs ou anciens fumeurs âgés de 55 à 74 ans [2]. Récemment, les résultats finaux de l'étude NELSON ont confirmé que la mortalité par cancer du poumon était plus faible chez les fumeurs actuels ou anciens fumeurs à haut risque, âgés de 50 à 74 ans, qui ont été dépistés par tomodensitométrie à faible dose. Dans cette étude le rapport des taux cumulés de décès par cancer du poumon à 10 ans était de 0,76 (intervalle de confiance (IC) de 95% : 0,61 à 0,94 ; p = 0,01) [3].

Dans le même temps, les fabricants de scanners ont amélioré leur technologie de tomodensitométrie (tubes à rayons X, détecteurs) et commercialisé des logiciels tels que le contrôle automatisé de l'exposition, la reconstruction itérative (RI), afin de diminuer l'exposition aux rayonnements tout en conservant la qualité des images et en réduisant le risque de malignités induites [4, 5, 6]. Le concept de TDM à « ultra-basse dose (UBD) », qui délivre une dose de rayonnement approchant celle de deux radiographies thoraciques (de face et de profil) associée à une légère détérioration de la qualité de l'image [7], a été récemment introduit. La majorité des études évaluant les acquisitions scanners UBD ont été réalisées sur des fantômes [8, 9, 10, 11]. Par exemple, Neroladaki *et al.* ont montré que les acquisitions réalisées en UBD (0,16 ± 0,006 mSv) avec des algorithmes de reconstruction itérative de première et deuxième générations permettaient de détecter le même nombre de nodules que les acquisitions

à dose standard avec rétroprojection filtrée (RPF) délivrant 70 fois la dose (11,2 ± 2,7 mSv) [12].

L'objectif de notre étude prospective réalisée en conditions cliniques était d'évaluer la sensibilité des scanners thoraciques UBD non injectés avec reconstruction itérative ASIR-V (GE Medical Healthcare) de troisième génération par rapport au scanner basse dose pour la détection des nodules pulmonaires. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les performances diagnostiques, la concordance des caractéristiques morphologiques et la reproductibilité inter-observateur pour la taille, le type et la densité des nodules.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Considérations éthiques

Cet essai a été enregistré dans la base de données ClinicalTrials.gov (NCT03305978). La version du protocole était N°1.0- Date : 4 mai 2017. Tous les patients ont signé un formulaire de consentement avant d'être enrôlés dans l'essai, conformément à la Déclaration d'Helsinki II. Le protocole de l'étude a été publié plus tôt, ce qui nous permet de le résumer [13].

Patients

Les patients inclus dans cette étude étaient âgés de plus de 18 ans et ont été adressés pour la réalisation d'un scanner thoracique non injecté pour contrôle ou suivi de nodules pulmonaires. Le jour du scanner, un radiologue diplômé a vérifié les critères d'éligibilité à l'étude et a informé le patient. Le radiologue a recueilli plusieurs paramètres médicaux comme les antécédents de maladies cardiorespiratoires, le statut tabagique, les antécédents de cancer. Le patient a ensuite bénéficié de l'acquisition diagnostique standard BD suivie de l'acquisition UBD. La participation du patient à l'étude était terminée une fois l'examen fini.

Les critères d'exclusion étaient l'incapacité de s'allonger et de rester immobile pendant l'examen, l'incapacité de retenir son souffle pendant plus de 5 secondes, un antécédent de pneumonie au cours des 3 derniers mois, un IMC supérieur à 35 kg/m², la grossesse et l'allaitement. Il y avait un critère d'exclusion secondaire qui était la présence de plus de 6 nodules ≥ 4mm par poumon en BD car l'analyse aurait été trop compliquée à mettre en œuvre.

150 patients ont été inclus de manière prospective du 3 octobre 2017 au 10 octobre 2018 afin d'atteindre une puissance de 90% pour une sensibilité de détection des nodules avec le scanner UBD de 90% et une précision de 10%. La figure 1 montre le diagramme de flux de cette étude.

Paramètres d'acquisition

Les acquisitions BD et UBD ont été réalisées en apnée et inspiration totale sur notre scanner Revolution CT (GE Medical Healthcare) équipé de la reconstruction itérative ASIR-V de troisième génération.

L'acquisition BD était l'examen de référence pour le diagnostic des nodules pulmonaires. Les paramètres d'acquisition étaient les suivants : acquisition hélicoïdale ; 120 kVp ; modulation automatique de la dose avec une limite inférieure de 100 mA, une limite maximale de 200 mA et un indice de bruit de 10 ; temps de rotation : 0,35 s ; modulation 35-70 mAs ; pas = 0,992:1 et collimation : 80 mm. La dose de rayonnement (estimée par le *Size Specific Dose Estimate* : SSDE), l'indice de dose volumique en scanner (CTDIvol) et le produit dose longueur (PDL) (PDL = CTDIvol × longueur d'exposition) peuvent varier en fonction de l'atténuation du patient et de la durée de l'acquisition. Le PDL attendue se situe entre 70 et 200 mGy.cm (c'est-à-dire entre 0,98 mSv et 2,8 mSv).

Les paramètres d'acquisition du scanner UBD étaient les suivants : acquisition hélicoïdale ; 120 kVp ; courant de tube fixe de 10 mA ; temps de rotation : 0,35 s ; 3,5 mAs ; pas = 0,992:1 ; collimation : 80 mm. Ces paramètres étaient les mêmes pour tous les patients. Le CTDIvol était constant à 0,24 mGy. La PDL ne dépendait que de la longueur du volume thoracique

scanné, différente pour chaque patient, attendue autour de 10 mGy.cm (0,14 mSv). La modulation automatique de la dose était désactivée pour permettre un courant dans le tube très faible et donc une acquisition UBD.

Les paramètres de reconstruction étaient identiques pour les deux acquisitions à savoir, épaisseur de coupe : 1,25 mm ; filtres médiastinal et pulmonaire ; reconstruction MIP jointive de 8 mm. Au moment où nous avons rédigé le protocole de l'étude, il n'y avait pas de recommandations publiées concernant le pourcentage optimal de reconstruction itérative pour l'ASIR-V pour les acquisitions UBD, nous avons donc décidé de tester des pourcentages de 50% et 100%. Les images BD étaient reconstruites avec 50% d'ASIR-V (BD) et les images UBD avec 50% (UBD50) et 100% (UBD100) d'ASIR-V.

Pour les 3 reconstructions, le bruit a été quantifié en mesurant l'écart-type (ET) dans une région d'intérêt placée dans l'air trachéal au-dessus de la carène.

Analyse des images

Afin de limiter le nombre d'examens évalués par chaque lecteur, quatre radiologues ont été répartis en deux paires et ont participé à la lecture des examens en aveugle. Chaque paire de radiologues a lu les trois séries d'images pour un même patient, dans un ordre aléatoire. Pour garantir l'anonymat des patients, les acquisitions ont été anonymisées en supprimant les données d'identification dans les fichiers DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medecine*). Les examens anonymisés ont été transmis périodiquement aux paires de lecteurs par groupes de 45 acquisitions (15 BD, 15 UBD50, 15 UBD100). Les trois reconstructions d'un même patient n'ont pas nécessairement été données le même jour aux deux radiologues d'une paire.

Les radiologues ont identifié les nodules de plus grand diamètre ≥ 4 mm en les localisant à l'aide du numéro de coupe et du lobe. Chaque radiologue a rempli une grille de lecture pour chaque reconstruction avec toutes les caractéristiques des nodules détectés, grille qui a été

remise à un assistant de recherche clinique pour la saisie des données et la détection des divergences dans l'identification des nodules entre les deux radiologues. Nous avons considéré qu'un nodule pulmonaire identifié sur les différentes acquisitions était le même s'il était situé dans le même lobe ; si le numéro de la coupe était identique à ± 5 coupes, le plus long diamètre du nodule était le même à ± 2 mm [14]. Si ces critères n'étaient pas remplis ou si un radiologue identifiait plus ou moins de nodules que le deuxième radiologue, un consensus avec un troisième radiologue thoracique senior indépendant était obtenu.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de médiane [intervalle interquartile (IIQ)] et les variables qualitatives sous forme de n (%). Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été effectuées en utilisant le test exact de Fisher, et les comparaisons entre les variables quantitatives ont été réalisées en utilisant les tests U de Mann-Whitney

Pour chaque résultat, la concordance entre le scanner BD et le scanner UBD50 ou UBD100 ainsi que la reproductibilité inter-observateur ont été évaluées à l'aide du coefficient de concordance Cohen Kappa (κ). Des analyses univariées et multivariées ont également été faites à l'aide de modèles de régression logistique pour essayer de trouver des covariables associées à une sensibilité plus faible des UBD. L'analyse multivariée a été ajustée en fonction du sexe et de l'âge du patient, de la taille du nodule et du lobe. Enfin, une analyse multivariée *ad hoc* a été réalisée en ajoutant le type et le sous-type du nodule.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 15 de Stata (*Stata Corp LLC, College Station, TX, USA*). Les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives et tous les intervalles de confiance sont donnés à 95%.

RÉSULTATS

Population de l'étude (diagramme de flux)

150 patients ont été inclus dans le protocole de l'étude. La population finale de l'étude comprenait 134 patients, après exclusion secondaire de 16 patients : après un contrôle qualité, un patient avait un IMC > 35 kg/m2 et un autre avait une pneumonie récente. 14 avaient plus de 6 nodules ≥ 4mm par poumon. Les données démographiques des patients inclus sont décrites dans le Tableau 1.

Caractéristiques et distribution des nodules pulmonaires (Tableau 2)

Deux cents nodules pulmonaires non ou partiellement calcifiés ≥ 4 mm ont été identifiés sur les scanners de référence BD. Il y avait 162 (81%) nodules solides dont 73 nodules diagnostiqués comme des ganglions intrapulmonaires selon les critères publiés [15], 16 (8%) nodules mixtes et 22 (11%) nodules en verre dépoli pur. La répartition des nodules dans les poumons est indiquée dans le Tableau 2.

Les caractéristiques des populations de nodules relevés sur les acquisitions UBD50 et UBD100 sont décrites dans le Tableau 2. En UBD50 et UBD100, nous avons respectivement détecté 219 et 232 nodules, 183 (83,5%) et 190 (81,9%) nodules solides, 15 (6,9%) et 16 (6,9%) nodules mixtes, 21 (9,6%) et 26 (11,2%) nodules de verre dépoli. Nous avons compté 73 ganglions intrapulmonaires pour les deux reconstructions qui représentent 33,3% et 31,5% de l'ensemble des nodules détectés.

Objectif principal

Les sensibilités pour la détection des nodules pulmonaires en UBD50 et UBD100 étaient respectivement de 76,5% avec un intervalle de confiance de 95% [70%; 82%] et de 77% [71% ; 83%].

Objectifs secondaires

- *UBD50 versus BD*

Il y avait 153 (76,5%) vrais positifs, 54 faux positifs (26,1%), 47 (23,5%) faux négatifs. La valeur prédictive positive (VPP) en UBD50 était de 73,9% [67%; 80%].

La concordance entre les acquisitions BD et UBD50 était presque parfaite pour la taille des nodules (κ = 0,97 ; IC : 0,96-0,98) (Figure 2) et pour le sous-type de nodules (κ = 0,81 ; IC : 0,66-0,92), substantielle pour le diagnostic du ganglion intrapulmonaire (κ = 0,73 ; IC : 0,62-0,85). Un modèle de régression logistique a été réalisé pour étudier l'influence des caractéristiques des sujets (âge, sexe et IMC), de la localisation et de la taille des nodules sur la détection des nodules pulmonaires en UBD. Les nodules < 5 mm étaient moins fréquemment détectés (OR = 11,68 ; IC : 1,57-87,12 ; p = 0,017) que les nodules de 5 à 10 mm (OR = 4,50 ; IC : 1,09-18,52 ; p = 0,037). Nous avons testé l'hypothèse selon laquelle les résultats des scanners UBD pourraient être influencés par le type de nodules (ganglions intrapulmonaires, nodules en verre dépoli et nodules mixtes). La régression logistique *ad hoc* intégrant le type de nodules a démontré que l'IMC > 30 kg/m² (OR = 9,51 ; IC : 1,00-90,39 ; p = 0,05), les nodules en verre dépoli (OR = 52,77 ; IC : 5,39-516,35 ; p = 0,001) et les nodules mixtes (OR = 17,15 ; IC : 1,70-173,12 ; p = 0,016) étaient moins fréquemment détectés en ULD50 qu'en BD. Les nodules de moins de 5 mm (OR = 41,24 ; IC : 3,08-551,97 ; p = 0,005) et les nodules de 5 à 10 mm (OR = 7,85 ; IC : 1,33-46,22 ; p = 0,023) ont également été moins souvent détectés.

La reproductibilité inter-observateur était presque parfaite pour la taille des nodules (κ = 0,98 ; IC : 0,98-0,99) et pour le sous-type de nodules (κ = 1 ; IC : 1-1), modérée pour le diagnostic de ganglion intrapulmonaire (κ = 0,6 ; IC : 0,36-0,77).

- *UBD100 versus BD*

Il y avait 154 (77%) vrais positifs, 73 (32,2%) faux positifs, 46 (23%) faux négatifs. La valeur prédictive positive (VPP) était de 67,8% [61%; 74%].

La concordance entre les acquisitions BD et UBD100 était presque parfaite pour la taille des nodules (κ = 0,95 ; IC : 0,94-0,97) (Figure 3), substantielle pour le sous-type (κ = 0,79 ; IC : 0,67-0,89) et pour le diagnostic de ganglion intrapulmonaire (κ = 0,69 ; IC : 0,56-0,81). Un modèle de régression logistique a été réalisé de la même manière que pour la comparaison avec les scanners UBD50. Les nodules < 5mm ont été détectés moins fréquemment (OR = 21,62 ; IC 3,67-127,27 : p = 0,001). Il n'y avait pas d'influence du sexe, de l'âge, du lobe, de l'IMC.

La régression logistique *ad hoc* a montré que les nodules en verre dépoli étaient moins détectés en UBD100 (OR = 12.43; CI : 2.83-54.56; p = 0.001), de même que les nodules de moins de 5 mm (OR = 31,66 ; IC : 4,31-232,36 ; p = 0,001). Il n'y avait pas de différences pour l'IMC > 30kg/m², les nodules mixtes, les nodules de 5 mm à 10 mm.

La reproductibilité inter-observateur était presque parfaite pour la taille des nodules (κ = 0,98 ; IC : 0,98-0,99) et pour le sous-type (κ = 1 ; IC : 1-1), substantielle pour le diagnostic des ganglions intrapulmonaires (κ = 0,65 ; IC : 0,47-0,83).

- *Bruit*

En BD, UBD50 et UBD100, le bruit moyen de l'image était respectivement de 58,2 +/- 11,5 unités Hounsfield (UH), 93 +/- 9,2 HU et 58,7 +/- 9,3 HU.

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer la sensibilité des scanners thoraciques UBD non injectés utilisant l'ASIR-V à 50% et 100% par rapport à la tomodensitométrie BD comme référence,

pour la détection des nodules pulmonaires ≥ 4mm. Dans cette étude clinique prospective, nous avons montré que les scanners UBD présentaient une faible sensibilité malgré l'utilisation de 2 paramètres de reconstruction itérative différents, à savoir 50% (Se = 76,5%) et 100% (Se = 77%) d'ASIR-V. En pratique clinique, une telle différence de sensibilité signifie qu'un quart des potentiels cancers du poumon peut être non diagnostiqué en UBD. Comme l'explique le protocole de l'étude [13], nous espérions atteindre au moins 90% de sensibilité pour rendre le dépistage du cancer du poumon acceptable (un dixième des cancers du poumon potentiels manqués).

Miller *et al.* ont réalisé une étude très similaire à la nôtre, comprenant 199 nodules solides chez 99 patients, en utilisant un algorithme de reconstruction itérative de deuxième génération (MBIR) pour leurs acquisitions UBD [16]. Ils ont évalué le nombre, la taille et la localisation des nodules pulmonaires. Les résultats ont été considérés comme positifs si les nodules étaient à la même position, avec une différence de taille ≤ 1mm. Ils ont rapporté une sensibilité plus élevée (98,5%) que la nôtre pour la détection des nodules, ce qui pourrait s'expliquer en partie par le fait que les nodules de verre dépoli n'ont pas été pris en compte dans leur étude. Dans notre étude, les nodules de verre dépoli sont en effet moins fréquemment détectés en UBD avec un OR = 12,43 (IC : 2.83-54.56 ; p = 0.001).

Neroladaki *et al.* ont démontré une sensibilité de 100% pour la détection des nodules en utilisant une technique UBD par rapport à une technique BD. De plus, ces auteurs n'ont trouvé aucune différence pour la détection des nodules solides > 3 mm en BD et UBD en utilisant 40% ou 80% d'ASIR avec un coefficient de reproductibilité inter-observateur modéré [12]. Le coefficient de reproductibilité inter-observateur pour les nodules en verre dépoli était faible pour un ASIR de 40% et passable pour un ASIR de 80%. Au contraire, nos résultats ne montrent pas de différence des coefficients de reproductibilité inter-observateur pour la détection des nodules en verre dépoli entre ASIR-V 50% et 100%. Lee *et al.* ont prouvé que la qualité de l'image pour les nodules en verre dépoli en UBD avec un algorithme de reconstruction itérative

de première génération était inférieure à celle des nodules solides, ce qui est cohérent avec nos résultats [17]. En effet, notre étude a montré une diminution de la sensibilité pour ce type de nodules en UBD50 (Se = 54,5%) et en UBD100 (Se = 59,1%) (Figure 4).

Nous pouvons supposer que de nombreux faux négatifs en UBD50 et UBD100 (23,5% et 23%, respectivement) étaient dus à la sous-estimation de la taille du nodule secondaire à l'augmentation du bruit induite par la réduction de dose [10]. En effet, nous avons prouvé que les petits nodules (< 5 mm et entre 5 et 10 mm) étaient moins détectés que les autres en UBD50 et UBD100, avec respectivement un OR = 7,85 (IC : 1,33-46,22 ; p = 0,023) et un OR = 31,66 (IC : 4,31-232,36 ; p = 0,001). De plus, Revel *et al.* ont montré que les mesures bidimensionnelles en tomodensitométrie par rayon X semblent peu fiables pour l'évaluation des petits nodules pulmonaires non calcifiés [9]. La limite de concordance à 95% de la différence entre les lecteurs est de +/- 1,73 mm. C'est pourquoi nous avons choisi un seuil de +/- 2 mm pour considérer que la taille des nodules était similaire. La figure 5 illustre un exemple de résultats faussement négatifs. Certaines études ont démontré qu'il n'y avait aucun impact des acquisitions BD sur le contraste, la résolution spatiale ou la netteté des contours [18,19]. Kim *et al.* ont montré que les scanners UBD avec reconstruction itérative offraient une qualité d'image acceptable, permettant de mesurer la taille des nodules pulmonaires solides avec précision [7]. Cependant, nous avons noté une augmentation du nombre de faux positifs entre les scanners UBD50 et UBD100 (respectivement 26,1% et 32,2%). Dans notre étude, les petits vaisseaux ou les impactions mucoïdes ont pu être considérés comme de petits nodules pulmonaires en UBD, créant des faux positifs (Figure 6).

Les scanners BD utilisant une reconstruction par rétroprojection filtrée sont associés à un bruit accru, ce qui dégrade considérablement la qualité diagnostique des images. Les algorithmes de reconstruction itérative prennent en compte la façon dont le bruit se propage pendant les étapes de reconstruction et renvoient cette information dans la boucle de nombreuses fois pour obtenir des images reconstruites moins bruitées. Les algorithmes de reconstruction itérative de

première génération, tels que l'ASIR, ont réduit le bruit d'environ 50% [20,21]. La deuxième génération de reconstruction itérative, comme le MBIR, a permis une réduction du bruit > 75%, mais au prix d'un temps de reconstruction plus long, ce qui limite son utilisation clinique. Le MBIR a donné les meilleurs résultats pour la détection des nodules pulmonaires en scanner avec une sensibilité de 98,5% et une spécificité de 100% chez l'homme [16]. La reconstruction itérative de troisième génération, telle que l'ASIR-V, utilise un processus de reconstruction itératif entre l'ASIR et le MBIR avec une réduction de bruit intermédiaire de 71,5%, et un temps de reconstruction plus rapide.

La volumétrie est de plus en plus utilisée pour mesurer la taille des nodules, car elle offre une meilleure reproductibilité intra- et inter-observateur par rapport à la mesure du plus grand diamètre [22]. L'étude NELSON a utilisé des mesures volumétriques en tomodensitométrie pour considérer qu'un nodule pulmonaire était suspect de malignité [3]. Des études récentes utilisant un logiciel de détection assistée par ordinateur (CAD) et une évaluation volumétrique ont montré une amélioration de la détection des nodules pulmonaires en UBD [23,24]. Nous avons choisi de ne pas effectuer ce type de mesure car elle n'est pas utilisée couramment dans notre centre. Ces études n'ayant pas été publiées au moment de la rédaction de notre protocole d'étude, nous avons choisi de considérer les nodules ≥ 4 mm de plus grand diamètre or nous avons montré que les nodules < 5 mm sont moins détectés que les autres en UBD50 (Se = 63,2%, IC : 38%-84%) et en UBD100 (Se = 26,5% ; IC : 13%-44%). On peut supposer que la sensibilité pour la détection des nodules pulmonaires serait meilleure si l'on avait choisi un seuil de 6 mm.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, bien que les images aient été totalement anonymisées, les images des acquisitions UBD peuvent facilement être reconnues en raison du bruit de l'image nettement plus important que celui des acquisitions BD. La figure 7 illustre l’apparence de tous les types de nodules en BD et UBD. Le biais de mémoire a été limité par un ordre de présentation randomisé des examens et par plusieurs séances de lecture. Ensuite un

tiers des patients (n = 52) souffrait de BPCO, d'asthme et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (Tableau 1), ce qui pourrait avoir induit davantage d'artefacts respiratoires et une augmentation du taux de faux positifs. Enfin, plus des trois quarts des nodules servant de référence en BD mesuraient moins de 10 mm or nous avons montré un manque de détection de ces nodules, ce qui pourrait expliquer, en partie, la faible sensibilité mesurée lors de notre étude (Tableau 2).

CONCLUSION

Selon les résultats de notre étude, les acquisitions tomodensitométriques UBD utilisant la troisième génération de reconstruction itérative ont montré une sensibilité insuffisante pour détecter les nodules pulmonaires en pratique clinique. De futures études utilisant des processus de reconstruction intégrant l'intelligence artificielle pourraient donner de meilleurs résultats [25, 26, 27, 28].

Remerciements : Les auteurs veulent remercier Pierre Pittet et Anastasia Vovk pour leur aide dans la collecte et la préparation des données, Joris Giai pour son aide dans l'analyse statistique.

Contributions : GF est l'investigateur principal de cette étude et le correspondant principal, il a contribué à la conception du travail, à l'inclusion des patients, à l'écriture du manuscrit. AC a participé à la lecture en aveugle des examens et à la rédaction du manuscrit. ML a contribué à la conception de l'étude, à l'inclusion des patients, à la lecture en aveugle des examens et à la relecture du manuscrit. ER a contribué à l'inclusion des patients, à la lecture en aveugle des examens et à la relecture du manuscrit. JC a participé à la conception de l'étude, à l'inclusion des patients, à la lecture en aveugle des examens, à la relecture du manuscrit. JGh a contribué à la relecture du manuscrit. AMG et JGi ont participé à la conception de l'étude, à la rédaction du manuscrit et sont responsables de la gestion des données, de leur intégrité, et des analyses

statistiques. Tous les auteurs ont approuvé la version finale du manuscrit et ont accepté d'être responsable de tous les aspects de ce travail.

Financement : Cette étude a été soutenu par la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble-Alpes

Conflits d'intérêts : Aucun conflit déclaré.

CONCLUSION SIGNÉE PAR LE PRÉSIDENT DU JURY ET LE DOYEN

THÈSE SOUTENUE PAR : ANTHONY COLÉ

TITRE :

DETECTION OF PULMONARY NODULES : COMPARISON OF ULTRA LOW DOSE CT WITH LOW DOSE CT USING THIRD GENERATION ITERATIVE RECONSTRUCTION

CONCLUSION :

Le cancer du poumon est un enjeu de santé publique majeur en France, avec 46.363 nouveaux cas en 2018 pour 25.488 décès. L'étude de cohorte belgo-hollandaise NELSON (NEJM 2020) a montré une réduction de 24% de la mortalité spécifique à 10 ans chez des patients à haut risque de cancer pulmonaire, en utilisant une technique de scanner thoracique « basse dose ». La sur-irradiation provoquée par des scanners répétés risque d'entraîner une augmentation de l'incidence des cancers radio-induits, freinant la mise en place d'un dépistage organisé. En parallèle, l'évolution des techniques de réduction de dose en imagerie permet de réaliser des scanners thoraciques « ultra basse dose », réduisant la dose d'un facteur 10 comparé à la technique de référence en « basse dose », mais au prix d'une faible dégradation de la qualité image. Pour cela, plusieurs techniques existent et nous avons choisi d'étudier la technique de reconstruction itérative de 3e génération ASIR-V disponible en pratique courante dans notre CHU. L'objectif de notre étude était de déterminer si l'utilisation d'une technique « ultra basse dose » (équivalent à 2 radiographies face et profil) permettait une détection adéquate des nodules pulmonaires comparativement à la technique « basse dose » de référence. Notre cohorte prospective comportait 150 patients et a montré un manque de sensibilité pour la détection des nodules pulmonaires ≥ 4 mm de diamètre avec des sensibilités de 77% et 77,5% selon la technique de reconstruction choisie. C'est nettement insuffisant dans l'optique d'un dépistage organisé. Notre étude a permis de montrer plusieurs limites de l'utilisation de cette technique de réduction de dose, notamment concernant les nodules de petite taille < 10 mm, qui sont bien moins détectés que les nodules de plus de 10 mm. Nous avons également mis en évidence de nombreux faux positifs,

vraisemblablement imputables à la dégradation de l'image et la prise en compte de troubles ventilatoires pour de petits nodules. Il serait donc intéressant d'évaluer la sensibilité de détection des nodules pulmonaires avec les techniques « ultra basse dose » en utilisant les outils d'aide au diagnostic ainsi que les dernières techniques d'intelligence artificielle en vue d'un dépistage organisé du cancer pulmonaire. L'introduction très récente de l'intelligence artificielle pour reconstruire les images ouvre de nouvelles perspectives de recherche sur cette thématique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 07/07/2020

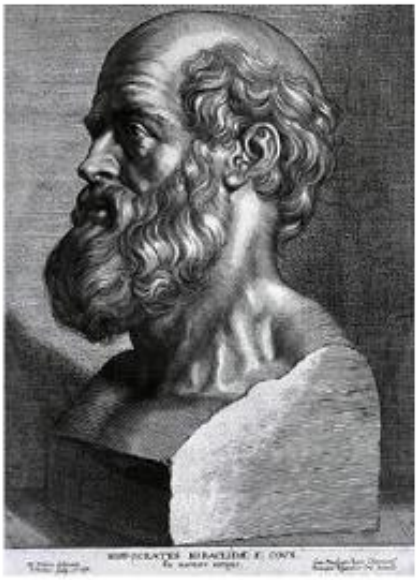
LE DOYEN

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

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Gilbert FERRETTI



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maitres 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 Maitres, 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.

DÉTECTION DES NODULES PULMONAIRES : COMPARAISON ENTRE SCANNERS ULTRA BASSE DOSE ET SCANNER BASSE DOSE UTILISANT LA 3e GÉNÉRATION DE RECONSTRUCTION ITÉRATIVE

RÉSUMÉ

Objectifs :

Le but de notre étude est d'évaluer en conditions cliniques les performances diagnostiques des scanners thoraciques non injectés « ultra basse dose » (UBD) comparés aux scanners « basse dose » (BD), en utilisant la 3e génération de reconstruction itérative ASIR-V, pour la détection et la caractérisation des nodules pulmonaires ≥ 4mm.

Méthodes :

150 patients ont été inclus dans cette cohorte prospective, chacun ayant bénéficié de deux scanners thoraciques non injectés successifs (BD et UBD) avec une reconstruction à 50% d'ASIR-V pour les deux acquisitions et une reconstruction en ASIR-V pour l'acquisition UBD. Deux paires de radiologues ont lu les scanners en aveugle. Les nodules ≥ 4mm de diamètre ont été identifiés et caractérisés. Les sensibilités et valeurs prédictives positives (VPP) ont été calculées avec un intervalle de confiance de 95% (IC). La concordance et la reproductibilité inter-observateur ont été évaluées par le coefficient kappa de Cohen (κ) avec un intervalle de confiance de 95%.

Résultats :

134 patients ont été finalement inclus, avec 200 nodules détectés en scanner BD. Les sensibilités pour UBD50 et UBD100 étaient respectivement de 76.5% (70%-82%) et de 77% (71-83%), les VPP de 73.9% [67%; 80%] et 67.8% [61%; 74%], la concordance était presque parfaite concernant la taille des nodules avec $\kappa = 0.97$ (IC : 0.96-0.98) et $\kappa = 0.95$ (IC : 0.94-0.97), la reproductibilité inter-observateur était presque parfaite pour la taille des nodules avec $\kappa = 0.98$ (IC : 0.98-0.99) et $\kappa = 0.98$ (IC : 0.98-0.99).

Conclusion :

Selon notre étude, les scanners UBD utilisant la troisième génération de reconstruction itérative (ASIR-V) font preuve d'une sensibilité insuffisante pour la détection des nodules pulmonaires en pratique clinique.

Mots clés : nodule, pulmonaire, cancer, scanner, ultra-basse dose, reconstruction itérative ; ASIR-V

DETECTION OF PULMONARY NODULES: COMPARISON OF ULTRA LOW DOSE CT WITH LOW DOSE CT USING THIRD GENERATION ITERATIVE RECONSTRUCTION

ABSTRACT

Purpose

The aim of this study is to assess the performances of ultra-low-dose (ULD) unenhanced chest computed tomography (CT) using third generation ASIR-V iterative reconstruction as compared to low-dose (LD) CT, for detection and characterisation of lung nodule ≥ 4mm in clinical conditions.

Methods

This prospective study enrolled 150 patients who underwent two consecutive unenhanced CT scans including LD CT and ULD CT protocols with image reconstruction using AsirV 50% for both acquisitions and AsirV 100% for ULD CT. Blind reading was performed by two pair of radiologists. Nodules of longer diameter ≥ 4mm were identified and characterised. Sensitivity (Se), positive predicted value (PPV) were calculated with their 95% confidence interval (CI). The concordance and the interobserver reproducibility were assessed using the Cohen Kappa coefficient (κ) with a 95% confidence interval.

Results

134 patients were finally included, with 200 nodules detected in LD scans. For ULD50 and ULD100 respectively, sensitivity were 76.5% (CI : 70%-82%) and 77% (CI : 71%-83%), PPV were 73.9% (CI : 67%-80%) and 67.8% (CI : 61%-74%), concordance was almost perfect for nodule's size with $\kappa = 0.97$ (CI : 0.96-0.98) and $\kappa = 0.95$ (CI : 0.94-0.97), interobserver reproducibility was almost perfect for nodule's size with $\kappa = 0.98$ (CI : 0.98-0.99) and $\kappa = 0.98$ (CI : 0.98-0.99).

Conclusion

According to our study, ULD CT scan using third generation iterative reconstruction showed insufficient sensitivity for detecting lung nodules in clinical practice, despite excellent reproducibility between readers.

Keywords : nodule; lung; cancer; computed tomography; ultra low-dose; iterative reconstruction; ASIR-V