



HAL
open science

**Structuration d'un programme de dépistage des cancers
du poumon incluant un phénotypage clinique,
radiologique et biologique utile au développement
d'outils de prédiction individualisée du risque -
PREVALUNG ETOILE**

David Boulate, Dominique Barbolosi

► **To cite this version:**

David Boulate, Dominique Barbolosi. Structuration d'un programme de dépistage des cancers du poumon incluant un phénotypage clinique, radiologique et biologique utile au développement d'outils de prédiction individualisée du risque - PREVALUNG ETOILE. 2023. hal-03926628

HAL Id: hal-03926628

<https://inria.hal.science/hal-03926628v1>

Preprint submitted on 6 Jan 2023

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.

Programme TRANSFERT 2020-2023

AAP 1 / Emergence de nouvelles collaborations

Dossier de candidature et instructions pour le dépôt

Instructions pour préparer et soumettre le dossier

Le contenu du dossier doit être composé des éléments suivants :

- L'ensemble du dossier de candidature ci-dessous
- Le budget prévisionnel (Cf. tableau Excel en annexe)
- Une lettre d'engagement du directeur de l'unité de recherche du porteur du projet :
 - Attestant le caractère « nouveau » de la collaboration avec le partenaire
 - Attestant de la capacité de son UR à porter la gestion administrative du projet
 - Précisant en quoi le partenariat s'inscrit dans la stratégie de l'unité de recherche
- Une lettre d'engagement du directeur de chaque unité de recherche partenaire
- Une lettre d'engagement du responsable de chaque partenaire issu du monde socio-économique et culturel
- Les documents demandés en annexe (Cf. paragraphe 7)

Il est possible de joindre en annexe de ce modèle d'autres documents venant appuyer le projet, en FR ou EN (lettres de soutien, autres demandes/obtentions de financement, etc.).

Comment remplir le dossier ci-après :

- Le modèle du présent document Word ne doit pas être modifié
- Taille de la police : 11 minimum (hors annexes)
- Format de la page : A4
- Limite maximale de pages, hors annexes : pas de limite générale
- Le dossier doit être fourni en Word ou PDF, non scanné, sans aucune protection
- Les annexes doivent être réunies en un seul fichier PDF, non scanné, sans aucune protection
- La rédaction du document sera de préférence en français, éventuellement en anglais
- Le dossier de présentation du projet devra respecter la structure définie dans le présent document.

Modalités de soumission :

Les dossiers doivent être envoyés par mail à la Fondation A*Midex, à l'adresse suivante : amidex-direction@univ-amu.fr avec pour objet de mail : « AAP 1 TRANSFERT – CANDIDATURE ».

Dossier de candidature

1. Informations générales

Titre du projet	Structuration d'un programme de dépistage des cancers du poumon incluant un phénotypage clinique, radiologique et biologique utile au développement d'outils de prédiction individualisée du risque
Acronyme	PREVALUNG ETOILE
Porteur du projet / coordinateur académique	<p><u>Identité du coordinateur du projet</u> NOM : Boulate Prénom : David Fonction : Clinicien Hospitalier Contact (Mail + Tel) : david.boulate@ap-hm.fr 0491966018 - 0616732430</p> <p><u>Identification de l'établissement</u> : Service de chirurgie thoracique, Hôpital Nord, APHM.</p>
Partenaire(s) académique(s) (Le cas échéant) <i>Partenaires ayant un fort degré d'implication dans le projet</i>	<p>N°1 : Pr Marc LEONE Centre d'Investigation Clinique (CIC) – APHP Hôpital Nord Pavillon Etoile 2^{ème} étage 13915 Marseille Cedex 20 Tel : 0491964641 marc.leone@ap-hm.fr</p> <p>N°2 : Pr Kathia CHAUMOITRE, Pr JY GAUBERT, Dr Paul HABERT Service de radiologie – Hôpital Nord kathia.chaumoitre@ap-hm.fr</p> <p>N°3 : Pr Nicolas SIMON Consultations d'addictologie, Hôpital Nord nicolas.simon@ap-hm.fr</p> <p>N°4 Pr Laurence ZITVOGEL Unité INSERM U1015 Immunité des tumeurs et immunothérapie contre le cancer, Gustave Roussy, Villejuif. laurence.zitvogel@gustaveroussy.fr</p>

	<p>N°5 : Pr Dominique BARBOLOSI et Sebastien BENZEKRY Laboratoire COMPO INSERM-INRIA, Centre de Recherche de Cancérologie de Marseille (CRCM), ex SMARTc. dominique.barbolosi@univ-amu.fr</p> <p>N°6 : Dr Noémie RESSEGUIER, cellule méthodologiste et statistiques du Pr AUQUIER Direction de la Recherche en Santé – AP-HM noemie.resseguier@ap-hm.fr</p> <p>N°7 Antoine AGATHON - Directeur de la Recherche Hôpital Marie Lannelongue – Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph a.agathon@ghpsi.fr</p>
<p>Partenaire(s) issu(s) du monde socio-économique et culturel (Obligatoire)</p>	<p>N°1 : Partenaire issu du monde socio-économique et culturel (Entreprise, start-up, association, fondation, établissement culturel, public ou privé, collectivité territoriale, chambre consulaire etc.)</p> <p>> NOM du partenaire : MEDTRONIC > NOM, Prénom du responsable du projet : Carl Debray / Jeremy de Backer</p> <p>Disease State Manager Cardio-Thoracic & Thyroïde Business Unit Surgical Innovations Medtronic France SAS 9, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France Mobile 33 6 20 55 20 81 > Contact (Mail + Tel) : carl.debray@medtronic.com</p> <p>N°2: > NOM du partenaire : ASTRA ZENECA > NOM, Prénom du responsable du projet : Cyril Addi > Contact (Mail + Tel) : cyril.addi@astrazeneca.com Tel : +33 (0) 7 62 90 60 63 Chef de Projet Diagnostic Immuno-Oncologie et Dépistage Business Unit Oncology</p> <p>N°3: > NOM du partenaire : WEFIGHT > NOM, Prénom du responsable du projet : Romain Rolland / Floriane valette</p>

		> Contact (Mail + Tel) : floriane.valette@wefight.co <tel : 0637810024 Cheffe de produit scientifique			
Thématique (s) Prioritaire (s) A*MIDEX		<input type="checkbox"/> Humanités <input type="checkbox"/> Energie <input type="checkbox"/> Environnement <input type="checkbox"/> Sciences & Technologies Avancées <input checked="" type="checkbox"/> Santé & Sciences de la Vie			
Pôles de Compétitivité Région Sud		Le projet a-t-il, ou peut-il avoir un lien avec un Pôle de compétitivité Région Sud : <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, le ou lesquels : EUROBIOMED			
Coût complet du projet 546 975 €		Durée du projet : 12 mois			
Aide demandée à A*Midex :	67 422 €	Co-financement du partenaire principal :	Astra Zeneca : 10 000 € Medtronic : 10 000 €	Autres financements :	Financier et montant Wefight

Exigences particulières de confidentialité

Exigence particulière de confidentialité ?	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non
Si oui, motif et détail des exigences.	

2. Résumé

Ce résumé, non confidentiel, est destiné à être transmis pour solliciter les experts dans le cadre du processus de sélection.

Il est recommandé d'apporter un soin particulier à la rédaction de l'exposé de l'objet du projet afin de favoriser l'acceptation d'expertise des personnes sollicitées et de permettre une évaluation appropriée de votre proposition.

Version en français

Le cancer du poumon représente la première cause de mortalité par cancer en France avec plus de 33 000 décès annuels et aussi dans le monde avec plus de 1,59 millions de décès par an. Plus de 80% des cancers du poumon sont liés au tabagisme. Le principal facteur pronostique de survie au moment du diagnostic est le stade du cancer du poumon. Les patients avec un cancer du poumon de stade localisé ont une survie à 5 ans estimée autour de 70%, alors que ceux avec un cancer de

stade avancé ont une survie estimée autour de 15% à 5 ans. Le dépistage des cancers du poumon permet de passer d'un taux de diagnostic de stade localisé de 15% sans dépistage, à un taux de 70%. Aujourd'hui en France, le dépistage des cancers du poumon s'envisage seulement dans le cadre de protocoles de recherche clinique car la Haute Autorité de Santé a émis une recommandation défavorable à la mise en œuvre du dépistage des cancers du poumon en 2016. Les études prospectives randomisées NLST (National Lung Screening Trial) et NELSON (Dutch-Belgian Lung Cancer Screening trial) ont prouvé le bénéfice du dépistage du cancer du poumon avec une réduction de la mortalité liée au cancer du poumon de l'ordre de 20% à 5 ans dans des populations ciblées sur l'âge et l'historique de tabagisme. Ces études ont permis la rédaction de recommandations Européennes qui promeuvent la mise en place du dépistage des cancers du poumon en Europe et en décrivent ses principes méthodologiques. Aussi aux Etats-Unis, le dépistage des cancers du poumon est recommandé depuis 2013. Alors que le bénéfice du dépistage des cancers du poumon se conçoit simplement par la possibilité de le diagnostiquer à un stade curable et asymptomatique, les modalités de mise en place du dépistage du cancer du poumon au niveau national en France restent à être établies. En particulier, il existe un manque de données relatives à la définition des populations cibles à dépister, à la définition des délais entre les tours de dépistage et à la durée du dépistage. Enfin, il existe un déficit d'information aux patients tabagiques et au grand public relatif au cancer du poumon. Aux Etats-Unis, il a été observé que seulement 14% des patients éligibles au dépistage des cancers du poumon étaient inclus dans les parcours de soin. Ainsi, le développement d'outils de communications relatifs au dépistage de cancers du poumon est un aspect important du développement des parcours de soin.

Ambition globale du projet, hypothèse et données préliminaires

Nous émettons l'hypothèse que le développement d'outils de stratification individualisée du risque de cancer du poumon prévalent et/ou incident permettra d'améliorer le développement du dépistage du cancer du poumon au niveau national et international. Les outils de stratification individuelle de risque à partir d'un premier tour de dépistage permettraient de réduire les actes futiles et les contraintes aux personnes à faible risque, par exemple en augmentant le délai entre deux tours de dépistage de manière sécurisée. Aussi les outils de stratification individuelle de risque pourraient augmenter les bénéfices pour les patients à haut risque en favorisant les diagnostics à un stade curable et en permettant aux patients de bénéficier d'interception de mécanismes de cancérogénèse sur la base de la modification de facteurs de risque biologiques modifiables inclus dans les outils de stratification. Le développement de tels outils de stratification du risque individuel de cancer du poumon nécessite donc la mise en place de parcours de soins de dépistage de cancers du poumon suivant les recommandations méthodologiques Européennes et d'y adosser la possibilité d'identifier les facteurs de risque connus *a priori* et de nouveaux facteurs de risque biologiques potentiellement modifiables. Les facteurs de risque potentiellement modifiables actuellement connus sont le tabagisme actif et l'inflammation chronique. De plus, des données concordantes suggèrent que des altérations de l'immunité et du microbiote digestif jouent un rôle dans la cancérogénèse et le développement tumoral et pourraient ainsi représenter de potentiels facteurs de risque modifiables.

PREVALUNG ETOILE vise à structurer un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon avec des capacités de phénotypages cliniques, scannographiques et biologiques synchrones au sein de l'Hôpital Nord de Marseille en vue de développer et d'enrichir ultérieurement des outils de stratifications de risque.

Ce projet d'amorçage de 12 mois préfigure le déploiement ultérieur de cette structure de dépistage de manière multicentrique et sur plusieurs années en vue de satisfaire aux nécessités méthodologiques de la création d'outils de stratification du risque de cancer du poumon prévalent et incident incluant des variables connues *a priori* mais également des facteurs de risque non-connus et éventuellement modifiables.

La définition des objectifs et des méthodes de PREVALUNG ETOILE est basée sur l'expérience issue de l'étude en cours PREVALUNG financée par l'Institut National du Cancer (INCa) dans le cadre de l'appel à projet TABAC 2018 (NCT03976804). PREVALUNG est une étude épidémiologique prospective monocentrique dont le promoteur est l'Hôpital Marie Lannelongue (Le Plessis-Robinson) et l'investigateur principal est David Boulate. L'objectif principal de PREVALUNG est de mesurer la prévalence du cancer du poumon parmi 500 patients suivis pour une pathologie athéromateuse liée au tabagisme et éligibles à un dépistage du cancer du poumon. La méthode de quantification de cette prévalence est un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon qui est réalisé une fois avec un suivi d'un an par patient. Les objectifs secondaires de PREVALUNG correspondent à l'évaluation du parcours de soin de dépistage et à la réalisation d'une étude d'identification préliminaire de biomarqueurs biologiques à partir de la création d'une biobanque telle que celle envisagée dans PREVALUNG ETOILE. Les inclusions de PREVALUNG ont débuté le 18 novembre 2019, le 500ème patient a été inclus le 27 avril 2021 et plus de 350 patients ont réalisé leur scanner de dépistage et leurs prélèvements biologiques (délais maximum de 7 mois entre l'inclusion et la visite de scanner + prélèvements biologiques). Les échantillons biologiques sont analysés après appariement cas-témoin (1 cas de cancer suspect ou avéré pour 2 témoins sans cancer). Actuellement 129 échantillons biologiques ont été évalués. La limite du taux de complétude du phénotypage clinique, radiologique et biologique est le phénotypage biologique avec un taux de complétude des échantillons biologiques observé dans PREVALUNG de 62% soit 80 échantillonnages complets sur 129 patients évalués dont : fèces 86/129 (66,7%), plasma 127/129 (98,4%), mutations 121/129 (93,8%), sang total 126/129 (97,7%), PBMC 121/129 (93,8%).

Objectifs globaux

A travers l'émergence de nouvelles collaborations formalisées en consortium, PREVALUNG ETOILE vise à préparer la construction d'un projet national de développement d'outils de stratification du risque de cancer du poumon au sein d'une cohorte de dépistage prospective multicentrique. PREVALUNG ETOILE amplifie PREVALUNG par la structuration d'un second parcours de soin de dépistage adossé à une capacité de phénotypages clinique, radiologique et biologique au sein d'un établissement de santé publique en élargissant la population cible à dépister aux patients avec d'autres pathologies liées au tabagisme et aux patients avec des critères d'inclusions dans les études ayant prouvé le bénéfice du dépistage (NLST et NELSON) et selon les recommandations Américaines. PREVALUNG ETOILE reprend les objectifs de PREVALUNG visant à décrire l'épidémiologie des patients inclus, à quantifier les indicateurs de qualité, de bénéfice et de risque du parcours de soin

et à identifier les profils biologiques à risque de cancer du poumon orientant vers l'identification de nouveaux facteurs de risque potentiellement modifiables. PREVALUNG ETOILE prévoit des objectifs supplémentaires liés à l'évaluation et à l'amélioration de la qualité du phénotypage, au développement d'outils numériques de communication individualisée pour les patients et à l'amorçage d'un modèle mathématique probabiliste de prédiction du risque. PREVALUNG ETOILE est une opportunité de développer des outils de communication numérique personnalisés et dédiés au grand public permettant de changer la vision négative du cancer du poumon en mettant en avant les connaissances acquises sur le dépistage et la prise en charge des cancers de stades localisés qui permettent de réduire la mortalité liée aux cancers du poumon.

Nous envisageons PREVALUNG ETOILE comme un levier à l'obtention de futurs financements nationaux visant au développement multicentrique d'une cohorte de dépistage des cancers du poumon nécessaire au développement d'outils de prédiction utiles à une individualisation de la prise en charge des patients à risque de cancer du poumon.

Consortium

Ce projet vise à révolutionner la prise en charge des cancers du poumon à travers l'émergence de nouvelles collaborations.

Ce projet sera mis en œuvre après la finalisation d'un consortium entre l'APHM – AMU et les différents partenaires académiques (Unité INSERM-INRIA COMPO (CRCM-AMU), Unité INSERM U1015 (Gustave Roussy – Paris Saclay), Hôpital Marie Lannelongue – Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph) ainsi que les partenaires privés (Medtronic, Astra Zeneca et Wefight). Ce consortium comprend des acteurs avec des intérêts communs (réduire la mortalité liée au cancer du poumon par des interventions précoces) et associe des moyens complémentaires générateurs de synergies.

Objectif principal du projet:

- 1- Déterminer le taux de complétude maximal de phénotypage clinique, radiologique et biologique au décours de la mise en place d'un nouveau parcours de soin de dépistage des cancers du poumon avec capacités de phénotypage clinique, radiologique et biologique multidimensionnel

Objectifs secondaires du projet:

- 2- Réaliser une évaluation épidémiologique des participants au parcours de soin :
 - Quantifier le flux d'inclusion (Taux d'acceptation et de refus)
 - Evaluer la prévalence du cancer du poumon
 - Estimer le taux de patients éligibles et non éligibles à un dépistage de cancer du poumon tels que définis par les critères d'inclusion des études NLST et NELSON et par les recommandations Américaines et décrire le nombre de cancers du poumon diagnostiqués dans les populations éligibles et non éligibles au dépistage du cancer du poumon selon ces critères
- 3- Evaluer l'efficacité, des bénéfices et des risques du parcours de soin de dépistage :
 - Quantifier la dose d'irradiation induite par la démarche de détection des cancers du poumon

- Décrire et quantifier les événements indésirables liés à une démarche de dépistage des cancers du poumon
 - Estimer le taux de diagnostic de cancer du poumon de stade précoce (\leq IIB) parmi les patients avec un cancer du poumon prévalent diagnostiqué suite à la démarche de dépistage
 - Décrire le taux de sevrage tabagique au cours du parcours de soin de dépistage des cancers du poumon.
 - Décrire l'évolution de la qualité de vie liée à la santé et l'anxiété des patients au cours du parcours de soin de dépistage des cancers du poumon.
 - Quantifier le taux de scanner positif réalisé dans une démarche de dépistage de cancer du poumon
 - Quantifier le taux de faux positifs, c'est-à-dire le nombre de procédures invasives réalisées pour un diagnostic de tumeur bénigne rapporté au nombre de procédures invasives
 - Quantifier le taux d'évènements oncologique au cours du suivi
 - Quantifier le taux d'évènements cardiovasculaire au cours du suivi
- 4- Valoriser les données cliniques, radiologiques et biologiques :
- Etablir un phénotypage biologique et explorer les liens avec la susceptibilité de développer un cancer du poumon (Mise en commun des données de PREVALUNG ETOILE et de PREVALUNG).
 - Amorcer un modèle mathématique de stratification de risque de cancer du poumon à partir des données des phénotypes et de suivi (Mise en commun des données de PREVALUNG ETOILE et de PREVALUNG).
- 5- Développer des outils d'interaction numérique et des contenus d'information adressés aux patients en lien avec les associations de patients sur le sujet du dépistage des cancers du poumon

Matériel et méthodes

Type d'étude : Cohorte prospective descriptive monocentrique

Nombre de patients à inclure : 160

Ce nombre de patients permettra de mettre en place le parcours de soins de dépistage des cancers du poumon et de phénotypage avec un débit de patients de 2 patients par jour ouvré au cours de 4 mois d'inclusion, cela représente le débit d'inclusion que nous souhaitons développer de manière multicentrique car il est réalisable à moyens de soins courants constants. De plus, ce nombre de patients permettra de réaliser une démarche d'amélioration de la qualité du taux de phénotypage complet après chaque quartile (tous les 40 patients) en vue d'obtenir un taux de phénotypage maximal au 4^{ème} quartile qui servira de référence pour calculer le nombre de patients à inclure dans l'étude multicentrique ultérieure.

Ce flux d'inclusion est celui observé dans l'étude PREVALUNG dans laquelle le taux de phénotypage complet observé était de 62% sur les 129 patients évalués à ce jour.

Sous l'hypothèse d'un taux de phénotype complet de 60% pour le 1^o quartile des patients inclus (soit N=40), la précision (largeur de l'intervalle de confiance à 95%) qui pourrait être obtenue pour ce taux est de 31,8%, soit un intervalle de confiance attendu de [43,3% ; 75,1%].

Sous l'hypothèse d'un taux de phénotype complet de 80% pour le 4^e quartile des patients inclus (soit N=40), la précision (largeur de l'intervalle de confiance à 95%) qui pourrait être obtenue pour ce taux est de 31,8%, soit un intervalle de confiance attendu de [64,4% ; 90,9%].

Durée totale de l'étude : 12 mois

Durée des inclusions : 4 mois

Durée de suivi minimale par patient après le scanner de dépistage: 5 mois

Interventions : Inclusion dans un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon, proposition de consultation d'addictologie/ tabacologie pour les fumeurs actifs, programmation d'un scanner thoracique de dépistage de faible irradiation dans les 3 mois suivant l'inclusion le même jour que le prélèvement sanguin et que le recueil des fèces (visite d'inclusion et de planification = V0). Les inclusions seront menées par les chirurgiens thoraciques et les pneumologues de l'Hôpital Nord, les scanners seront interprétés par les radiologues et par un logiciel d'intelligence artificielle (double lecture). Les patients avec un dépistage positif seront pris en charge, s'ils le désirent, dans le cadre du soin courant au sein de l'équipe d'oncologie thoracique médico-chirurgicale de l'Hôpital-Nord conformément aux recommandations Européennes. Le taux de complétude du phénotypage clinique, radiologique et des prélèvements biologiques sera évalué tous les 40 patient phénotypés et des mesures correctrices visant à améliorer le taux de phénotypage seront mises en place. Le jour du scanner et des prélèvements biologiques représentent la visite V1. L'appel téléphonique à 5 mois de V1 représente V2. Un outil d'information numérique individualisé relatif au dépistage des cancers du poumon sera mis à disposition des patients via l'application VIK. Cette application permettra également de recueillir les questionnaires relatifs à la qualité de vie liée à la santé et à l'anxiété.

Population source: patients pris en charge à l'Hôpital Nord de Marseille pour au moins une pathologie liée au tabagisme (athérome, bronchite chronique, cancer non évolutif > 5 ans) ou avec des critères d'éligibilité au dépistage des cancers du poumon (critères d'inclusion dans les études NLST ou NELSON ou recommandations Américaines).

Critères d'inclusion :

- Age 45- 75 ans

et

- Suivi médical pour une pathologie liée au tabagisme :

- athérome

- bronchopneumopathie chronique obstructive / emphysème

- antécédent de cancer non évolutif > 5 ans parmi : cancer ORL, poumon, sein, col de l'utérus, voie excréto-urinaire, vessie, œsophage, estomac, pancréas, foie, rein, leucémie myéloïde chronique, col de l'utérus

et

- tabagisme quotidien d'une durée d'au moins 10 ans précédant la maladie

Ou

Critère d'inclusion dans NLST :

- Age 55 – 74 ans

- Tabagisme cumulé ≥ 30 paquets-années
- actif ou sevré depuis moins de 15 ans

Ou

Critère d'inclusion dans NELSON :

- Age 50-75 ans
- Tabagisme :
 - > 15 cigarettes /J pendant plus de 25 ans
 - ou
 - > 10 cigarettes /J pendant plus de 30 ans
- tabagisme actif ou sevrage < 10 ans

Ou

Nouvelles recommandations Américaines :

- Age 50 – 80 ans
- Tabagisme ≥ 20 PA
- Actif ou sevré < 15 ans

Critères de non-inclusion :

- antécédent de cancer < 5 ans (sauf carcinome in situ du col utérin, carcinome basocellulaire de la peau et cancer de la prostate avec PSA indosable)
- symptôme de cancer du poumon (amaigrissement involontaire > 7 kg en 1 an, hémoptysie)
- antécédent connu de nodule pulmonaire faisant l'objet d'un suivi spécialisé
- antécédent de fibrose pulmonaire ou d'hypertension pulmonaire
- patient sous tutelle ou curatelle
- infection parenchymateuse pulmonaire active
- insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère (dyspnée de repos)
- patient non affilié à la sécurité sociale (bénéficiant ou ayant droit)
- Performance status (OMS) 2, 3 ou 4
- Femmes enceintes ou allaitantes

Résultats attendus

- Mise en place du consortium

- Critères de jugement ou livrables correspondant aux objectifs

- 1- Taux de complétude maximal du phénotypage au décours d'un processus d'amélioration de la qualité à chaque quartile (chaque 40 patients) = nombre de phénotypage complet clinique, radiologique et de prélèvements biologiques analysables parmi les 40 derniers patients ayant réalisé leur parcours de soin divisé par 40.
- 2- Nombre de patients inclus dans le protocole / nombre de patients incluables
- 3- Nombre de cancer du poumon diagnostiqués / Nombre de patients inclus
- 4- Nombre de patient éligible à NLST / Nombre de patients inclus ; Nombre de patient éligible à NELSON / Nombre de patients inclus ; Nombre de patient éligible aux recommandations Américaines / Nombre de patients inclus

- 5- Irradiation lors du scanner de dépistage et de réévaluation en Produit Dose longueur (PDL).
- 6- description des effectifs présentant des effets indésirables graves et description des grades.
- 7- Nombre de cancers du poumon de stade \leq IIB / nombre de cancers du poumon diagnostiqués
- 8- Nombre de patients en sevrage tabagique partiel / nombre de patients tabagiques actifs inclus ;
Nombre de patients en sevrage tabagique complet / nombre de patients tabagiques actifs inclus à l'issue du suivi.
- 9- Evaluation de la qualité de vie par SF-12 et de l'anxiété par STAI-YA et STAI-YB à l'inclusion, V1, annonce et V2.
- 10- Nombre de scanners positifs initiaux / nombre de scanners initiaux
- 11- Nombre de procédures invasives aboutissant à un diagnostic de lésion bénigne / nombre de procédures invasives.
- 12- Nombre d'évènements cardiovasculaires / nombre de patients inclus
- 13- Nombre d'évènements oncologiques (autre que cancer du poumon) / nombre de patients inclus
- 14- Mise en évidence de candidats facteurs de risque biologique de cancers du poumon par la participation à l'étude cas-témoin des profils biologiques des patients inclus dans PREVALUNG: 1 cas pour 2 témoins appariés (enrichissement de la cohorte PREVALUNG).
- 15- Construction d'une chaîne probabiliste selon Markov utilisant les données de PREVALUNG ETOILE et PREVALUNG permettant de calculer les probabilités de transition entre des états cliniques d'intérêts au cours d'un premier tour de dépistage de cancer du poumon. Livrable : données préliminaires ou communication scientifique. Les critères de jugement du modèle seront définis ultérieurement.
- 16- Conception et mise à disposition de l'application « VIK dépistage cancer du poumon » et de contenus numériques d'information relatifs au dépistage des cancers du poumon (chaîne youtube) pour les patients.

Valorisation et perspectives

Ce projet permet de mettre en place de nouvelles collaborations synergiques, de valider dans un autre contexte la faisabilité de la mise en place du parcours de soin de dépistage et enfin d'obtenir des résultats préliminaires afin de pouvoir déposer un projet multicentrique en réponse à un appel à projet national en vue de développer et valider un modèle mathématique de prédiction individuel du risque de cancer du poumon prévalent et/ou incident à partir des données de phénotypage clinique, radiologique et biologique d'une cohorte multicentrique de dépistage des cancers du poumon.

La réalisation du projet PREVALUNG ETOILE permet de standardiser les modalités du parcours de soin et de phénotypage qui seront proposées dans le cadre d'une étude prospective. Ce parcours de soin permettra d'inclure et de phénotyper 2 patients par jours ouvrés en moyenne, ce qui correspondra à 400 patients par an et par centre dans la perspective d'une étude multicentrique. Ces données seront utilisées en vue de justifier la faisabilité de l'étude multicentrique visant à développer et valider le modèle mathématique, ce qui implique la constitution d'une cohorte de plusieurs milliers de patients avec plusieurs tours de dépistage et un suivi individuel d'au moins 3 ans.

La perspective principale du projet est de développer et de valider nouveau modèle mathématique prédictif de risque de cancer du poumon prévalent et incident de type graphe probabiliste selon

Markov en utilisant les données issues du développement national multicentrique de la cohorte PREVALUNG ETOILE. Nous envisageons que ce modèle soit conçu tel qu'il puisse être utilisé en pratique courante par le moyens d'interfaces dédiées telles que celles proposées par Wefight, partenaire du projet. L'évaluation d'une dépose de brevet sera envisagée dans le cadre de ce processus. PREVALUNG ETOILE est une étape nécessaire permettant de mesurer et d'améliorer le taux de phénotypage complet dans le flux de patients que nous envisageons de déployer.

Les données disponibles de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE issues du phénotypage clinique, radiologique et biologique seront utilisées pour amorcer le développement d'un modèle mathématique probabiliste de prédiction du risque de cancer du poumon dont le développement final et la validation se feront à partir de données issues d'une cohorte prospective multicentrique dans le cadre d'un projet national dont le présent projet permettra l'obtention du financement en réponse à des appels à projet.

L'ensemble des données issues de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE pourront faire l'objet d'études ancillaires dans les domaines de la radiologie par exemple (évaluation de l'intérêt du logiciel d'intelligence artificielle).

Enfin, les perspectives sont de développer et de pérenniser une **expertise** et une **attractivité** relative au dépistage des cancers du poumon au sein d'Aix Marseille Université (AMU) sur les plans de la recherche, de l'enseignement et des soins. Dans le cadre des soins, les données de l'évaluation du parcours de soin de ce projet ont vocation à aider à l'obtention d'un article 51 permettant de mettre en place et d'évaluer la pertinence des soins relative au dépistage des cancers du poumon. Sur le plan de l'enseignement, notre projet est une opportunité de développer un parcours de soin multidisciplinaire et pluri-professionnel impliquant des professions médicales et paramédicales dont possiblement des pratiques infirmières avancées et des experts en parcours complexes de soins. Nous envisageons que le parcours de soin de dépistage, une fois pérennisé, puisse être un terrain de stage adossé à un Diplôme Inter-Universitaire de dépistage des cancers du poumon qui est en cours de création avec les Universités de Lyon et Paris-Saclay sous l'impulsion d'AMU.

Version en anglais

Lung cancer is the leading cause of cancer related mortality in France and worldwide with 33,100 and 1,59 millions deaths per year, respectively. Currently, more than 80% of lung cancer are due to tobacco consumption. The stage of lung cancer at time of diagnosis is the main prognosis factor of survival. In case of diagnosis at a localized stage, 5 years survival is around 70%; While in case of locally advanced or metastatic stage the 5 years survival is around 15%. Without lung cancer screening, around 15% of the patients with lung cancer are diagnosed at a localized (i.e. curable) stage. Lung cancer screening allows lung cancer diagnosis at a localized stage in 70% of the cases. Lung cancer screening is not recommended in France and is only undertaken in the setting of clinical research. There exists European recommendations for the implementation and methods of lung cancer screening in Europe. These recommendations built on two trials NLST (National Lung Screening Trial) and NELSON (Dutch-Belgian Lung Cancer Screening trial) that proved benefits of lung cancer screening by reducing lung-cancer related mortality with a magnitude of 20% at 5 years in populations targeted on age and life history of tobacco consumption. While the rationale of lung cancer screening benefits on survival is clearly based on its ability to diagnose at an early stage; the

unanswered questions remain the identification of the population to target, the optimal delay between two screening rounds and the duration of screening. Moreover, only 14% of the eligible patients for lung cancer screening based on American recommendations were included in screening programs. This highlights the need to also develop dedicated communication tools to improve patients' adherence to lung cancer screening programs.

Global ambition, hypothesis and preliminary data

We hypothesized that the development of individualized lung cancer risk stratification will help to implement lung cancer screening in real life. After a first round of lung cancer screening, lung cancer risk stratification could help to better determine the population to continue to screen, the best timing for the next screening round and reduce constraints to low risk patients; for instance, the next round could be delayed to 2 or 3 years with minimum risk of interval cancer. Individual risk stratification could also benefit to higher risk patients by favouring early stage diagnosis and interception of modifiable biological risk factors included in the risk model. Building such risk stratification model of incidental lung cancer requires to implement lung cancer screening program based on European recommendation and to build the model based on *a priori* known risk factors as well as potentially modifiable newly identified biological risk factors. To date, known modifiable risk factors to develop lung cancer are active tobacco consumption and chronic systemic inflammation. Concordant data suggest that immune profile and gut microbiota modifications may be risk factors to develop lung cancer and then be included in risk stratification as potentially modifiable risk factors.

PREVALUNG ETOILE holds the objective to structure a lung cancer screening care pathway at the North Hospital of Marseille including the ability to perform clinical, scanographic and multimodal high dimension biological phenotyping. The perspective of such a program is to generate phenotype and follow-up data into a multicentric prospective cohort so as to develop and validate risk stratification models including biological modifiable risk factors.

The present project is a priming project of 12 months that will generate preliminary data to develop the project in a long term multicentric fashion so as to develop the desired risk stratification model.

The objectives and methods presented for PREVALUNG ETOILE built on the experience from the ongoing PREVALUNG study which was funded by the public French Cancer Institute (Institut National du Cancer, INCa) in response to the call TABAC 2018 (NCT03976804). PREVALUNG is a prospective monocentric epidemiological study which main objective is to evaluate the prevalence of lung cancer among 500 patients with tobacco related atherosclerosis aged 45-75 years old without contraindication for lung cancer screening. Secondary objectives of PREVALUNG are to evaluate the lung cancer screening program that was implemented to measure the prevalence and to identify potential biological profile to develop lung cancer by using the biobank material analysed through a nested case-control study. PREVALUNG inclusions started on November 18th, 2019 and the 500th patient was included on April 27th, 2021, follow-up is ongoing. To date, more than 350 patients underwent their low dose CT scan and biological samples harvesting (maximal delay of 7 months after inclusion in the protocol). Biological samples were analysed after case control pairing (1 case of suspect nodule vs. 2 paired controls without lung cancer). After analyse of 129 biological samples, biological phenotyping completion was achieved in 62% i.e. 80 complete samples over 129 including: feces 86/129 (66,7%), plasma 127/129 (98,4%), mutations 121/129 (93,8%), total blood 126/129 (97,7%), PBMC 121/129 (93,8%).

Global objectives

By the mean of new collaboration that will be formalized into a consortium, PREVALUNG ETOILE aims to prepare a national project to develop a clinically usable stratification risk model based on clinical, radiological and biological phenotyping of a multicentric lung cancer screening cohort. PREVALUNG ETOILE amplifies PREVALUNG in several aspects including the implementation of a screening program in a public hospital and the enlargement of inclusion criteria to all patients with history of tobacco-related diseases or with criteria of inclusion in the two studies that proved the benefit of lung cancer screening on survival (NLST or NELSON) or fulfilling American eligibility criteria. PREVALUNG ETOILE keeps the objectives of PREVALUNG to evaluate the epidemiology and the quality of the screening program as well as to identify biological profiles of patients at risk of lung cancer in a nested case-control study. PREVALUNG ETOILE presents additional objectives related to a quality improvement process of the fulfillment of the phenotyping and to the initial development of a mathematical model of risk of lung cancer. A last objective is the development of digital communication contents to communicate with patients about lung cancer screening. This project requires the building of a consortium including the partners of the future national project.

In our perspective PREVALUNG ETOILE is a lever to obtain a national funding based on the preliminary data that will be generated and will allow the implementation of a prospective cohort with deep multidimensional phenotyping to develop and validate a mathematical risk model.

Consortium

PREVALUNG ETOILE has the ambition to revolutionize the clinical management of the patients with lung cancer creating new collaborations.

This project will be initiated after the finalization of the consortium including APHM – AMU and academic entities (INSERM-INRIA COMPO (CRCM AMU), INSERM 1015 (Gustave Roussy – Paris Saclay University), Hopital marie Lannelongue – Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph and and private entities (Medtronic, Astra Zeneca and Wefight). This consortium includes partners sharing a same objective (to reduce lung cancer mortality by the mean of early interventions) and generates synergies by provisioning complementary resources (financial, expertise in mathematic modelling and biological phenotyping, communication, lung cancer screening expertise and preliminary data).

Primary objective of the global project:

1- To determine the rate of full clinical, imaging and biological phenotyping in a new lung cancer screening program at the North Hospital of Marseille, France.

Secondary objectives of the global project:

2- Epidemiology

- To quantify the inclusion flow (eligible patients, patients who refused, inclusion flux per day and department).

- To quantify the prevalence of lung cancer among included patients.

- To quantify the rate of patients eligible to NLST or NELSON or North-American screening program as recommended.

3- Performance, quality and risk evaluation of the lung cancer screening program

- To quantify radiation dose induced by lung cancer screening.
- To describe and to quantify adverse events occurring during lung cancer screening participation;
- To estimate the rate of localized lung cancer (Stage \leq IIB) among lung cancer diagnosed;
- To evaluate smoking cessation during lung cancer screening;
- To evaluate quality of life and anxiety evaluation during lung cancer screening;
- To quantify the rate of positive low dose CT.
- To quantify the number of false positive, i.e. the number of invasive procedure ending with a benign diagnosis.
- To quantify the rate of cardiovascular and oncological events.

4- Valorisation of data

- To establish a relationship between risk of lung cancer and biological phenotyping (complement of PREVALUNG nested case control-study).
- To implement of a predictive mathematical model to develop lung cancer using Markov Chains and available data from PREVALUNG and PREVALUNG ETOILE (synergic utilization of available data).

5- To develop digital content and applications related to informations about lung cancer screening for patients.

Material and methods

Study type: prospective monocentric descriptive cohort

Number of patients to include : 160 patients

This number of patients will allow to implement the lung cancer screening program with a flow of inclusion of 2 patients per days for 4 months. This rate of inclusion corresponds to what we want to develop in a multicentric setting including constant resources in terms of caregivers. Moreover, this number of patients will allow to perform a quality improvement process of the phenotyping fulfillment by the measurement of the phenotyping fulfillment after each quartile (per 40 patients).

This number of 2 inclusion per day is the same that PREVALUNG in which the phenotype fulfillment rate was of 62% among the 129 first analyses.

With the hypothesis of 60% of full phenotyping among the first 40 patients (1st quartile), the precision (95% confidence interval = 95%CI) that may be obtain is 31.8% i.e a CI of [43.3% ; 75.1%].

With the hypothesis of 80% of full phenotyping among the first 40 patients (1st quartile), the precision (95% confidence interval = 95%CI) that may be obtain is 31.8% i.e a CI of [64.4% ; 90.9%].

Study duration : 12 months

Inclusion duration : 4 months

Follow-up duration after low dose CT: 5 months minimal.

Interventions: inclusion in a lung cancer screening program including proposition for smoking cessation and addictology visit for active smokers, programmation of a low dose thoracic CT scan within 3 months after inclusion associated with blood sampling (50mL) and gut microbiota harvesting the day of the CT. Inclusions will be performed by a senior thoracic surgeon or pneumologist, low dose CT will be analysed by a dedicated radiologist and an artificial intelligence device. Positive screening will be managed by the multidisciplinary team of thoracic oncology of the North-Hospital according to the current European guidelines.

The rate of complete phenotyping will be evaluated after each 40 patients phenotyped (clinical and radiological phenotyping and biological harvesting at V1) and corrective measures will be implemented so as to increase the rate of complete phenotyping. V1 corresponds to the day of low dose CT scan and biological harvesting. The phone call at month 5 after V1 corresponds to V2.

Population: Any patient followed-up at the North Hospital for a tobacco related disease or presenting criteria for inclusion in NLST or NELSON or eligible for lung cancer screening based on North American recommendations.

Inclusion criteria :

- 45 – 75 years old

And follow-up for:

- atheroma

- COPD/emphysema

- cancer without evolution > 5 years among : ENT, lung, breast, uterus cervical cancer, urinary tract cancer, oesophagus cancer, stomach cancer, liver carcinoma, chronic myeloid leukaemia.

And :

Daily tobacco consumption for 10 years.

Or

NLST inclusion criteria:

- Age 55 – 74 years old

- Tobacco consumption \geq 30 Pack-year

- active or weaned < 15 years

Or NELSON inclusion criteria:

- Age 50-75 years old
- Tobacco consumption:
 - > 15 cig /day during more than 25 years
 - or
 - > 10 cig /day during more than 30 years
- active or weaned < 10 years

Or American criteria for lung cancer screening:

- Age 50 -80 years old
- Tobacco consumption \geq 20 PA
- Active or weaned < 15 years

Non-inclusion criteria:

- history of carcinoma < 5 years but in situ cervix cancer, non-melanoma skin cancer, prostate cancer with negative PSA.
- symptoms of lung cancer (weight loss > 7 kg in 1 year, haemoptysis)
- known lung nodule already followed-up by a specialist.
- history of pulmonary fibrosis or pulmonary hypertension
- tutorship or guardianship
- active pneumonia
- severe cardiac or respiratory failure (resting dyspnea)
- patient without affiliation to social security
- performance status > 1
- pregnancy or infant feeding

Anticipated results

- Consortium creation

- Evaluation criteria and deliverables corresponding to the objectives

- 1- Maximal rate of clinical, imaging and biological phenotyping at the 4th quarter after a quality improvement process at each quartile: number of complete clinical and radiological phenotyping and biological sample with good quality for analyze at the 4th quartile among the last 40 patients who underwent V1 / 40.
- 2- Number of included patients / number of pre-screened and ineluable patients
- 3- Number of patients with lung cancer diagnosis / number of included patients
- 4- Number of patients eligible for NLST trial / number of included patients; number of patients eligible for NELSON trial / number of included patients; number of patients eligible for screening based on American guidelines / number of included patients
- 5- Radiation induced by screening and re-evaluation CT at 3 months in dose-length product (DLP)
- 6- Description of epidemiology and grade of severe side effects of lung cancer screening
- 7- Number of stage \leq IIB lung cancer / number of lung cancer diagnosed

- 8- Number of patients with partial smoking cessation / number of active smokers; number of patients with total smoking cessation / number of active smokers
- 9- Quality of life evaluation SF-12, anxiety evaluation STAI-YA and STAI-YB at V0, V1, announce and V2.
- 10- Number of positive CT scan / number of CT scan
- 11- Number of invasive procedures for benign tumors: number of invasive procedures.
- 12- Number of cardiovascular events / number of included patients
- 13- Number of oncologic events / number of included patients
- 14- Discovering candidate biological risk factor for lung cancer by the mean of a case control comparison of biological profiles: 1 case for 2 controls (completion of the PREVALUNG cohort)
- 15- Mathematical model construction (Markov chain) using available PREVALUNG and PREVALUNG ETOILE data allowing computation of transition probability between clinical states of interest defined in a first round of lung cancer screening. Deliverable: scientific communication and preliminary data for grant application. Evaluation criteria for the mathematical model performance will be defined later.
- 16-Development of lung cancer screening content for the existing VIK application dedicated for patients at risk or with lung cancer and construction of digital content of information for the broad public (Youtube chain).

- Valuation and Perspectives

This project will allow to create new and synergistic relationships and to validate the feasibility of lung cancer screening and high dimension phenotyping in the public setting so as to generate convincing preliminary data to obtain granting of an ambitious multicentric prospective cohort required to develop and validate mathematical models of individual risk stratification.

PREVALUNG ETOILE will generate a robust and standardized lung cancer screening and phenotyping program with an inclusion flow of 2 patients per day. This corresponds to a reproducible 400 patients flow inclusion per year per center given the perspective of a multicentric development of the cohort. These data will help to justify the feasibility of the implementation of a prospective cohort including several thousand patients with a minimum 3 years follow-up and > 80% complete phenotyping.

The main perspective of the project is to develop and validate a new probabilistic mathematical model to predict the individual risk of lung cancer able to identify modifiable biological risk factors. We further consider to develop a digital interface of the model with Wefight partner of the project. This may lead to patent deposition of a product usable in clinical practice to evaluate and communicate the risk stratification between caregivers or caregivers and patients.

The available phenotyping and follow-up data from PREVALUNG and PREVALUNG ETOILE will be used to start the mathematical modelling based on Markov chain to predict lung cancer risk after a first round of screening. These preliminary data will aim to obtain a national grant for the development and the validation of the model using data generated from a multicentric prospective cohort of lung cancer screening.

PRVALUNG and PREVALUNG ETOILE data will allow to implement ancillary studies based on existing data.

Finally, PREVALUNG ETOILE is the first step at Aix-Marseille university to build **expertise** and **attraction** in the field of individualized lung cancer screening programs. This will also impact medical and paramedical teaching and health care. Concerning care, we plan to apply for an Article 51 grant so as to evaluate the relevance of lung cancer screening on the long term. Concerning the academic program, our project is an opportunity to develop a multidisciplinary and multiprofessional academic program focused on lung cancer screening including educational content for medical and paramedical caregivers in the setting of an Inter-Universitaire Diploma (AMU – Lyon, Paris Saclay). This program is currently being written and will be held by AMU. The clinical program of lung cancer screening at the North Hospital is thought to become a place of clinical immersion required for the validation of the diploma.

3. Contexte et objectifs

3.1. Contexte

Présenter brièvement le contexte général et les enjeux dans lesquels s'inscrit le projet, en termes d'innovation scientifiques, technologues, industriels, socio-économiques et/ou culturels.

Le dépistage du cancer du poumon

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France, en Europe et dans le monde. La mortalité annuelle par cancer du poumon en France était évaluée à 33 117 décès en 2018¹. Cette mortalité élevée est expliquée d'une part par le tabagisme, puisque 8 à 9 cancers du poumon sur 10 sont liés au tabagisme et d'autre part par un stade trop avancé au moment du diagnostic. En effet, la mortalité du cancer du poumon dépend principalement du stade du cancer au moment du diagnostic², actuellement en France, plus de 85% des cancers du poumon sont diagnostiqués à un stade avancé (III ou IV)³. Par conséquent, la réduction de la mortalité liée au cancer du poumon conjugue la promotion du sevrage tabagique, la prévention de l'entrée dans le tabagisme et la promotion du diagnostic du cancer du poumon à un stade précoce (I ou II).

La méthode de référence pour le dépistage des cancers du poumon est la réalisation de scanners thoraciques de faible irradiation (« low dose ») sans injection de produit de contraste⁴. Il a été démontré dans deux études prospectives randomisées de grande ampleur, National Lung Screening Trial (NLST) aux Etats-Unis⁵ (2011) et Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial (NELSON) en Europe⁶ (2020), que le dépistage des cancers du poumon permettait de réduire la mortalité liée au cancer du poumon. Dans l'étude NLST les critères d'inclusion étaient un âge de 55-74 ans, un tabagisme cumulé à 30 paquets-années actif ou sevré depuis moins de 15 ans. Dans l'étude NELSON les critères d'inclusion étaient un âge de 50-75 ans, un tabagisme > 15 cigarettes / jours pendant 25 ans ou > 10 cigarettes par jour pendant 30 ans actif ou sevré depuis moins de 10 ans. La prévalence du cancer du poumon lors du premier scanner était d'environ 1% dans les deux études et l'incidence à chaque tour de dépistage d'environ 1%. Dans l'étude NLST un tour de dépistage par an était organisé pendant 3 ans, dans l'étude NELSON, 4 tours de dépistages étaient organisés à baseline, 1 an, 3 ans et 5,5 ans. Ces études ont démontré une diminution de la mortalité liée au cancer du poumon d'au moins

20% à 5 ans pour les patients ayant bénéficié d'un dépistage du cancer du poumon par TDM low dose. Le taux de diagnostic de cancer du poumon de stade précoce dans ces études était de l'ordre de 70%.

Les recommandations actuelles

En France, la Haute Autorité de Santé a émis un avis défavorable relatif à la recommandation du dépistage du cancer du poumon en 2016 (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). Parmi les facteurs contre le dépistage, étaient mis en avant le manque de données en France, l'insuffisance de preuve relative au bénéfice quant à la survie globale, l'absence de population cible bien définie, les risques liés à l'irradiation, aux examens paracliniques futiles, aux risques de traitements invasifs dans une population de fumeurs à risque. En conséquence, le dépistage du cancer du poumon s'envisage actuellement en France uniquement dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

En 2017, les sociétés européennes de pneumologie et de chirurgie thoracique (ESTS- ERS) ont émis des recommandations relatives à la mise place des parcours de soins de dépistage de cancer du poumon⁴. Il a ainsi été recommandé que les programmes de dépistages soient adossés à des programmes de recherche clinique, impliquent des équipes médico-chirurgicales avec un accès à la chirurgie minimalement invasive, incluent la réalisation de scanners thoracique de faible irradiation et la proposition d'une consultation avec un tabacologue en vue d'un sevrage tabagique pour les fumeurs actifs. Il était également recommandé que dans les pays dans lesquels le dépistage n'était pas recommandé, au moins deux centres pilotes soient identifiés au niveau national pour mettre en œuvre le dépistage. Enfin, il était recommandé de développer des outils/biomarqueurs permettant d'évaluer le risque individuel de cancer du poumon à l'issue du premier tour de dépistage et d'adapter le délai entre deux tours de dépistage en fonction de ce risque et de son évolution. L'enjeu de l'individualisation du parcours de soin est central du fait que le dépistage s'envisage sur une durée d'environ 25 à 30 ans par individu.

Le positionnement du projet dans le contexte général

Ainsi, l'enjeu actuel du dépistage du cancer du poumon n'est pas de déterminer s'il faut le développer, mais plutôt de déterminer la meilleure manière de le développer en améliorant son acceptabilité, en identifiant les populations cibles, en améliorant l'accès et les bénéfices pour les patients, en limitant les contraintes, les examens futiles, les coûts et les risques. En pratique, il s'agit de déterminer le meilleur intervalle entre deux scanners de dépistage afin d'éviter les scanners futiles chez les patients à faible risque et de maintenir un scanner annuel pour les patients à plus haut risque tout en mettant en œuvre les interventions visant à réduire le risque de cancer (sevrage tabagique par exemple). Chez les patients à haut risque, un faisceau concordant de données suggère que des interventions visant des cibles biologiques permettraient une diminution du risque d'incidence du cancer du poumon. C'est le cas par exemple de traitements ciblant des protéines de l'inflammation telle que l'Interleukine 1 β ⁷. On voit ainsi se dessiner les contours d'une médecine innovante au sein de parcours de soins personnalisés conjuguant la prévention et l'interception des cancers du poumon précoces et ultraprécoces sur les bases d'une évaluation individuelle du risque. Enfin, une communication visant à normaliser le cancer du poumon permettra d'augmenter l'adhésion aux initiatives de prévention et de dépistage et de limiter l'aversion des patients à risque.

De fait, un enjeu central de la recherche relative au dépistage des cancers du poumon est le développement des outils de stratifications individualisées du risque de cancer du poumon. Ces outils permettront, chez les patients à faible risque, de limiter les scanners futiles de manière sécurisée,

induisant des économies de santé, un allègement du flux de consultation et une réduction de l'exposition aux rayonnements ionisants. Chez les patients à haut risque, des interventions de réduction du risque pourront-être entreprises, telles que celles déjà recommandées (sevrage tabagique) mais aussi certaines innovantes, particulièrement en lien avec la modulation de cibles biologiques telles que l'immunité, de l'inflammation et le microbiote digestif dans le cadre de protocoles de recherches cliniques prospectifs randomisés. Ainsi, il semble nécessaire d'envisager, en même temps que le développement des parcours de soins de dépistage, la construction d'outils de stratifications de risque de cancer du poumon prévalent et incident qui incluent des facteurs biologiques modifiables telles que l'inflammation, l'immunité et le microbiote digestif en plus des facteurs de risque actuellement connus.

Le projet présenté ici a pour raison d'être le développement d'outils intelligents de stratification du risque individuel de cancer du poumon, capable d'une part de stratifier le risque d'incidence de cancer du poumon à 2 ou 3 ans, et d'autre part d'identifier de nouvelles cibles biologiques modifiables utiles aux interventions de réduction du risque. Une attention particulière a été portée au développement parallèle de moyens de communications et d'informations avec les patients sur le sujet du dépistage de cancers du poumon afin de développer progressivement la décision médicale partagée éclairée par les meilleures représentations possibles des connaissances.

Actuellement, les déterminants du risque d'incidence du cancer du poumon sont d'ordre clinique, radiologique, biologique et génétique. Il semble ainsi opportun de considérer un phénotypage clinique, radiologique, biologique et génétique des patients à risque de cancer du poumon adossé à un parcours de soin de dépistage en accord avec les recommandations Européennes actuelles afin de développer des outils de stratification.

Les critères d'inclusion dans un parcours de soin de dépistage de cancers du poumon restent débattus. En effet, il a été démontré que certains scores de risque de cancer du poumon (Bach⁸, LLP⁹, PLCO_{M2012}¹⁰, TSCE¹¹, Knoke¹²) permettaient de mieux prédire le risque de cancer du poumon incident ou de mortalité par cancer du poumon que les critères d'inclusion dans NLST. Ces scores de risque sont basés sur des critères tels que l'âge, le genre, la durée du tabagisme, les antécédents de cancers personnels ou familiaux, la durée et l'intensité du tabagisme, le statut tabagique actif ou sevré, le délai de sevrage, l'origine ethnique, l'exposition à l'amiante, l'indice de masse corporelle, le statut socio-culturel, un antécédent de pneumonie. Il a également été démontré que l'addition de facteurs de risque indépendants radiologiques tel que l'emphysème permettait d'améliorer la prédiction du modèle¹³. Cependant, une des limites majeures de ces critères de dépistage et de ces modèles de prédiction de risque est de n'inclure que des facteurs non-modifiables en dehors du tabagisme actif. Aussi, la nécessité de calibrer ces modèles lors de leur utilisation dans de nouvelles populations réduit leurs possibilités d'utilisation en pratique clinique courante.

Notre approche est radicalement différente et ne cherche pas à établir l'éligibilité à un dépistage de cancer du poumon par des critères préétablis d'âge et de tabagisme ou par une valeur de score de risque. Notre approche est de pouvoir établir une probabilité individuelle de risque de cancer du poumon incident à partir de l'analyse du phénotypage clinico-radio-biologique d'un premier tour de dépistage. Autrement dit, nous ne prévoyons pas d'évaluer *a priori* un risque de cancer du poumon en vue d'inclure un patient dans un parcours de soin, mais nous envisageons d'adapter le parcours de soin au risque individuel du patient à l'issue d'un premier tour de dépistage, puis à terme, à l'issue de chaque tour de dépistage.

Ainsi, nous envisageons de développer un graphe probabiliste de type chaîne de Markov afin de modéliser les probabilités d'évolution vers un diagnostic de cancer du poumon dans le cadre d'un parcours de soin de dépistage. Ce processus de modélisation prévoit la définition d'états cliniques

définis au sein d'un parcours de soin de dépistage (par exemple scanner positif, ou indication à un bilan diagnostique) et de probabilités de transition d'un état à un autre¹⁴. En utilisant cette méthode, il sera possible d'initier la conception d'un graphe probabiliste à partir de la définition d'états d'intérêts cliniques choisis en fonction de leur pertinence pratique et de probabilités de transitions définies à l'aide de données connues *a priori* issues de la littérature et de l'étude PREVALUNG par exemple. Ce type de graphe pourra être enrichi au fur et à mesure de l'avancée du projet par l'amélioration de la précision des probabilités de transition et la définition de nouveaux états d'intérêts (par exemple scanner de dépistage négatif et profil biologique à risque). A terme, ce type de modélisation *in silico* permettra d'évaluer le risque de diagnostic de cancer du poumon d'un individu donné en intégrant dans le système expert ses données individuelles cliniques, scannographiques et biologiques d'intérêt. Ce type de modélisation probabiliste dite Bayésienne a été utilisé pour la découverte de gènes liés au développement de cancers héréditaires, pour la prédiction du risque de récurrence de cancers solides¹⁵, pour réalisation d'évaluation cout-efficacité de dépistage de maladies infectieuses¹⁶, pour la découverte de variables cachées impliquées dans l'évolution de certains cancers¹⁷. Nous envisageons à terme d'identifier de nouveaux états d'intérêt clinique définis en partie par des facteurs de risque biologiques de cancers actionnables sur le plan thérapeutique préventif ou curatif. Le graphe probabiliste permettra également de modéliser l'effet de certaines interventions sur le risque de cancer du poumon.

Données préliminaires et hypothèse du projet

Le concept de phénotype clinico-radio-biologique au cours d'un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon a été mis en œuvre dans le cadre du protocole PREVALUNG dont David Boulate est investigateur Principal (**Figure 1**). PREVALUNG a été mis en place à l'Hôpital Marie Lannelongue - Le Plessis-Robinson (NCT03976804). L'étude PREVALUNG a été retenue par l'INCa dans le cadre de l'appel à projet TABAC-2018 dans le cadre d'un projet d'amorçage. Cette étude consiste à identifier une population pouvant bénéficier du dépistage du cancer du poumon et à réaliser un parcours de soin de dépistage du cancer du poumon pendant 1 an au sein d'un hôpital. L'hypothèse de PREVALUNG est que les patients avec une pathologie athéromateuse associée à un tabagisme d'au moins 10 ans pouvaient être une population cible pour le dépistage du cancer du poumon. En effet 40% des patients avec un cancer du poumon ont au moins un antécédent de pathologie cardiovasculaire, de plus, un antécédent d'évènement cardiovasculaire est un critère dur permettant une définition claire d'une population. L'objectif principal de l'étude PREVALUNG est de mesurer la prévalence des cancers du poumon parmi 500 patients avec un âge de 45-75 ans, au moins un antécédent de pathologie cardiovasculaire athéromateuse et un antécédent de tabagisme quotidien d'au moins 10 ans. La méthode pour mesurer la prévalence est la réalisation d'un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon incluant une consultation d'information et d'inclusion, la planification d'un scanner thoracique de faible irradiation, une consultation avec un tabacologue pour les fumeurs actifs et la réalisation d'une biobanque (sang et fèces) à partir d'un prélèvement sanguin et d'un échantillon de selles prélevés le jour du scanner. Les inclusions de PREVALUNG ont débuté le 18 novembre 2019, le 500ème patient a été inclus le 27 avril 2021. Afin de limiter les contraintes liées au dépistage et de favoriser l'acceptabilité de l'étude, le scanner et les prélèvements biologiques étaient planifiés dans les 7 mois suivant l'inclusion, un jour de venue du patient à l'hôpital pour son suivi cardiovasculaire ou sa consultation de tabacologie. Le scanner de dépistage est interprété par un radiologue spécialisé en pathologies thoraciques et une double lecture est réalisée par un logiciel d'intelligence artificielle (**Figure 2**) identifiant et mesurant (diamètres et volume) de manière automatique les nodules pulmonaires (Veye, Aidence, distribution Incepto médical). Les dépistages

positifs sont revus de manière collégiale en réunion multidisciplinaire d'oncologie thoracique hebdomadaire. Les décisions de classification en faux positif, scanner de réévaluation ou bilan sont décidées collégalement et de manière conforme aux recommandations européennes actuelles. Chaque patient est suivi pendant un an après la réalisation de son scanner par des appels téléphoniques à 3 mois, 6 mois et 1 an afin de recueillir les événements de santé cardiovasculaires et oncologiques et d'évaluer le statut tabagique. Les objectifs secondaires de PREVALUNG sont l'évaluation des bénéfices, des risques et des critères de qualité du dépistage et la constitution d'une biobanque en vue de réaliser une étude cas témoins nichée visant à identifier des profils biologiques associés aux cancers pulmonaires. Il a été planifié que la biobanque de PREVALUNG permette un phénotypage biologique de haute dimension à large spectre coordonnée par la Pr Laurence Zitvogel, directrice de l'Unité INSERM U1015 – Immunologie des tumeurs et immunothérapie contre le cancer à l'Institut Gustave Roussy (immunomics: cytométrie de flux spectrale multiparamétrique pour analyse des sous-populations sanguines myéloïdes et lymphoïdes, métabolome plasmatique ciblé ou non sur la plateforme de spectrométrie de masse de l'Institut Gustave Roussy dirigée par le Pr Guido Kroemer, recherche de mutations de l'hématopoïèse maligne associée à la sénescence et au profil inflammatoire des monocytes circulants (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential) avec le Dr N. Droin chez Dr Olivier Bernard à l'Institut Gustave Roussy, le multiplex ELISA de l'inflammasome plasmatique, la métagénomique fécale (faite via L. Zitvogel à l'Institut Gustave Roussy) et si possible le profil bactérien de la sphère supraglottique associé au profil TH17 des tumeurs bronchiques (Zitvogel, Cancer Discovery, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1641 Published February 2021)¹⁸⁻²². En avril 2021, les 500 patients avaient été inclus et l'étude cas témoin nichée comparant les profils biologiques des patients avec un cancer du poumon ou une lésion très à risque et des témoins sans cancer du poumon est en cours (**Figure 3**).

La limite du taux de complétude du phénotypage clinique radiologique et biologique est le phénotypage biologique avec un taux de complétude des échantillons biologiques observé dans PREVALUNG de 62% soit 80 échantillonnages complets sur les 129 premiers patients évalués (1 patient cas avec un cancer avéré ou une lésion à risque vs. 2 patients témoins sans cancer du poumon au décours du premier tours de dépistage) dont : fécès 86/129 (66,7%), plasma 127/129 (98,4%), mutations 121/129 (93,8%), sang total 126/129 (97,7%), PBMC 121/129 (93,8%).

PREVALUNG ETOILE a pour vocation de structurer pour la première fois un parcours de soin de dépistage du cancer du poumon au sein de l'AP-HM sur la base de l'expérience acquise lors de la conduction du projet PREVALUNG, d'initier un consortium visant à développer des outils de stratification et à générer des données préliminaires utiles au développement d'une cohorte multicentrique nationale dans le cadre d'appels à projets ultérieurs. Une des originalités de PREVALUNG ETOILE est d'élargir les critères d'inclusions de PREVALUNG aux personnes avec d'autres pathologies liées au tabagisme telles que les cancers liés au tabac suivis depuis plus de 5 ans, les pathologies pulmonaires chroniques liées au tabac ainsi qu'aux patients avec les critères d'inclusion dans les études ayant prouvé l'intérêt du dépistage du cancer du poumon (NLST et NELSON) et répondants aux critères d'éligibilité Américains (Age 50-80 ans, tabagisme 20 PA actif ou sevré depuis moins de 15 ans)²³. Cela préfigure ainsi les critères d'inclusions larges qui pourront être utilisés dans le cadre d'une étude multicentrique prospective ultérieure visant à développer et valider les outils de stratification de risque de cancer du poumon. Chaque patient bénéficiera d'un phénotypage clinique, radiologique et biologique adossé à son parcours de soin de dépistage. Les données préliminaires de PREVALUNG et de PREVALUNG ETOILE permettront de répondre à un appel à projet national visant à mettre au point et valider un modèle expert de stratification individuelle de risque de cancer du poumon itératif à partir d'un phénotypage clinico-radio-biologique des patients inclus dans des

parcours de soin de dépistage sur plusieurs années. La mise au point de ce type d'outil nécessite l'inclusion et le suivi d'une cohorte multicentrique de plusieurs milliers de patients au sein de parcours de soin de dépistage du cancer du poumon associant un phénotypage clinique, radiologique et biologique.

Pour le présent projet, nous émettons l'hypothèse d'inclure au moins 160 patients en 4 mois parmi les patient hospitalisés ou suivis en consultation à l'Hôpital Nord soit le même rythme d'inclusion que PREVALUNG, c'est-à-dire environ 2 patients par jour ouvré. Le protocole de recherche comprendra la participation à un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon incluant un scanner de dépistage et la proposition d'une consultation de tabacologie pour les fumeurs actifs, un prélèvement sanguin, un recueil d'un échantillon de selles.

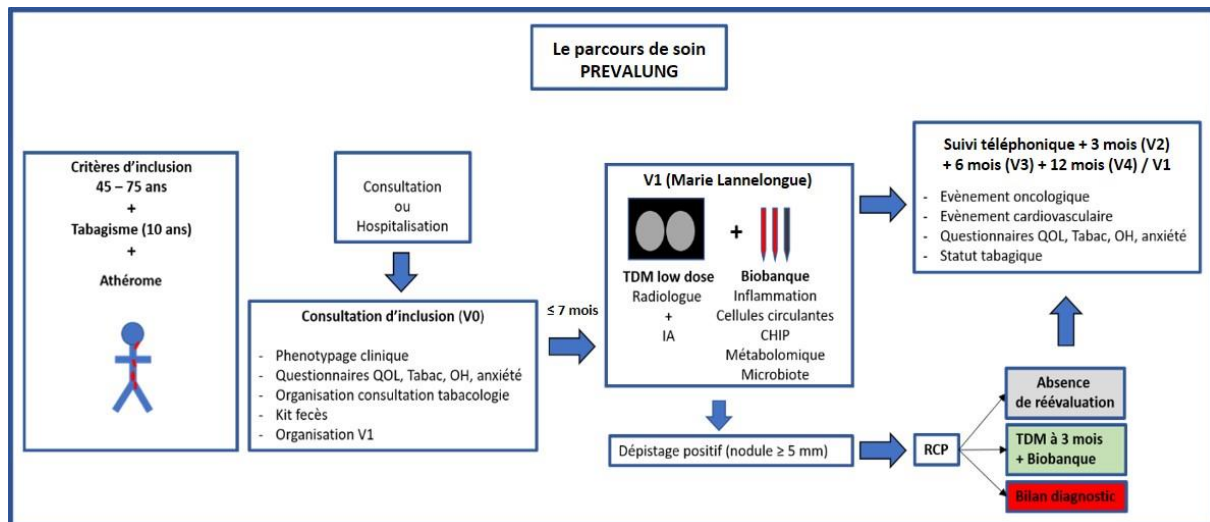


Figure 1: Parcours de soin de dépistage des cancers du poumon et de phénotypage clinique, radiologique et biologique mis en place dans l'étude PREVALUNG à l'Hôpital Marie Lannelongue. QOL : Quality Of Life ; OH : alcool ; TDM low dose: scanner pulmonaire de faible irradiation ; IA : intelligence artificielle ; CHIP : Clonal hematopoiesis of Indeterminate Potential ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.



Figure 2: Exemple de dépistage automatique d'un nodule pulmonaire par le logiciel d'intelligence artificielle (Veye, Aidence) à partir d'un scanner de dépistage réalisé dans le cadre de l'étude PREVALUNG. Ce nodule pulmonaire du lobe supérieur gauche correspondant à un adénocarcinome pulmonaire primitif pT1bN0M0 (stade I) qui a été pris en charge à but curatif par chirurgie minimalement invasive.

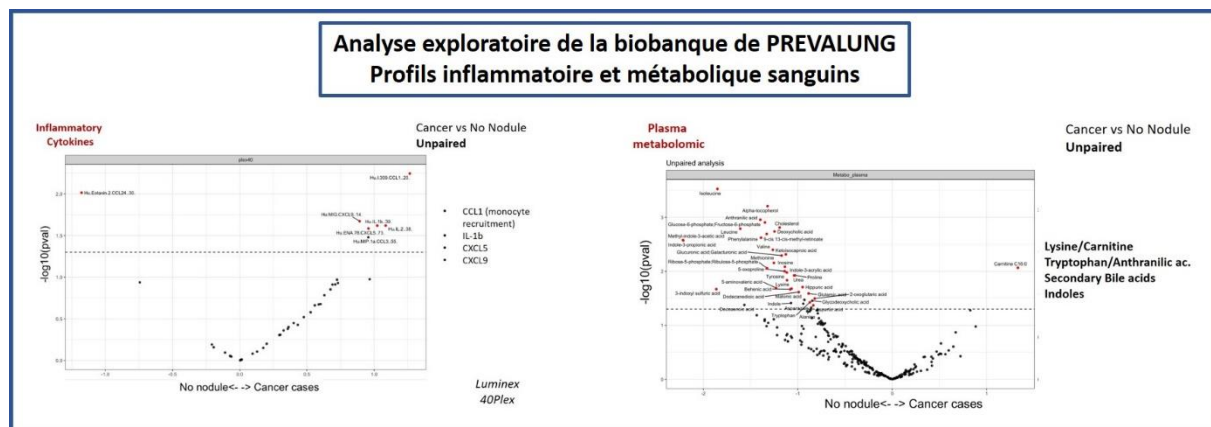


Figure 3 : Exemple de données préliminaires issues du phénotypage biologique de patients inclus dans l'étude PREVALUNG (1 cas de cancer pour 2 témoins sans cancer). Les graphiques sont des volcano plot permettant de visualiser les marqueurs biologiques dont les différences de concentrations plasmatiques sont significatives (points rouges au-dessus de la barre en pointillé) entre les patients avec cancers du poumon et sans cancers du poumon. Ces données sont préliminaires et non publiées et ont été fournies par Marine Fidelle (laboratoire INSERM U1015 – Gustave Roussy – Pr Laurence Zitvogel).

Un amorçage au potentiel d'innovations majeures au cœur d'Aix-Marseille Université

Les éléments de phénotypage clinique, radiologique et biologique disponibles de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE seront mis en forme et utilisés afin d'amorcer la construction d'un modèle mathématique de stratification individuelle de risque de cancer du poumon en lien avec le Pr Dominique Barbolosi et Sebastien Benzekry. A l'issue de ce projet nous aurons initié un modèle de prédiction de risque de cancer du poumon prévalent au sein du parcours de soin d'un premier tour de dépistage.

Les données préliminaires de PREVALUNG, PREVALUNG ETOILE seront utilisées dans la réponse à un appel à projet national en vue de constituer une cohorte multicentrique prospective de plusieurs milliers de patients bénéficiant d'un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon. L'objectif principal de ce projet ultérieur (PREVALUNG FRANCE) sera le développement et la validation d'outils de stratification individuelle du risque de cancer du poumon incluant, entre-autres, des variables modifiables en vue d'individualiser les parcours de soin. La modélisation mathématique permettant la prédiction du risque de cancer du poumon prévalent à partir des données de phénotypage lors d'un premier tour de dépistage évoluera vers le développement et la validation du modèle permettant également la prédiction du risque de cancer du poumon incident.

Le présent projet s'inscrit dans une démarche globale de promotion de dépistage des cancers du poumon partagée avec les partenaires industriels du projet (Astra Zeneca et Medtronic). L'originalité de notre démarche est d'envisager le dépistage du cancer du poumon comme une démarche individualisée basée sur une stratification personnalisée du risque et que cette stratification du risque inclue des facteurs de risque modifiables non actuellement identifiées, notamment du domaine biologique. L'ensemble de cette approche construit une médecine d'interception individualisée des cancers du poumon des stades précoces et ultra-précoces. Par son ambition translationnelle à moyen et long terme, ce projet prévoit d'emblée de développer des outils d'interactions numériques avec les patients au sujet du dépistage du cancer du poumon dans le cadre d'un partenariat avec une start-up experte dans ce domaine (Wefight).

Cette approche qui a pour vocation d'être à terme appliquée en soins courants est une stratégie clairement définie visant à réduire la mortalité des cancers du poumon. La France pourrait ainsi devenir un des premiers pays au monde à développer une approche pratique de réduction de mortalité liée au cancer du poumon basée sur la prévention et le dépistage individualisé en utilisant des outils de stratification dédiés. Les résultats de notre démarche ont vocation à être supportés par les tutelles de Santé Publique par le biais de recommandations et de remboursements d'actes médicaux et de parcours de soins. De plus, notre démarche permet d'envisager de moduler des cibles biologiques avec des interventions médicamenteuses (traitements anti-inflammatoires, immunomodulateurs) ou comportementales (alimentation, modification du microbiote digestif, exercice physique) en vue d'intercepter les cancers du poumon de manière non invasive à des stades ultra-précoces chez les patients à haut risque. L'inscription de ce projet au cœur de l'Hôpital Nord présente l'opportunité d'amorcer un projet transversal et structurant pour l'APHM et AMU sur la base des résultats d'une démarche déjà initiée à travers PREVALUNG. Les retombées en termes de santé publique et de rayonnement scientifiques sont hautement probables du fait de l'importance épidémiologique du cancer du poumon, de l'identification claire des leviers d'actions existants, de l'activité académique de l'équipe en charge de ce projet et des collaborations de haut niveau incluses déjà initiées.

3.2. Concept et objectifs du projet :

Présenter globalement les objectifs du projet, décrire éventuellement le caractère innovant par rapport à l'état de l'art et/ou des avancées scientifiques ou technologiques en la matière.

Les objectifs du projet:

Objectifs du projet

Par l'émergence de nouvelles collaborations au sein du consortium, PREVALUNG ETOILE vise à amplifier PREVALUNG en structurant un second parcours de soin de dépistage adossé à une capacité de phénotypage clinique, radiologique et biologique au sein d'un établissement de santé public et en élargissant la population cible à dépister aux patients avec d'autres pathologies liées au tabagisme et aux patients avec des critères d'inclusion dans les études ayant prouvé le bénéfice du dépistage (NLST et NELSON) ou éligibles aux recommandations Américaines. Les différents objectifs listés ci – dessous permettront de définir les livrables du projet qui incluent la mise en place du parcours de soin tel qu'il sera déployé ultérieurement de manière multicentrique, l'évaluation de la qualité du parcours de soin, une analyse de la population incluse et une évaluation des bénéfices et des risques liés au parcours de soin. Enfin, nous envisageons l'initiation de la construction d'un modèle mathématique à partir des données de phénotypage ainsi que l'utilisation de nouveaux outils numériques d'interactions personnalisées avec les patients. La perspective principale de PREVALUNG ETOILE est de répondre à un appel à projet national visant à développer et valider un modèle mathématique de prédiction individuelle du risque de cancer du poumon à partir de données issues d'une cohorte multicentrique de dépistage de type PREVALUNG ETOILE.

Objectif principal du projet:

1- Déterminer le taux de complétude maximal de phénotypage clinique, radiologique et biologique au décours de la mise en place d'un nouveau parcours de soin de dépistage des cancers du poumon avec capacités de phénotypage clinique, radiologique et biologique multidimensionnel.

Objectifs secondaires du projet:

2- Réaliser une évaluation épidémiologique des participants au parcours de soin :

- Quantifier le flux d'inclusion (Taux d'acceptation et de refus).
- Evaluer la prévalence du cancer du poumon
- Estimer le taux de patients éligibles et non éligibles à un dépistage de cancer du poumon tels que définis par les critères d'inclusion des études NLST et NELSON et par les recommandations Américaines et décrire le nombre de cancers du poumon diagnostiqués dans les populations éligibles et non éligibles au dépistage du cancer du poumon selon ces critères

3- Evaluer l'efficacité, des bénéfices et des risques du parcours de soin de dépistage :

- Quantifier la dose d'irradiation induite par la démarche de détection des cancers du poumon
- Décrire et quantifier les événements indésirables liés à une démarche de dépistage des cancers du poumon
- Estimer le taux de diagnostic de cancer du poumon de stade précoce (\leq IIB) parmi les patients avec un cancer du poumon prévalent diagnostiqué suite à la démarche de dépistage
- Décrire le taux de sevrage tabagique au cours du parcours de soin de dépistage des cancers du poumon.
- Décrire l'évolution de la qualité de vie liée à la santé et l'anxiété des patients au cours du parcours de soin de dépistage des cancers du poumon.

- Quantifier le taux de scanner positif réalisé dans une démarche de dépistage de cancer du poumon
- Quantifier le taux de faux positifs, c'est-à-dire le nombre de procédures invasives réalisées pour un diagnostic de tumeur bénigne rapporté au nombre de procédures invasives
- Quantifier le taux d'évènements oncologique au cours du suivi
- Quantifier le taux d'évènements cardiovasculaire au cours du suivi

4- Valoriser les données cliniques, radiologiques et biologiques :

- Etablir un phénotypage biologique et explorer les liens avec la susceptibilité de développer un cancer du poumon (Mise en commun des données de PREVALUNG ETOILE et de PREVALUNG).
- Amorcer un modèle mathématique de stratification de risque de cancer du poumon à partir des données des phénotypes et de suivi (Mise en commun des données de PREVALUNG ETOILE et de PREVALUNG).

5- Développer des outils d'interaction numérique et des contenus d'information adressés aux patients en lien avec les associations de patients sur le sujet du dépistage des cancers du poumon

Critères de jugement ou livrables correspondant aux objectifs

- 1- Taux de complétude maximal du phénotypage au décours d'un processus d'amélioration de la qualité à chaque quartile (chaque 40 patients) = nombre de phénotypage complet clinique, radiologique et de prélèvements biologiques analysables parmi les 40 derniers patients ayant réalisé leur parcours de soin divisé par 40.
- 2- Nombre de patients inclus dans le protocole / nombre de patients incluables
- 3- Nombre de cancer du poumon diagnostiqués / Nombre de patients inclus
- 4- Nombre de patient éligible à NLST / Nombre de patients inclus ; Nombre de patient éligible à NELSON / Nombre de patients inclus ; Nombre de patient éligible aux recommandations Américaines / Nombre de patients inclus
- 5- Irradiation lors du scanner de dépistage et de réévaluation en Produit Dose longueur (PDL).
- 6- description des effectifs présentant des effets indésirables graves et description des grades.
- 7- Nombre de cancers du poumon de stade \leq IIB / nombre de cancers du poumon diagnostiqués
- 8- Nombre de patients en sevrage tabagique partiel / nombre de patients tabagiques actifs inclus ; Nombre de patients en sevrage tabagique complet / nombre de patients tabagique actifs inclus à l'issue du suivi.
- 9- Evaluation de la qualité de vie par SF-12 et de l'anxiété par STAI-YA et STAI-YB à l'inclusion, V1, annonce et V2.
- 10- Nombre de scanners positifs initiaux / nombre de scanners initiaux
- 11- Nombre de procédures invasives aboutissant à un diagnostic de lésion bénigne / nombre de procédures invasives.
- 12- Nombre d'évènements cardiovasculaires / nombre de patients inclus
- 13- Nombre d'évènements oncologiques (autre que cancer du poumon) / nombre de patients inclus
- 14- Mise en évidence de candidats facteurs de risque biologique de cancers du poumon par la participation à l'étude cas-témoin des profils biologiques des patients inclus dans PREVALUNG: 1 cas pour 2 témoins appariés (enrichissement de la cohorte PREVALUNG).
- 15- Construction d'une chaîne probabiliste selon Markov utilisant les données de PREVALUNG ETOILE et PREVALUNG permettant de calculer les probabilités de transition entre des états cliniques d'intérêts au cours d'un premier tour de dépistage de cancer du poumon. Livrable : données

préliminaires ou communication scientifique. Les critères de jugement du modèle seront définis ultérieurement.

16- Conception et mise à disposition de l'application « VIK dépistage cancer du poumon » et de contenus numériques d'information relatifs au dépistage des cancers du poumon (chaîne youtube) pour les patients.

Caractère innovant par rapport à l'état de l'art et/ou des avancées scientifiques ou technologiques en la matière

Une approche individualisée du dépistage pour le plus grand nombre

La promotion d'une approche individualisée du dépistage des cancers du poumon a été clairement identifiée comme prioritaire par les dernières recommandations Européennes⁴. Notre projet est en ligne avec cette recommandation car il prévoit une prise en charge individualisée des patients au moment de l'inclusion avec une consultation individualisée dédiée avec un spécialiste (chirurgien thoracique ou pneumologue) ainsi que l'accès à des outils numériques de communication et d'information.

De plus, notre projet est une étape nécessaire au développement d'outils de stratification individuelle du risque. Mais notre projet est plus ambitieux que cela et prévoit d'emblée l'inclusion de facteurs de risques biologiques modifiables via un phénotypage biologique multidimensionnel qui permet d'envisager une modulation du risque de cancer incident en plus de l'adaptation individuelle du parcours de dépistage.

Notre projet représente une évolution importante de la vision actuelle du dépistage des cancers du poumon dont le bénéfice a été démontré pour des populations identifiées seulement sur des critères d'âge et d'historique de consommation de tabac (études NLST et NELSON) qui ne sont pas des facteurs de risque modifiables (**Figure 4**).

La prévention secondaire des maladies liées au tabagisme au cœur de la stratégie d'inclusion

Dans cette étude nous proposons une approche originale d'inclusion des patients dans un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon. En effet, une vaste majorité des patients sera inclus du fait de l'existence préalable d'une pathologie liée au tabagisme. Cette approche diffère des critères habituels d'éligibilité au dépistage des cancers du poumon qui sont basés seulement sur l'âge et l'histoire du tabagisme. Notre approche a été initiée avec l'étude PREVALUNG qui ciblait les patients avec une pathologie athéromateuse secondaire au tabagisme et suivis à l'hôpital. Ici, nous proposons d'élargir ce concept à d'autres pathologies liées au tabagisme. Cette approche permet d'inclure des patients dont les comorbidités sont prises en charge, ce qui réduit leur impact négatif quant au bénéfice du dépistage sur la survie globale. De plus, l'existence d'une pathologie liée au tabagisme est un critère dur d'exposition au tabac, plus précis que la quantification du tabagisme en paquet-année.

Nous proposons aux patients éligibles de calquer le calendrier du dépistage (scanner, prélèvements biologiques, consultation de tabacologie) à leur parcours de soin existant lié à leurs comorbidités (consultation de pneumologie, de chirurgie vasculaire...). Cette approche réduit les contraintes pour les patients et représente un atout majeur en augmentant l'acceptabilité du parcours de soin. Cette approche originale présente un enjeu important dans la stratégie d'inclusion car 50 à 70% des patients avec un cancer du poumon présentent des comorbidités et ont ainsi déjà un ou des parcours de soins intra-hospitaliers. Cette stratégie de réduction des contraintes a été initiée avec succès dans l'étude PREVALUNG avec l'atteinte de l'objectif d'inclusion des 500 patients en 18 mois.

La communication aux patients comme priorité

Le développement de contenu d'information numérique personnalisé sous la forme d'applications ou accessible sur les réseaux sociaux ou des plateformes numériques partagées permettra une meilleure communication des connaissances liées au dépistage des cancers du poumon et au traitement des formes localisées à visée curative. Cette initiative permettra de participer à la normalisation des démarches de prévention, de dépistage et de prise en charge des cancers du poumon à visée curative alors que plusieurs sondages montrent des représentations erronées sur ces sujets (https://www.astrazeneca.fr/content/dam/az-fr/communiques-dossiers-presse/Conf%C3%A9rence%20de%20presse%20-%20Cancer%20du%20poumon-CP-DP-infographie_nationale-DEF.pdf).

Vers le développement de soins transversaux, multidisciplinaires et pluri-professionnels

Cette approche transversale de recherche intra-hospitalière peu préfigurer le développement d'une médecine préventive croisée entre les différentes disciplines et l'intégration d'infirmiers en pratique avancée en recherche, en prévention/dépistage et en addictologie. En effet, l'activité clinique de dépistage des cancers du poumon individualisé représente un temps médical qui nécessitera d'attribuer cette activité à des médecins et/ou des infirmiers en pratique avancée. Aussi, notre démarche intègre le fait que les patients pris en charge dans les différentes disciplines médicales pour des pathologies liées au tabagisme sont souvent les mêmes et bénéficieront d'un décloisonnement de leur prise en charge à travers le dépistage.

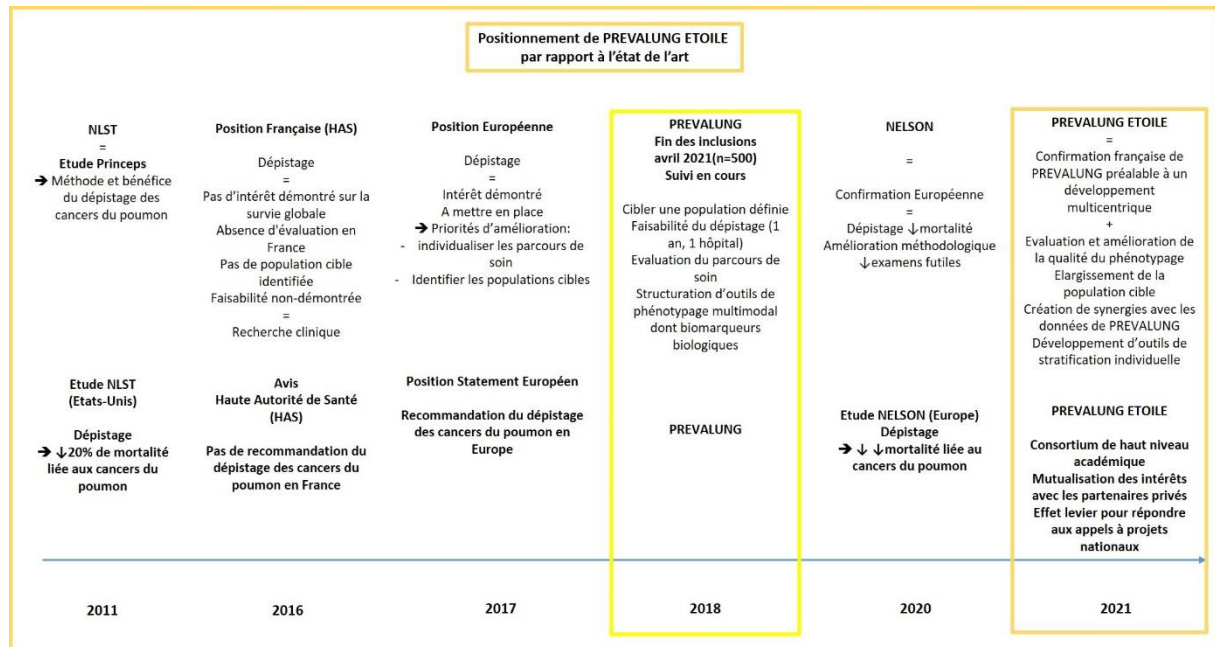


Figure 4: positionnement de PREVALUNG ETOILE par rapport à l'état de l'art.

3.3. Présentation du porteur du projet / coordinateur académique

Présenter brièvement le porteur du projet (coordinateur de la proposition), le laboratoire et le(s) enseignant(s)-chercheur(s) / IGE / chercheurs clé(s) impliqué(s).

Dr David Boulate – coordinateur académique – CHU Nord - APHM

Le Dr David Boulate est chirurgien thoracique dans le service de chirurgie thoracique de l'Hôpital Nord de Marseille. Il est rattaché au laboratoire de recherche COMPO (COMPUTational pharmacology and clinical Oncology), labélisé INRIA-INSERM, anciennement SMART C du CRCM. Il est par ailleurs investigateur principal de l'étude PREVALUNG mise en place à l'Hôpital Marie Lannelongue au Plessis-Robinson et responsable du groupe de travail « dépistage des cancers du poumon » de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire. L'équipe des investigateurs de PREVALUNG ETOILE sont des médecins de l'équipe d'oncologie thoracique médico-chirurgicale de l'Hôpital Nord. Dans cette équipe, les chirurgiens (service Pr Thomas) et les pneumologues (service du Pr Astoul) seront chargés de réaliser les inclusions des patients, les radiologues (Pr Kathia Chaumoitre, Pr Jean-Yves Gaubert, Dr Paul Habert), spécialisés en imagerie thoracique et en oncologie, seront chargés de l'interprétation des scanners et le Pr Nicolas Simon sera chargé de la prise en charge addictologique des patients. Les réunions de concertation pluridisciplinaires seront réalisées de manière habituelle en lien avec l'équipe d'oncologie thoracique médicale (Pr Greillier). L'équipe médicale et paramédicale du CIC de l'hôpital Nord réalisera la coordination des inclusions, des parcours de soin et des prélèvements biologiques.

Pr Dominique Barbolosi – Unité INSERM INRIA - COMPO

- Le Pr Dominique Barbolosi et Sebastien Benzekry seront les mathématiciens en charge de l'amorçage de la modélisation mathématique du risque de cancer du poumon au sein du laboratoire INRIA-INSERM COMPO. Dominique Barbolosi est professeur à l'Université d'Aix-Marseille. Après l'agrégation, un doctorat de mathématiques et une longue carrière de chercheur, il est devenu un spécialiste mondialement reconnu dans le domaine des applications des mathématiques à la médecine. Ses recherches actuelles concernent l'utilisation des modèles mathématiques afin d'intégrer la complexité biologique et fournir des outils algorithmiques aux médecins pour optimiser l'efficacité des traitements anticancéreux, tout en limitant leurs effets toxiques.

Dr Noémie Resseguier – spécialiste en méthodologie et santé publique

Le Dr Noémie Resseguier (Direction de la Recherche en Santé) est MCU-PH en Santé Publique. Elle est rattachée au Service d'Epidémiologie et d'Economie de la Santé (responsable : Pr P. Auquier), Unité d'Aide Méthodologique à la Recherche Clinique, AP-HM. Elle est méthodologiste référent pour plus de 30 projets de recherche clinique en cours, dont un projet de Recherche Hospitalo-Universitaire en santé. Elle a également réalisé l'analyse statistique de plus de 100 projets de recherche clinique, et de plus de 150 travaux d'internes. Elle est également rattachée à l'EA3279 (responsable : Pr P. Auquier), Centre d'Etudes et de Recherche sur les Services de Santé et la Qualité de Vie. Son activité de recherche est centrée sur le vécu et la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques. Trois axes applicatifs principaux sont développés dans les travaux de l'unité : mère/enfant/adolescent ; oncologie ; neurologie/psychiatrie/précarité.

Pr Laurence Zitvogel – Unité INSERM U1015 – Gustave Roussy

Le Pr Laurence Zitvogel est oncologue clinicienne et également professeur (PU-PH) titulaire en biologie à l'Université Paris-Saclay, directrice de l'unité de recherche Inserm 1015 "Immunologie des tumeurs et immunothérapie" à l'Institut Gustave Roussy, du projet de Recherche Hospitalo-Universitaire Torino-Lumière, ainsi que du grand consortium européen Oncobiome. Depuis plus de 25 ans, le Pr Zitvogel contribue activement à l'avancée de la recherche en cancérologie, notamment dans les domaines de l'immunologie et l'immunothérapie, en alliant la recherche fondamentale et translationnelle. Pionnière sur le concept de la mort des cellules immunogènes, elle a récemment mis en évidence le rôle de certains microbiotes intestinaux dans l'efficacité des traitements anti-cancéreux en régulant l'immunité antitumorale. Récompensée par de nombreux prix d'académies nationales et de centres de recherche, elle est membre correspondante de l'Académie nationale de médecine et de l'European Academy of Cancer Sciences (EACS). Auteur de plus de 410 publications scientifiques, elle est la première femme récompensée ou reconnue par l'ESMO et Scienza Madre comme immunologiste en Europe.

Marine Fidelle

Marine Fidelle, est Pharm D, PhD student au sein de l'unité INSERM U1015 dirigée par Laurence Zitvogel. Marine Fidelle mène le phénotypage biologique multidimensionnel des patients inclus dans l'Etude PREVALUNG. Elle coordonnera l'analyse des échantillons biologiques de PREVALUNG ETOILE.

3.4. Positionnement du projet dans la stratégie scientifique du(es) coordinateur académique

Préciser comment la proposition s'inscrit dans la stratégie du coordinateur académique, à la fois en termes d'innovation scientifique, en termes de valorisation et en termes de partenariat avec le monde socio-économique.

Stratégie globale

Cette proposition de projet s'inscrit dans une démarche ambitieuse, déjà initiée au travers de l'étude PREVALUNG (**Figure 5**), visant à promouvoir le développement de nouveaux parcours de soin de dépistage des cancers du poumon et le développement d'outils utiles à l'individualisation des parcours de soin. PREVALUNG a permis de démontrer la faisabilité d'un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon pour 500 patients au sein d'un hôpital privé à but non lucratif pendant 1 an associé à un phénotypage clinique, radiologique et biologique. La proposition actuelle vise à préparer le lancement d'une large cohorte multicentrique de dépistage des cancers du poumon au sein d'établissements publics et privés en France afin de développer les outils nécessaires à l'individualisation du parcours de soin de dépistage et à l'identification des patients pouvant bénéficier d'une prise en charge médico-chirurgicale d'interception des cancers du poumon de stades précoces et ultraprécoces.

La stratégie actuelle n'est donc pas de démontrer que le dépistage du cancer du poumon sauve des vies, cela a été fait aux Etats-Unis et en Europe par les études NLST et NELSON, respectivement. La stratégie actuelle est de développer un parcours de soin qui rende le dépistage du cancer du poumon acceptable pour les patients, c'est à dire peu contraignant, peu risqué, compréhensible et personnalisé. En même temps, nous envisageons de rendre le dépistage du cancer du poumon acceptable par les tutelles ; c'est-à-dire que nous souhaitons développer des outils pour éviter des scanners de dépistage futiles, c'est-à-dire prolonger la période entre deux scanners pour les

patients à faible risque et développer les parcours de soin de dépistage de cancer du poumon en partenariat systématique avec des équipes multidisciplinaire médico-chirurgicales d'onco-thoracique avec un accès à la chirurgie minimalement invasive. Enfin, nous envisageons une approche innovante visant à développer la médecine d'interception des cancers du poumon précoces et ultra précoces. Ici, notre stratégie à long terme vise à identifier les patients à plus haut risque de cancer du poumon afin de pouvoir leur proposer des stratégies multimodales de réduction du risque de développer un cancer du poumon. Ces interventions seront réalisées sur la base des cibles biologiques identifiées comme des facteurs de risque de cancer du poumon tels que l'inflammation, une dysimmunité ou une dysbiose digestive. Les interventions de réduction du risque, outre le sevrage tabagique, pourront alors être une modification du régime alimentaire visant à rétablir un microbiote digestif protecteur et des traitements médicamenteux modulant l'inflammation ou l'immunité. Cette phase interventionnelle sera l'objet de futurs appels à projet. Cet objectif de long terme crée une mutualisation d'intérêts et de moyens avec les partenaires industriels au sein du présent projet.

Cette stratégie requiert de pouvoir stratifier individuellement le risque de développer un cancer du poumon tout en identifiant les facteurs de risque modifiables pour chaque individu. Ainsi, la première étape de cette démarche est de structurer des parcours de soin de dépistage des cancers du poumon reproductible répondant aux recommandations européennes. En France, ces parcours de soin sont nécessairement développés dans le cadre de protocole de recherche clinique puisque le dépistage du cancer du poumon n'est pas recommandé. Ainsi, notre vision est d'orienter les objectifs des protocoles de recherche vers la structuration de parcours de soins de dépistage des cancers du poumon capables de conjuguer, la recherche clinique, le biobanking sanguin et du microbiote digestif, le sevrage tabagique, la prise en charge multidisciplinaire des patients aux sein d'équipe d'oncologie thoracique médico-chirurgicales adossés à des programmes de chirurgie minimalement invasive. Les objectifs des protocoles de recherche clinique incluent systématiquement une analyse des bénéfices et des risques du parcours de soin de dépistage dans un objectif d'amélioration de la qualité.

Dans le projet PREVALUNG ETOILE, 3 innovations sont apportées par rapport à l'étude PREVALUNG : 1) le développement du parcours de soin de dépistage au sein d'un CHU, 2) l'extension de la population cible à des patients avec d'autres pathologies liées au tabagisme (bronchite chronique, emphysème, cancer liés au tabac) et aux patients avec des critères d'inclusion dans les études NLST et NELSON, critères de recommandations Américaines, 3) l'ouverture du contenu des connaissances aux patients via des média numériques de types applications (VIK) ou contenus disponibles sur les réseaux sociaux.

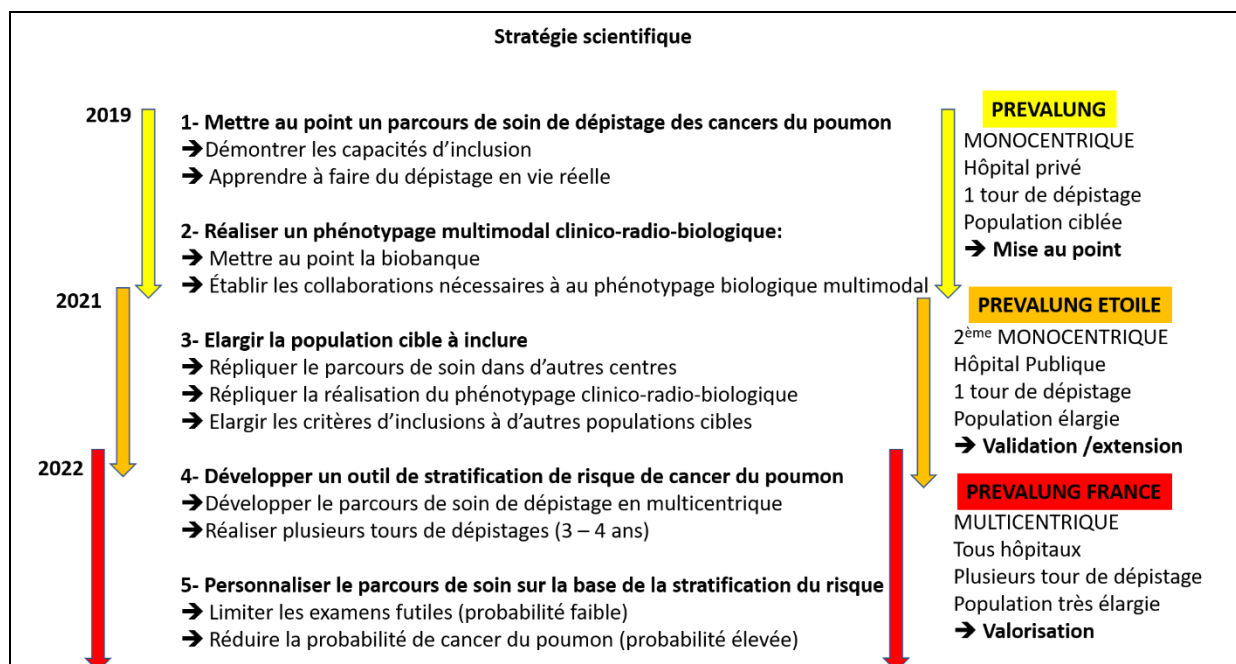


Figure 5: Positionnement de PREVALUNG ETOILE dans la stratégie scientifique du coordinateur académique.

Innovations scientifiques envisagées

Le présent projet est l'étape nécessaire d'une approche originale de modélisation du risque incluant la découverte de nouveaux facteurs biologiques de risque modifiables

La perspective de développement d'outil de modélisation du risque *in silico* applicable à un individu donné à partir de ses phénotypage cliniques, radiologiques et biologiques est une approche originale par rapports aux scores de risque ou aux outils d'intelligence artificielle actuellement employés. Le développement de graphes probabilistes de type chaîne de Markov permettra d'initier d'emblée la modélisation sans attendre d'acquisition complète des données de milliers de patients et d'intégrer, au cours du protocole, les nouvelles co-variables ou états cliniques d'intérêt. Au fur et à mesure de l'enrichissement du modèle par les données de phénotypages et de suivi, il sera possible d'identifier des points d'inflexion de probabilité et d'identifier de nouvelles cibles biologiques modifiables.

Dans cette étude, nous incluons dans le modèle des facteurs de risque modifiables non-connus *a priori* en plus des facteurs de risque modifiables et non-modifiables connus *a priori*. Les nouveaux facteurs potentiellement modifiables non-connus *a priori* que nous envisageons d'identifier seront issus du phénotypage inflammatoire, métabolomique, immunologique et métagénomique permis par le parcours de soin proposé dans le présent projet et déjà initié dans l'étude PREVALUNG. Cette approche favorise la découverte de nouveaux mécanismes physiopathologique et de nouvelles cibles thérapeutiques. Nous envisageons ainsi de mutualiser les données de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE lors de l'initiation de la modélisation mathématique.

Ce projet est porteur d'un très fort potentiel d'innovations en santé car il permet le développement d'un nouveau parcours de soin incluant la prévention, le dépistage, la prise en charge thérapeutique des cancers du poumon ainsi que le développement d'outils de stratification de risque. Le développement de ces outils de stratification de risque permettra d'identifier de nouveaux facteurs de risque biologiques modifiables de cancers du poumon. Il s'agit de révolutionner l'approche de la

prise en charge des cancers du poumon par la prise en charge des stades précoces et ultra-précoce par le biais de parcours de soin de prévention et de dépistage chez les patients à risque.

L'innovation la plus spectaculaire serait, au cours d'une consultation, de proposer à un patient d'entrer dans un parcours de soin de dépistage et de prévention, de lui faire réaliser un scanner thoracique de dépistage et des analyses biologiques puis de lui proposer un parcours de soin adapté à son profil de risque visant à éviter les scanners futiles, pour les patients les moins à risque et à normaliser les facteurs de risque et adapter un dépistage plus serré, pour les patients à plus haut risque. L'aboutissement de cette prise en charge serait d'observer une diminution de l'incidence des cancers du poumon chez les patients à haut risque, une augmentation de la proportion des cancers du poumon diagnostiqués à un stade précoce donc curable et enfin une réduction de la mortalité liée au cancer du poumon. A long terme, la somme des innovations que nous envisageons pourrait aboutir à une réduction de la mortalité liée au cancer du poumon dans l'hypothèse où ces innovations soient applicables de manière généralisée.

Nous envisageons de développer en parallèle les parcours de soins de dépistage et la découverte, la validation puis la diffusion des outils de stratification de risque incluant les données clinico-radio-biologiques. PREVALUNG ETOILE sera l'occasion d'initier la modélisation mathématique des profils de risque de cancer du poumon incident incluant les facteurs de risque connus *a priori* et les facteurs de risque identifiés lors du suivi de la cohorte. Les données préliminaires de l'étude PREVALUNG permettent de valider la faisabilité de l'étude cas-témoin nichée comparant les profils biologiques des patients avec et sans cancer du poumon au sein de l'étude PREVALUNG (données non publiées à ce jour).

Stratégies de valorisation

Le potentiel de valorisation de ce projet est important :

- Les résultats de ce projet serviront à répondre à des **appels d'offre** nationaux afin de financer la suite du projet, c'est-à-dire le déploiement multicentrique du parcours de soin de dépistage et de phénotypage afin de développer et de valider les outils de stratification de risque de cancer du poumon prévalent et incident. La promotion de ces projets futurs sera réalisée par l'APHM / Aix-Marseille Université. Les appels à projet visés sont les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) en oncologie et les Recherches Hospitalo-Universitaires (RHU). D'autres appels à projets pourront être envisagés, tels que des appels à projet Européen de type EUROSTARS ou H2020 sur des aspects de développement d'outils d'intelligence artificielle utilisant les données de phénotypage et de suivi de cohorte existants. La perspective du déploiement du dépistage des cancers du poumon en France permet d'envisager une implication clinique forte des solutions que nous envisageons de construire.

- PREVALUNG ETOILE et PREVALUNG permettent d'évaluer un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon en vie réelle et de générer des données préliminaires relatives à la pertinence et à la qualité des soins. Ces données pourront être utilisées pour l'obtention d'un financement du dépistage des cancers du poumon dans le cadre d'un **article 51** (évaluation de la pertinence des soins). Ce type de financement permettra d'augmenter la part des financements de recherche attribués au phénotypage et au développement d'outils de stratification en réduisant la part du financement lié au parcours de soin de dépistage (financement des scanners et de leur interprétation). Des discussions sont en cours avec Medtronic et d'autres partenaires industriels en vue de déposer un article 51 relatif au développement et à l'évaluation de parcours de soin de dépistage des cancers du poumon. Les

données initiales de PREVALUNG ETOILE seront un atout en vue de l'obtention de ce type de financement dont le taux de sélection est environs de 10%. L'obtention d'un article 51 est une source de financement d'emploi dans le cadre de l'évaluation de nouveaux parcours de soins.

- Les données du projet de recherche clinique seront valorisées par la rédaction **d'articles scientifiques et la communication en congrès** et ainsi la génération de points SIGAPS et SIGREC. Ici, nous envisageons un premier article original décrivant le modèle mathématique, son concept et les résultats préliminaires en utilisant les données de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE. Des collaborations nationales ou internationales pourront s'envisager afin de valider le modèle selon les variables incluses et les données disponibles dans les cohortes existantes.

- Le parcours de soin de dépistage de cancer du poumon pourra être valorisé sur le plan la **formation médicale**. En effet, l'équipe médicale impliquée dans le projet développera une compétence et une expertise dans la construction et la conduction d'un parcours de soin de dépistage du cancer du poumon. Cette compétence ou expertise pourra donner lieu à des enseignements facultaires et extra-facultaires et être valorisée sous la forme de points SIAPS. Un **Diplôme Inter Universitaire de Dépistage des cancers du poumon (DIU)** est en cours de construction. Le parcours de soin pourra faire l'objet de terrain de stage requis dans le cadre du DIU. De plus de parcours de soin de dépistage des cancers du poumon augmentera mécaniquement l'activité de prise en charge des cancers du poumon au sein de du CHU Nord.

- Le parcours de soin de dépistage des cancers du poumon pourra être valorisé sur le plan la **formation paramédicale** de manière innovante. En effet, le parcours de soin envisagé requiert l'accumulation de plusieurs compétences paramédicales avancées telles que la coordination de parcours de soin, la prévention, le dépistage, l'aide au sevrage tabagique, l'annonce de diagnostic, la participation au recueil de données en recherche clinique, le prélèvement d'échantillons biologiques, le technicage d'échantillons biologiques et leur mise en forme pour la conservation au sein d'une biobanque. A terme, ces compétences pourraient être appliquées en partie par des infirmiers en pratique avancée ou de coordination au sein d'un parcours de soin de dépistage dans le cadre du soin courant et/ou de la recherche. Il s'agit d'une valorisation du parcours de soin de dépistage dans le cadre du développement professionnel du personnel paramédical. Cela pourra renforcer l'attractivité des écoles de formations paramédicales en pratique avancée d'Aix-Marseille Université.

- La modélisation mathématique et/ ou le développement d'outils d'intelligence artificielle stratifiant le risque de cancer du poumon prévalent/incident individuel pourra être valorisée dès lors que ces outils seront pensés de manière à être appliqués en pratique clinique pour l'adaptation individuelle des parcours de soin de dépistage. Ici, la valorisation pourra se faire par le biais de **dépôt de brevets**. Des **partenariats avec des entreprises** impliquées dans le développement d'outils de santé basés sur l'intelligence artificielle pourront également permettre de valoriser les données générées par le phénotypage et le suivi de la cohorte, soit dans le cadre d'appels à projet commun soit dans le cadre de partenariats directs avec les services de recherche et développement des entreprises. De plus, la structure du modèle / des algorithmes est pensée telle qu'elle puisse être **élargie au dépistage des autres cancers**.

- La potentielle mise au catalogue du Health Data Hub de la base de données PREVALUNG ETOILE permettra d'une part une valorisation scientifique de la base de données, une valorisation de

l'expertise des investigateurs et une valorisation financière telle que prévue par la mise au catalogue du Health Data Hub.

- PREVALUNG ETOILE permettra une valorisation en termes de rayonnement de l'APHM et d'AMU par l'identification de ces institutions comme acteurs majeurs de la résolution d'une des problématiques majeures de santé publique qu'est le cancer du poumon.

- Les données générées par PREVALUNG ETOILE pourront être valorisées sur le plan académique par l'**encadrement** scientifique et administratif de travaux de **master et de thèses** au sein d'AMU.

- Par son positionnement en vue de la réduction de la mortalité liée aux cancers du poumon par la promotion de parcours de soins de dépistage individualisé, PREVALUNG ETOILE porte une valorisation en termes de **santé individuelle pour les participants au dépistage** et de **santé publique** par la possibilité de définir les modalités d'un dépistage national et de concourir à sa recommandation.

- La **portée sociétale** du projet est majeure car celui-ci propose une transformation complète de l'approche du problème du cancer du poumon avec la mise en œuvre de programmes de santé dédiés au diagnostic précoce et à la guérison.

Partenariat envisagés avec le monde socio-économique

La mise en œuvre de PREVALUNG ETOILE implique une **mutualisation d'intérêts et de moyens** avec des partenaires du monde socio-économique et permet d'envisager le développement de collaborations au niveau national et international afin de structurer le déploiement multicentrique du dépistage intégrant le phénotypage et le suivi de patients.

Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV)

La SFCTCV établit les recommandations nationales pour la prise en charge des cancers du poumon de stades précoces et organise et valide la formation des chirurgiens thoraciques sur le plan national. De ce fait, le développement du dépistage des cancers du poumon s'envisage en coordination avec la SFCTCV selon deux axes principaux : 1) organiser l'offre de soin relative à la chirurgie minimalement invasive qui va générer le développement du dépistage des cancers du poumon. En effet, le dépistage des cancers du poumon a pour objectif d'augmenter la proportion de cancers du poumon diagnostiqués à un stade précoce (de 15% aujourd'hui jusqu'à 70%) et le standard thérapeutique de la prise en charge de ces cancers est la chirurgie d'exérèse, le plus souvent minimalement invasive ; 2) accompagner le développement des parcours de soins de dépistage des cancers du poumon qui incluent un accès à la chirurgie minimalement invasive (recommandation européenne) en lien avec les autres sociétés savantes impliquées (radiologie, pneumologie, oncologie, addictologie, médecine générale) et en lien avec les tutelles de santé. Du fait que l'ambition de PREVALUNG ETOILE soit d'être ultérieurement déployée de manière multicentrique, des interactions fortes avec la SFCTCV auront pour vocation d'assurer le déploiement le plus adapté possible du projet en incluant les équipes d'oncologies médico-chirurgicales représentées au sein de la SFCTCV. Enfin la création d'un groupe de travail relatif au dépistage des cancers du poumon au sein de la SFCTCV permet de favoriser le déploiement national de la cohorte multicentrique (PREVALUNG France) sur le modèle de PREVALUNG

ETOILE. En pratique, le groupe de travail travaille à l'établissement de « recommandations nationales relatives aux critères d'évaluation des programmes de dépistage des cancers du poumon ».

Il sera envisagé que la SFCTCV puisse créer des bourses de recherches avec des partenaires du projet PREVALUNG ETOILE afin de financer des Master 2 ou des thèses de sciences afin d'inciter de jeunes chirurgiens-chercheurs à mener des travaux de recherche liés à PREVALUNG ETOILE ou au dépistage en général.

Enfin, la SFCTCV permet l'évaluation à long terme des résultats de la chirurgie des cancers du poumon de stades localisés par le biais de la base de données prospective EPITHOR déployée nationalement. Cet outil permettra d'évaluer la pertinence de la chirurgie des cancers du poumon issus du dépistage.

Société Française de radiologie (SFR) / Société d'Imagerie Thoracique (SIT)

La Société Française de Radiologie (SFR) et sa société d'organe la Société d'Imagerie Thoracique (SIT) pourront participer à la mise en place des recommandations du scanner thoracique basse dose dans le cadre du dépistage de masse en fixant les recommandations de bonnes pratiques en termes de niveau de dose à respecter et de performance et limites de l'utilisation de logiciel d'IA comme aide au diagnostic. Des travaux collaboratifs à partir des bases de données d'imagerie de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE pourront être entrepris sur le thème de la place de des logiciels d'intelligence artificielle dans le dépistage des cancers du poumon.

Inter groupe Francophone de cancérologie Thoracique (IFCT)

L'IFCT réunit plusieurs centaines de médecins de plusieurs disciplines en vue d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients avec un cancer du poumon. Ce groupe recense 328 centres de soins et est labélisé depuis 2012 par l'INCa « Inter groupe coopérateur français de dimension internationale dans le domaine de la recherche clinique sur le cancer ». L'IFCT sera donc un partenaire privilégié afin d'envisager le positionnement, la construction et le déploiement des étapes ultérieures de PREVALUNG ETOILE. En pratique, le comité de l'IFCT sera saisi en vue d'évaluer le projet multicentrique ultérieur via David Boulate qui est membre d'IFCT.

Ecoles d'ingénieurs / Ecole de formation en mathématique de haut niveau

La perspective de construire des outils de prédiction de risque avec des modèles mathématiques de probabilité nécessite d'impliquer des étudiants et des encadrants issus des grandes écoles d'ingénieurs et des écoles de formation de haut niveau en mathématique. Cette implication pourra se faire dans le cadre de Conventions d'Etudes industrielles (CEI), de stage de fin d'étude et de thèse de Science de l'ingénieur pour les élèves ingénieurs (Ecole centrale-SUPELEC par exemple); et sous forme de Master et de Thèse de Science pour les étudiants issus des études de mathématique hors école d'ingénieur (Licence, école normale supérieure). Nous avons la perspective d'initier ce type de collaboration dans le cadre de PREVALUNG ETOILE sous la forme d'un CEI qui sera proposé à l'école CENTRALE-SUPELEC à l'automne 2021 ou 2022 sous réserve de financement supplémentaire de l'ordre de 13 000€ HT. Cette démarche permettrait de recruter des étudiants en stage de fin d'étude puis en thèse de science de l'ingénieur.

Associations de patients et de lutte contre le cancer

Notre initiative inclut une sollicitation des associations de patients et de lutte contre le cancer du poumon dans le développement des contenus de connaissances et de l'application numérique dédiée au dépistage des cancers du poumon avec les partenaires privés (Wefight). Une première collaboration sera initiée avec l'association « Mon réseau cancer du poumon » qui collabore déjà avec WEFIGHT, partenaire PREVALUNG ETOILE. L'implication ultérieure avec les grandes associations de lutte contre le cancer sera envisagée dans le cadre de la conception du projet multicentrique.

Faculté des Sciences médicales et paramédicale – Aix-Marseille Université

Le développement de parcours de soins et d'outils dédiés à la prévention et au dépistage des cancers du poumon au sein de l'APHM pourra être valorisé comme terrain d'enseignement clinique et de stage de recherche mis à disposition des cursus de Sciences infirmières (Diplôme d'Etat en Pratiques infirmières Avancées et parcours complexes de soin).

Partenaires industriels stratégiques et perspectives de collaboration

PREVALUNG ETOILE permet d'amorcer une collaboration avec deux partenaires privés robustes, **Medtronic** et **Astra-Zeneca**, fortement impliqués dans les domaines de la prise en charge des cancers du poumon de stade localisés et désireux de promouvoir le dépistage des cancers du poumon. Cette mutualisation d'intérêts, nous permet en tant que centre académique de partager et de faire valoir les modalités pratiques que nous envisageons pour le développement du dépistage des cancers du poumon. Par ailleurs, par leurs partenariats existants et leurs activités nationales et internationales, ces partenaires privés sont vecteurs de communication au sein de la société des professionnels et en général. Dans ce projet, ils ont été sollicités en tant que partenaires et mettront à disposition des outils de communication envers les patients et des outils technologiques contribuant à améliorer la faisabilité et le rayonnement du projet. Ils participent également au financement direct de l'acquisition et de l'interprétation des scanners, pierre angulaire du parcours de soin de dépistage. A plus long terme, ces partenaires pourraient être impliqués dans la formation de consortium public-privés tels que requis dans la conception de RHU. Le double partenariat avec Medtronic et Astra Zeneca offre une complémentarité de moyens et de développement stratégique. Sur le plan des moyens, Medtronic participera à la communication externe du projet de notre vision académique ; Astra Zeneca participera à la mise à disposition d'outils moderne de dépistage (double lecture des scanners par un logiciel d'intelligence artificielle). Sur le plan de la stratégie de développement du projet au sein de futurs appels à projet, Medtronic s'est déjà positionné pour aider au développement d'un article 51 ; Astra Zeneca pourra être impliqué dans la création de consortium public-privés tels que requis dans la conception des RHU si l'objet implique l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques biologiques.

La start-up **WEFIGHT** est connue pour son application d'interaction numérique VIK dédiée aux patients atteints de maladies chroniques avec une valence dédiée à la recherche sous la forme de recueil de données au quotidien (VIK PROM). Le partenariat avec WEFIGHT offre l'opportunité de la création et de la large diffusion d'un contenu d'information relatif au dépistage des cancers du poumon. Cette communication au sujet des méthodes augmentant le taux de guérison des cancers du poumon via WIK sera de nature à augmenter l'adhésion du public au dépistage. Ces contenus d'information seront créés en lien avec **les associations de patients** tels que **Mon réseau cancer** qui collabore déjà avec

WEFIGHT. Aussi, WEFIGHT pourrait être un partenaire de plus long terme dans le développement d'interfaces professionnelles et/ou destinées aux patients et/ou aux professionnels de santé permettant de visualiser le graphe probabiliste d'un patient en fonction des données de son phénotypage (avatar), ainsi que de simuler ou observer les effets de différents types d'interventions sur le devenir des patients. Ce vecteur d'information et d'interaction serait de nature à réduire les écarts entre les représentations et les connaissances établis et offrirait un moyen d'améliorer le caractère éclairé des décisions des patients. Ce type d'application impliquant la modélisation mathématique et l'interface utilisateur pourrait être valorisé sous forme de brevet mais nécessite une phase de maturation et de validation du modèle mathématique (étude multicentrique) et un développement de l'outil d'interface. Ces étapes de développement pourraient être des objectifs distincts dans le cadre d'un PHRC et d'une recherche industrielle ou regroupées dans le cadre d'un objectif de RHU.

3.5. Présentation du(es) partenaire(s) issu(s) du monde socio-économique et culturel

Présenter brièvement le(s) partenaire(s), les acteurs impliqués, leur rôle.

MEDTRONIC

Créée en 1972, Medtronic en France compte environ 1 500 collaborateurs répartis sur plusieurs sites. Siège social et bureaux commerciaux : Depuis le 1er décembre 2020, le siège de Medtronic France a été transféré au 9 boulevard Romain Rolland, dans le 14^{ème} arrondissement de Paris.

Notre mission : Contribuer au bien-être de l'homme en appliquant les principes de l'ingénierie biomédicale à la recherche, à la conception, à la fabrication et à la distribution de matériels ou d'appareillages qui soulagent la douleur, rétablissent la santé et prolongent la vie.

Orienter notre croissance vers les secteurs de l'ingénierie biomédicale dans lesquels nous possédons une expertise incontestée ; rassembler les personnes et créer des conditions qui favorisent le développement de ces secteurs ; assurer la formation et l'assimilation des connaissances dans ces domaines. Nous engager uniquement dans des secteurs où notre apport sera unique et significatif.

Partenaires : Medtronic a différents partenariats en communication dont INTERACTION Healthcare.

Rôle : Medtronic financera à hauteur de 10 000^e les scanners de dépistage et aidera à la construction d'outils de communication aux patients et aux professionnels sur le thème du dépistage précoce des cancers du poumon et du projet en cours.

Medtronic aidera par son support, à la communication sur les sujets du dépistage précoce et notamment par la mise en place d'une émission WEB TV ayant pour thème l'organisation du dépistage précoce du cancer du poumon, cette web tv sera à destination des professionnels de santé (coût estimatif « web Tv » 30 000^e ; correspondant à la location du studio d'enregistrement, journaliste, etc...).

ASTRA ZENECA

Description : AstraZeneca est un groupe biopharmaceutique international guidé par la science, axé sur la recherche, le développement, la production et la commercialisation de médicaments de prescription.

AstraZeneca est engagé depuis de nombreuses années dans le traitement du cancer du poumon, et dispose d'un portefeuille étoffé de molécules commercialisées ou en phase avancée de développement, reposant sur différents modes d'action, pour le traitement de différentes formes de cancer du poumon, couvrant différentes histologies, lignes de traitement et plusieurs stades de la maladie, notamment précoce.

AstraZeneca soutient de nombreux projets de dépistage du cancer du poumon, et notamment sur le territoire français.

Partenaires : Aidence, société spécialisée dans le développement et la commercialisation d'outils d'intelligence artificielle dédiés à la cancérologie pulmonaire.

Rôle : financement des scanners thoraciques de dépistage (10KE) + double lecture TDM par la solution Veye de Aidence.

WEFIGHT

Description : Wefight est une société fondée en 2017 qui propose une solution "beyond-the-drug" pour les patients et les proches qui sont affectés par les pathologies chroniques ou cancers. Wefight est une start-up spécialisée dans les solutions d'engagement et de support des patients dont le système utilise une intelligence artificielle.

Le produit principal de Wefight se nomme Vik. C'est une application qui aide les personnes touchées par un cancer ou une maladie chronique en apportant un premier niveau de réponse à des questions récurrentes. Les thématiques abordées ne se limitent pas à des questions médicales mais incluent un vaste scope de réponses telles que des contenus sur le dépistage, la prévention, le parcours de soins. Au-delà du jeu de questions réponses, c'est un outil de suivi global qui propose des fonctionnalités diverses comme un rappel de traitement, un rappel de rendez-vous, la lecture de témoignages ou encore le carnet de suivi des crises. Un autre outil Vik PROM, est lui spécialisé dans la gestion de questionnaires et de suivi de patients pour accompagner la réalisation d'études cliniques.

La pneumologie est au cœur de l'activité de Wefight car Vik asthme est le premier Vik à atteindre les 60K utilisateurs et à s'exporter à l'international dans plus de 5 pays différents suivi par Vik Poumon et prochainement Vik BPCO.

A l'heure actuelle, Wefight diversifie ses produits et lance le versant médecin de l'application : MedVik. Cette interface à destination des médecins permet à distance aux patients de recevoir un suivi personnalisé. L'interface MedVik propose notamment de partager des contenus d'éducation thérapeutiques avec des envois automatisés intégrant des questionnaires de suivi et un système de suivi des réponses. L'objectif est d'assurer une continuité de la visibilité des médecins sur les patients hors épisodes de soins.

Principaux clients

Les principaux clients de Wefight sont aujourd'hui les laboratoires pharmaceutiques. Wefight vend aux laboratoires pharmaceutiques des licences leur permettant de communiquer en exclusivité sur leur soutien à Wefight pour le développement de versions de Vik. Cette licence porte sur:

- Le développement d'une nouvelle version de Vik (exemple: une version de Vik dans le cancer du poumon).
- Le développement de nouveaux contenus dans un même Vik. Par exemple, les laboratoires Pfizer et Lilly ont financé la création de contenus sur le cancer du sein métastatique dans Vik Sein ainsi que la promotion de ce partenariat.

Partenaires : Wefight travaille en partenariat avec des établissements de santé dans le but de favoriser les partenariats publics privés. Par exemple : Service de pneumologie du CHU de Montpellier en vue de développer un MedVik Asthme dans le cadre de la réponse à un appel à projet de la région Occitanie READYNOV, ou encore avec l'APHP pour son outil Vik PROM , pour collecter de la donnée PRO (Patient Reported Outcomes) dans le cadre de l'étude Nicovid.

Wefight travaille également en partenariat avec des associations de patients qui permettent d'être au plus proche des besoins de la pathologie. Par exemple, l'association IMAGYN, ou encore **l'association Patient en réseau – Mon réseau cancer du poumon a accompagné développement de Vik Poumon.**

Rôle : Wefight apportera des moyens consistant au développement d'un contenu d'information numérique sur l'application déjà existante Vik relatif au parcours de soins de dépistage des cancers du poumon à destiné des patients et à la mise en application du recueil des questionnaires de qualité de vie et d'anxiété via l'application Vik déjà existante.

Aussi, la création d'une fonctionnalité de rappel personnalisé du parcours de soin (rappels automatiques des rendez-vous) via l'application est envisagée. Ce partenariat sera également l'occasion de concevoir des projets communs relatifs à la construction d'une interface numérique permettant d'utiliser la modélisation mathématique du risque de cancer du poumon en clinique et en recherche clinique.

3.6. Positionnement du projet dans la stratégie de développement du(es) partenaire(s) issu(s) du monde socio-économique et culturel

Préciser comment la proposition s'inscrit dans la stratégie du partenaire et au regard de ses grands objectifs de développement, et quels sont les attendus de la collaboration.

Medtronic

Pour Medtronic, PREVALUNG ETOILE est en ligne avec ses objectifs d'orienter sa croissance vers les secteurs de l'ingénierie biomédicale dans lesquels nous possédons une expertise incontestée ; rassembler les personnes et créer des conditions qui favorisent le développement de ces secteurs ; assurer la formation et l'assimilation des connaissances dans ces domaines. Ici, le soutien à la création d'un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon permet de développer l'activité des patients pris en charge pour un cancer du poumon de stade localisé. Le standard de la prise en charge des cancers du poumon localisé étant la chirurgie minimalement invasive, dont les moyens utilisés sont notre cœur de métier, le soutien aux projets de dépistage permet de renforcer notre activité tout en promouvant une démarche de santé publique positive.

Notre soutien au projet PREVALUNG ETOILE est en ligne avec notre volonté d'engagement uniquement dans des secteurs où notre apport sera unique et significatif.

Cette collaboration sera l'opportunité de développer des moyens de communications relatifs au dépistage des cancers du poumon et à la prise en charge des cancers du poumon de stade localisé et ainsi de normaliser les approches à visée curative de cette maladie trop souvent considérée comme incurable.

Astra Zeneca

Pour Astra Zeneca, le soutien au projet PREVALUNG ETOILE fait partie de son soutien global aux initiatives relatives au dépistage des cancers du poumon en France initié depuis plusieurs années. Nous estimons que le projet PREVALUNG ETOILE est de nature à favoriser la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques dont le développement des thérapies en regard est notre cœur de métier. Nous soutenons à l'initiation d'un nouveau parcours de soin est une étape nécessaire au développement de futures collaborations dans le cadre de projets de recherche plus ambitieux.

Wefight

Jusqu'à présent, Wefight s'est fait connaître auprès des laboratoires pharmaceutiques ainsi que de son public cœur de cible en B2C: des patients utilisateurs.

Wefight aimerait à long terme gagner en visibilité auprès de différents acteurs de la santé. L'objectif est de gagner en visibilité auprès des établissements publics de santé, en proposant des solutions adaptées aux besoins spécifiques de la prise en charge des pathologies.

Cette phase va de pair avec une «médicalisation» de Vik toujours plus importante. En effet, Vik va passer d'une simple phase d'information des patients (Phase 1) à une phase d'interprétation et de recommandations (Phase 3) pour décharger les équipes soignantes. Wefight proposera un mode de rémunération et de financement de cette nouvelle solution, en accord avec les nouvelles guidelines proposées dans l'article de la loi 51 de la PLFSS.

4. Mise en œuvre

4.1. Description du consortium :

Décrire brièvement les motivations de l'ensemble des acteurs pour s'engager dans le projet, leur complémentarité au regard des apports respectifs.

David Boulate est le coordonnateur du projet, sa vocation de chirurgien thoracique à orientation académique lui permet de déterminer le meilleur positionnement de ce protocole de recherche clinique en vue de limiter la mortalité liée cancer du poumon. Par son métier de chirurgien thoracique et son activité de chirurgie minimalement invasive, il dispose des compétences permettant de prendre en charge dans une optique curative les patients avec un cancer du poumon de stade précoce. Sa motivation à développer le dépistage des cancers du poumon est née du constat que seulement 15% des patients avec un cancer du poumon peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical à visée curative et que le dépistage est un des moyens prouvés d'augmenter le taux de diagnostic de stade précoce autour de 70%. Cependant, la simple mise en place du dépistage du cancer du poumon tel qu'effectué aux Etats-Unis n'est pas suffisante et l'expérience Nord-Américaine prouve qu'un processus d'évaluation et d'amélioration du dépistage est nécessaire du fait de la difficulté observée d'inclure des patients dans les parcours de soin de dépistage. Ainsi, David Boulate envisage de développer, par le moyen de la recherche clinique, les outils nécessaires au succès du dépistage des cancers du poumon en France, c'est-à-dire des outils utilisables en pratique clinique qui permettent de réduire les contraintes liées au dépistage pour les patients, de réduire les examens futiles et ainsi les irradiations et les coûts inutiles et enfin d'améliorer la santé des patients dans ses composantes physiques, sociales et mentales par la réduction du tabagisme et de la mortalité liée au cancer du poumon. Le développement d'une communication au grand public et aux professionnels de santé au sujet des solutions existantes de nature à réduire la mortalité liée au cancer du poumon est intrinsèquement lié à ce projet. La clé de voûte de ce projet ambitieux est de construire un outil qui permette de stratifier le risque de cancer du poumon incident utilisant des facteurs non-modifiables et modifiables afin d'individualiser le parcours de soin des patients. Pour les patients à plus faible risque, une réduction des examens de dépistage futiles sera envisagée, limitant les risques liés à l'irradiation et les coûts. Pour les patients à haut risque, un dépistage plus rapproché sera proposé et des interventions visant à réduire le risque de cancer du poumon seront envisagées sur la base de la modulation des facteurs de risque modifiables inclus dans le modèle prédictif. Ces facteurs modifiables sont de nature biologique (inflammation, immunité, microbiote) ou comportementale (tabagisme actif, sédentarité, nutrition inappropriée). Enfin, les patients dont un diagnostic de cancer du poumon sera réalisé dans le cadre du dépistage pourront bénéficier d'une prise en charge curative dans environ 70% des cas.

En conséquence, il est nécessaire de décliner ce projet en plusieurs étapes et d'inclure progressivement les acteurs qui permettront d'identifier les facteurs de risque biologiques modifiables, de construire les modèles prédictifs, puis de modifier les facteurs de risque. La structuration de parcours de soins de dépistage adossés à des capacités de phénotypage biologique est une étape nécessaire à l'identification des cibles biologiques et à la constitution des modèles prédictifs.

La motivation du **CIC et de l'APHM** vient du caractère structurant pour la recherche clinique et pour le pôle thorax du développement d'un parcours de dépistage du cancer du poumon. Ce projet revêt un aspect transversal à travers les spécialités médico-chirurgicales et un aspect multi professionnel à travers différents corps de métiers médicaux et paramédicaux requis pour le projet. Cette conjugaison des compétences au cœur du projet PREVALUNG ETOILE est une mission portée par le CIC et l'APHM.

La motivation du **Pr Zitvogel** vient de son expertise et de sa capacité à identifier les meilleurs cibles biologiques modifiables qui seront utilisées pour la modélisation individuelle du risque de cancer du poumon et modulées en vue de la réduction du risque de cancer du poumon incident parmi les patients à plus haut risque.

La motivation du **Pr Barbolosi et du Dr Benzekry** vient de leur capacité à modéliser le risque de cancer du poumon incident à partir des données cliniques, d'imagerie et de biologie des patients inclus dans un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon. Leur expertise en mathématique appliquée aux problématiques de cancérologie permettra de développer les outils nécessaires à la réalisation du projet. Au sein du nouveau laboratoire COMPO labélisé INSERM-INRIA, ce projet tendra à se développer en lien avec les meilleurs intervenants du monde des mathématiques, de la médecine et de la biologie.

La motivation du **Pr Nicolas Simon** vient de son expertise en addictologie et de son expérience dans la prise en charge de patients tabagiques. La structuration du dépistage des cancers du poumon est l'occasion de proposer et d'initier des sevrages tabagiques chez des fumeurs. Elle est également l'opportunité de délivrer des informations sur le tabac et les modalités d'arrêt. Beaucoup d'échecs de sevrage sont liés à des traitements inadaptés (substituts nicotiques sous-dosés) en raison de pensées erronées sur la toxicité des substituts nicotiques.

La motivation de **Medtronic** vient de son activité commerciale liée à la prise en charge des cancers du poumon de stade précoce par la vente de matériel nécessaire à la chirurgie minimalement invasive des cancers du poumon de stade précoce. Medtronic est un partenaire industriel impliqué dans la prise en charge diagnostique et curative chirurgicale des cancers du poumon de stade précoce. Leur raison d'être est le bien être humain (<https://www.medtronic.com/ca-fr/a-propos-medtronic/mission.html>). En pratique, par son réseau de collaboration avec les équipes d'oncologie thoracique médico-chirurgicales, Medtronic représente un rouage important de la diffusion du concept de PREVALUNG ETOILE et un atout pour sa diffusion ultérieure.

La motivation d'**Astra Zeneca** vient de son activité de développement de solutions thérapeutiques médicamenteuses pour les patients avec des cancers du poumon et par l'anticipation d'interventions médicamenteuses des cancers du poumon ultra précoce visant à réduire l'incidence des cancers du poumon de stades précoces et plus avancés. Par ailleurs, Astra Zeneca est fortement impliqué et est un acteur moteur dans le développement du dépistage des cancers du poumon et se positionne dans le développement du concept d'interception des cancers.

La motivation de **Wefight** vient de son activité de développement de solutions digitales innovantes à destination des patients atteints de cancer et pathologies chroniques incluant le cancer du poumon. Wefight est très présent auprès des patients avec ses outils et travaille quotidiennement en partenariat avec de nombreuses associations. Wefight est très présent dans la sphère pneumologie avec plusieurs outils sur cette aire thérapeutique, et propose des solutions innovantes de suivi notamment sur le partage d'éducation thérapeutique.

4.2. Plan d'actions :

Présenter les activités en termes d'objectifs, de tâches, de livrables, et de critères de réussite permettant d'évaluer les résultats en fin de projet. Préciser les risques/verrous et les solutions de repli envisagées.

Le plan d'actions est divisé en 3 objectifs 1) mise en forme du consortium ; 2) préparation et mise en œuvre du parcours de soin de dépistage des cancers du poumon dans le cadre d'un protocole de recherche clinique et précision des analyses statistiques ; 3) valorisation.

Objectif 1 du plan d'actions : Validation du consortium et planification :

Ce projet sera mis en œuvre après la finalisation d'un consortium entre l'APHM – AMU et les différents partenaires académiques (Unité INSERM-INRIA COMPO (CRCM-AMU), Unité INSERM U1015 (Gustave Roussy – Paris Saclay), Hôpital Marie Lannelongue – Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph) et avec les partenaires privés (Medtronic, Astra Zeneca et Wefight). Ce consortium comprend des acteurs avec des intérêts communs (réduire la mortalité liée au cancer du poumon par des interventions précoces) et associe des moyens complémentaires générateurs de synergies.

Un contrat de collaboration entre APHM et l'Unité INSERM U1015 devra également être signé avant le début des inclusions afin de cadrer l'utilisation des échantillons biologiques issues des prélèvements sanguins et de fèces avant le début des inclusions.

-tâche 1.1 : rédaction et signature du consortium et des contrats entre les partenaires

-tâche 1.2 : définition du calendrier de suivi des objectifs et leur communication aux différents acteurs.

Livable : signatures du consortium et des contrats de partenariats

Objectif 2 du plan d'actions : Préparation et mise en œuvre du parcours de soin de dépistage des cancers du poumon dans le cadre d'un protocole de recherche clinique et analyses statistiques:

Cet objectif inclut les tâches méthodologiques, réglementaires et organisationnelles nécessaires à l'investigation clinique incluant les moyens humains et matériels. Il s'agit de l'étape clé du projet qui conditionne la qualité de sa conduction et des résultats.

- tâche 2.1 : aspects méthodologiques et réglementaires :

- tâche 2.1.1. Protocole de recherche et obtention de l'autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP) :

Le parcours de soin de dépistage (**Figure 6**) sera mis en place dans le cadre d'un protocole de recherche clinique dont les interventions seront la réalisation d'un parcours de soin de dépistage des

cancers du poumon et la réalisation d'un phénotypage clinique, radiologique et biologique ; et dont l'objectif principal sera l'évaluation longitudinale de la complétude du phénotypage par quartile de patients ayant réalisé leur parcours de soin correspondant au livrable 1 (cf. chapitre 3.2); les objectifs secondaires ont été listés correspondent aux livrables 2 à 14 (cf. chapitre 3.2).

Finalisation du protocole scientifique avec les méthodologistes de l'APHM (Dr Noémie Rességuier).

Le protocole de recherche sera déposé au CPP par le promoteur (AP HM). Il s'agira d'une recherche impliquant la personne humaine à risques et contraintes minimales (RIPH 2).

Hypothèse: 60% de complétude du phénotypage clinique, radiologique et biologique au 1^{er} quartile et 80% de complétude de phénotypage au 4^{ème} quartile.

Matériel et méthodes de l'étude de recherche clinique

Type d'étude: Cohorte prospective descriptive monocentrique

Nombre de patients à inclure: 160

Ce nombre de patients permettra de mettre en place le parcours de soins de dépistage des cancers du poumon et de phénotypage avec un débit de patients de 2 patients par jour ouvré au cours de 4 mois d'inclusion, cela représente le débit d'inclusion que nous souhaitons développer de manière multicentrique car il est réalisable à moyens de soins courants constants. De plus, ce nombre de patients permettra de réaliser une démarche d'amélioration de la qualité du taux de phénotypage complet après chaque quartile (tous les 40 patients) en vue d'obtenir un taux de phénotypage maximal au 4^{ème} quartile qui servira de référence pour calculer le nombre de patients à inclure dans l'étude multicentrique ultérieure. Ce flux d'inclusion est celui observé dans l'étude PREVALUNG dans laquelle le taux de phénotypage complet observé était de 62% sur les 129 patients évalués à ce jour.

Sous l'hypothèse d'un taux de phénotype complet de 60% pour le 1^o quartile des patients inclus (soit N=40), la précision (largeur de l'intervalle de confiance à 95%) qui pourrait être obtenue pour ce taux est de 31,8%, soit un intervalle de confiance attendu de [43,3% ; 75,1%].

Sous l'hypothèse d'un taux de phénotype complet de 80% pour le 4^o quartile des patients inclus (soit N=40), la précision (largeur de l'intervalle de confiance à 95%) qui pourrait être obtenue pour ce taux est de 31,8%, soit un intervalle de confiance attendu de [64,4% ; 90,9%]^{24, 25}.

Durée totale de l'étude: 12 mois

Durée des inclusions: 4 mois

Durée de suivi minimale par patient après le scanner: 5 mois

Interventions: Inclusion dans un parcours de soin de dépistage de cancer du poumon, proposition de consultation d'addictologie/ tabacologie pour les fumeurs actifs, programmation d'un scanner thoracique de dépistage de faible irradiation dans les 3 mois suivant l'inclusion le même jour que le prélèvement sanguin et que le recueil des fèces (visite d'inclusion et de planification = V0). Les inclusions seront menées par les chirurgiens thoraciques et les pneumologues de l'Hôpital Nord, les scanners seront interprétés par les radiologues et par un logiciel d'intelligence artificielle (double lecture). Les patients avec un dépistage positif seront pris en charge, s'ils le désirent, dans le cadre du

soin courant au sein de l'équipe d'oncologie thoracique médico-chirurgicale de l'Hôpital-Nord conformément aux recommandations Européennes. Le taux de complétude du phénotypage clinique, radiologique et des prélèvements biologiques sera évalué tous les 40 patient phénotypés et des mesures correctrices visant à améliorer le taux de phénotypage seront mises en place. Le jour du scanner et des prélèvements biologiques représentent la visite V1. L'appel téléphonique à 5 mois de V1 représente V2. Un outil d'information numérique individualisé relatif au dépistage des cancers du poumon sera mis à disposition des patients via l'application VIK. Cette application permettra également de recueillir les questionnaires relatifs à la qualité de vie liée à la santé et à l'anxiété.

Population source: patients pris en charge à l'Hôpital Nord de Marseille pour au moins une pathologie liée au tabagisme (athérome, bronchite chronique, cancer non évolutif > 5 ans) ou avec des critères d'éligibilité au dépistage des cancers du poumon (critères d'inclusion dans les études NLST ou NELSON ou recommandations Américaines).

Critères d'inclusion :

- Age 45- 75 ans

et

- Suivi médical pour une pathologie liée au tabagisme :

- athérome

- bronchopneumopathie chronique obstructive / emphysème

- antécédent de cancer non évolutif > 5 ans parmi : cancer ORL, poumon, sein, col de l'utérus, voie excréto-urinaire, vessie, œsophage, estomac, pancréas, foie, rein, leucémie myéloïde chronique, col de l'utérus

et

- tabagisme quotidien d'au moins 10 ans précédant la maladie

Ou

Critère d'inclusion dans NLST :

- Age 55 – 74 ans

- Tabagisme cumulé ≥ 30 paquets-années

- actif ou sevré depuis moins de 15 ans

Ou

Critère d'inclusion dans NELSON :

- Age 50-75 ans

- Tabagisme :

- > 15 cigarettes /J pendant plus de 25 ans

ou

- > 10 cigarettes /J pendant plus de 30 ans

- tabagisme actif ou sevrage < 10 ans

Ou

Nouvelles recommandations Américaines :

- Age 50 – 80 ans

- Tabagisme ≥ 20 PA

- Actif ou sevré < 15 ans

Critères de non-inclusion:

- antécédent de cancer < 5 ans (sauf carcinome in situ du col utérin, carcinome basocellulaire de la peau et cancer de la prostate avec PSA indosable)
- symptôme de cancer du poumon (amaigrissement involontaire > 7 kg en 1 an, hémoptysie)
- antécédent connu de nodule pulmonaire faisant l'objet d'un suivi spécialisé
- antécédent de fibrose pulmonaire ou d'hypertension pulmonaire
- patient sous tutelle ou curatelle
- infection parenchymateuse pulmonaire active
- insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère (dyspnée de repos)
- patient non affilié à la sécurité sociale (bénéficiant ou ayant droit)
- Performance status (OMS) 2, 3 ou 4
- Femmes enceintes ou allaitantes

La méthodologie de PREVALUNG mise en place à l'hôpital Marie Lannelongue sera adaptée à l'environnement de l'Hôpital Nord et de l'APHM. Les acteurs de l'APHM seront mis en relation avec leurs homologues de Marie Lannelongue afin d'optimiser la mise en œuvre du protocole. Plusieurs échanges ont déjà eu lieu entre différents homologues lors de la conception de PREVALUNG ETOILE au niveau des acteurs du CIC et des radiologues.

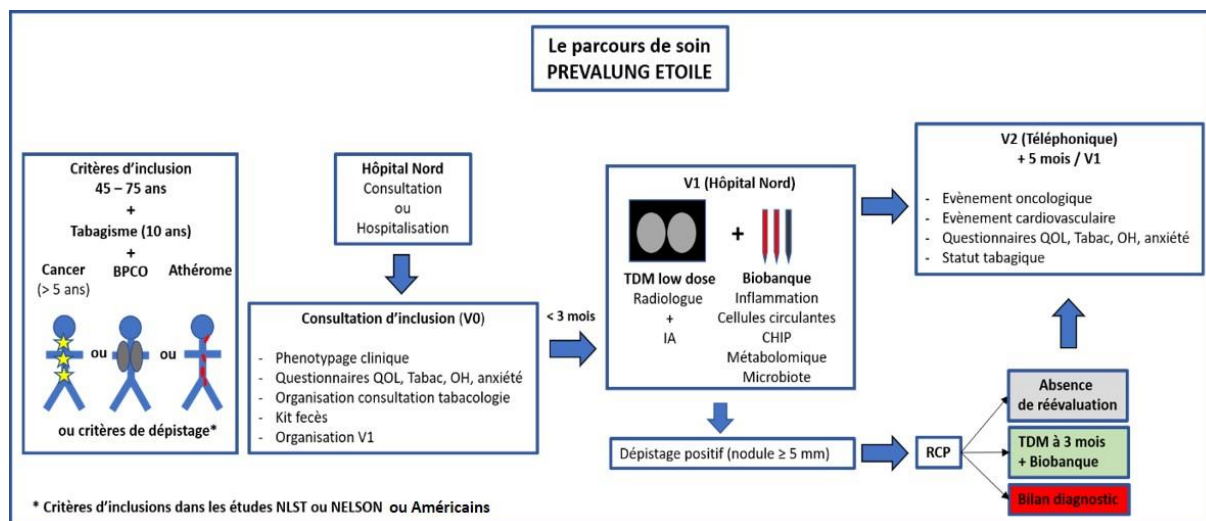


Figure 6: parcours de soin de dépistage des cancers du poumon et de phénotypage clinico-radio-biologique de PREVALUNG ETOILE à l'Hôpital Nord de Marseille. QOL : Quality Of Life ; OH : alcool ; TDM low dose: scanner pulmonaire de faible irradiation ; IA : intelligence artificielle ; CHIP : Clonal hematopoiesis of Indeterminate Potential ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

Analyses statistiques :

Les grands principes de l'analyse sont rapportés ci-dessous. Cependant, un protocole d'analyse plus détaillé sera rédigé et soumis à validation (investigateur coordonnateur, investigateurs associés, responsable de l'analyse, biostatisticien). L'analyse sera conduite en conformité aux Bonnes Pratiques épidémiologique, et le rapport final sera rédigé selon les recommandations STROBE.

Après gel de la base, les données consolidées seront traitées par le statisticien. L'analyse des données sera réalisée à l'aide du logiciel R version 3.4.1 sous Windows, par le statisticien du service d'épidémiologie et d'économie de la santé, Assistance-Publique – Hôpitaux de Marseille (responsable Pr P. Auquier). Tous les tests seront réalisés en situation bilatérale. Le seuil de 0.05 sera retenu pour définir la significativité.

Description de la population

Dans un premier temps, une analyse descriptive portant sur la population sera réalisée. Les variables qualitatives seront présentées sous forme d'effectifs et de proportions, les variables quantitatives seront présentées sous forme de moyennes, écarts-types, 25° percentiles, médianes, 75° percentiles. Pour chaque variable, la proportion de données manquantes sera précisée. La normalité des données quantitatives sera évaluée à l'aide d'histogrammes de fréquence et de tests de Shapiro ; des transformations mathématiques simples pourront être utilisées afin de normaliser les données.

Des analyses descriptives en sous-groupes seront également réalisées (en fonction des quartiles d'inclusion).

Analyse de l'objectif principal

L'analyse de l'objectif principal consistera à décrire le taux de complétude du phénotypage, de façon globale, et en fonction des quartiles d'inclusion. Les effectifs et les proportions seront présentés, et les proportions seront associées à leur intervalle de confiance à 95% estimé selon la méthode exacte étant donné les effectifs attendus.

Analyse des objectifs secondaires

L'analyse des objectifs secondaires concernant l'évaluation épidémiologique des participants au parcours de soin sera une analyse descriptive. Les variables qualitatives seront présentées sous forme d'effectifs et de proportions assorties de leur intervalle de confiance à 95%, les variables quantitatives seront présentées sous forme de moyennes, écarts-types, 25° percentiles, médianes, 75° percentiles. Pour chaque variable, la proportion de données manquantes sera précisée.

L'analyse des objectifs secondaires concernant l'évaluation de l'efficacité, des bénéfiques et des risques du parcours de soins sera également une analyse descriptive. Les variables qualitatives seront présentées sous forme d'effectifs et de proportions assorties de leur intervalle de confiance à 95%, les variables quantitatives seront présentées sous forme de moyennes, écarts-types, 25° percentiles, médianes, 75° percentiles. Pour chaque variable, la proportion de données manquantes sera précisée.

L'analyse de l'objectif secondaire visant à établir un phénotypage biologique et explorer les liens avec la susceptibilité de développer un cancer du poumon sera une analyse comparative. La population analysée correspondra à un schéma de type cas-témoins appariés (1 cas pour 2 témoins). Le rôle étiologique possible (dans la présentation et/ou la survenue d'un cancer du poumon) des différents paramètres biologiques explorés sera évalué au moyen d'un modèle de régression logistique conditionnelle, permettant de tenir compte du caractère apparié des cas et de leurs témoins. Les résultats seront présentés sous forme d'odds ratios assortis de leur intervalle de confiance à 95%.

Livrable 2.1.1 : dépôt du projet de recherche au CPP et obtention de l'autorisation du CPP.

- **tâche 2.1.2 : construction du CRF électronique (eCRF):** l'eCRF reprendra la structure de l'eCRF de PREVALUNG (**annexe prevalung_CRF_v1_annotated**) et sera adapté à PREVALUNG ETOILE en modifiant les critères d'inclusion, le nombre de consultations de suivi et en intégrant les variables biologiques d'intérêt identifiées dans le cadre de PREVALUNG. L'eCRF sera modifié au fur et à mesure de l'évaluation des résultats afin de satisfaire à l'objectif principal. Certains aspects de la version existante de l'eCRF ayant servi à inclure les 500 patients de PREVALUNG seront simplifiés et certains seront enrichis. **Livrable** : Déploiement des accès à l'eCRF aux investigateurs (équipe d'inclusion, radiologues et analystes biologiques) lors de la visite de mise en place de l'étude.

- **tâche 2.1.3: Visite de mise en place au sein de l'Hôpital Nord et définition d'une date de lancement.**

- **tâche 2.1.4: déclaration et mise en conformité RGPD**

- **tâche 2.2 : Mis en œuvre du parcours de soin, recrutement et phénotypage clinique**

- **tâche 2.2.1 : définition des rôles et planning des investigateurs**

Il est actuellement établi que les chirurgiens thoraciques thésés du service du Pr Thomas et certains pneumologues du service du Pr Astoul participeront à l'investigation permettant une consultation d'inclusion à temps plein chaque matin et après-midi ; 10 investigateurs réaliseront en moyenne une demi-journée de consultation de recherche par semaine. Ce planning des consultations d'inclusion (V0) aboutit à la constitution d'une consultation temps plein à effectif constant pendant une durée de 4 mois. **Livrable** : planning des consultations d'inclusion.

- **tâche 2.2.2 : Recrutement, inclusion et phénotypage clinique des patients (V0) :**

Cette tâche quotidienne sera réalisée par les membres de l'équipe de chirurgie thoracique et des pneumologues de l'Hôpital Nord pendant les 4 premiers mois de l'étude. La consultation d'inclusion temps plein sera ouverte au centre d'investigation clinique (CIC) de l'Hôpital Nord. Le médecin investigateur aura pour mission de recruter les patients éligibles en se mettant en relation avec les médecins spécialistes de l'Hôpital Nord prenant en charge des patients avec des pathologies liées au tabagisme ou présentant les critères d'inclusion des études NELSON ou NLST ou correspondant aux recommandations Américaines. Ces patients seront adressés par les médecins correspondants en consultation d'inclusion pendant laquelle le médecin investigateur procédera à une vérification de l'éligibilité du patient et à une information orale et écrite relative au protocole. Enfin, les patients éligibles, éclairés et consentant seront inclus au décours de la même consultation et l'investigateur procédera au recueil des antécédents et des questionnaires qu'il saisira directement dans l'eCRF générant ainsi le **phénotypage clinique** (cf **page 17 de l'annexe prevalung_CRF_v1_annotated**). **Livrable** : inclusion de 2 patients par jour en moyenne pendant 4 mois soit un objectif minimum de 160 inclusions en 4 mois. Un bilan hebdomadaire et une correction du flux d'inclusion sera mise en place si nécessaire après chaque réévaluation hebdomadaire. Le livrable de cette tâche sera le diagramme de flux des inclusions prévu dans les objectifs secondaires du projet (**critère de jugement 2**). La complétude du phénotypage clinique (recueil par interrogatoire des facteurs de risque, expositions et antécédents dans l'eCRF à partir de l'interrogatoire) fait partie de l'**objectif principal du**

projet global de PREVALUNG ETOILE et sera utilisé pour la définition des états cliniques d'intérêts dans le modèle mathématique probabiliste.

- tâche 2.2.3 : Collecte des données (Patients Reported Outcomes) PRO via l'application Vik Prom

Les données des questionnaires SF-12 (qualité de vie liée à la santé), STAI-YA (anxiété état) et STAI-YB (anxiété trait) inclus dans l'eCRF seront recueillies directement par les participants sur une application smartphone « Vik PROM », développée par Wefight, Institut du Cerveau et de la Moelle (IHU ICM) et ce en conformité avec le RGPD. Les applications « Vik PROM » sont disponibles gratuitement sur le Google Play et sur l'App Store.

Les comptes des utilisateurs sont créés lors de la visite V0 et donnés aux sujets. Chaque compte est unique, avec un mot de passe généré aléatoirement qui respecte les bonnes pratiques. L'utilisateur est informé du consentement RGPD à la première connexion, ainsi que la validation des CGU. Les données collectées par l'application pendant l'utilisation sont les suivantes : historiques de conversation, réponse aux questionnaires et logs de connexions. Ces données PRO (Patient Reported Outcomes) sont stockées (et conservée pendant 1 an après l'étude) chez un hébergeur agréé pour les données de santé (Microsoft Azure : <https://www.bsigroup.com/en-GB/our-services/certification/certificate-and-client-directory/search-results/?searchkey=licence%3d701569%26company%3dmicrosoft&licencenumber=HDS%20701569>).

Les PRO seront collectés aux différentes visites impliquant les questionnaires mentionnés ci-dessus, et seront transmises au responsable de l'eCRF via un processus d'interopérabilité. **Livrable**: évaluation longitudinale des scores de qualité de vie liée à la santé et d'anxiété (**objectif 9**)

- tâche 2.2.4: Planification de la visite V1 et des consultations d'addictologie lors de la visite V0 :

C'est au décours de la visite d'inclusion V0 que sera organisée la visite V1 par la secrétaire du CIC. Cette tâche a pour objectif de limiter au maximum les contraintes liées à la réalisation du scanner de dépistage low dose et des prélèvements biologiques qui constituent la visite V1. Ainsi, la secrétaire organise, dans la mesure du possible, le scanner low dose et le prélèvement sanguin lors d'une prochaine venue du patient à l'Hôpital Nord dans un délai maximum de 3 mois. Le patient peut par ailleurs revenir par ses propres moyens s'il le souhaite dans le délai de 3 mois. Enfin, la visite V1 peut également être organisée au décours d'une consultation d'addictologie pour le cas des fumeurs actifs. La secrétaire organisera le scanner de dépistage en lien avec les secrétaires du service de radiologie qui auront des créneaux dédiés aux scanners de dépistage PREVALUNG ETOILE ; le prélèvement sanguin sera programmé le même jour au CIC sur une plage horaire rendant possible le prélèvement par l'infirmière et le technicité des échantillons sanguins par le TEC. C'est au décours de la visite V0 que la secrétaire remet au patient le kit de recueil des selles que le patient effectuera dans les 24 heures avant la visite V1. Ces kits de recueil de selles sont fournis par l'unité INSERM U1015 de Gustave Roussy.

Dans l'hypothèse où la date de venue du patient à l'hôpital Nord n'est pas encore connue, le patient devra recontacter la secrétaire du CIC au numéro unique PREVALUNG ETOILE inscrit au-devant

du livret d'information qui lui sera remis. La secrétaire du CIC aura la charge de répondre au numéro unique PREVALUNG ETOILE en vue de coordonner les parcours de soin.

Les consultations V1 seront organisées afin de pouvoir réaliser l'ensemble du phénotypage radiologique (TDM) et biologique (biobanque) le même jour. Un planning sera donc mis au point avant le début des inclusions afin de s'assurer de la faisabilité du TDM, du prélèvement sanguin par l'infirmière du CIC et du technicage du prélèvement sanguin dans l'heure suivant le prélèvement par le TEC. Les dates des V1 seront donc adaptées à la présence de l'infirmière et du TEC du CIC.

Enfin, un memo relatif à son parcours de soin de dépistage sera adressé au patient via l'application VIK.

Livrable : il s'agira de vérifier que les patients inclus ont bien une visite V1 de prévue. Une vérification de la file active des patients inclus sera réalisée de manière hebdomadaire par l'investigateur principal en lien avec la secrétaire du CIC.

- tâche 2.3 : Phénotypage biologique

- tâche 2.3.1 : Commande du matériel et prélèvements :

Cette tâche sera réalisée par le CIC Nord, une partie des consommables sera livré directement depuis l'Institut Gustave Roussy.

Le prélèvement sanguin (50 mL) sera réalisé de manière planifiée par l'infirmière du CIC et transmis au TEC afin de procéder à la mise en condition du prélèvement dans l'heure.

En cas d'hospitalisation du patient, le prélèvement sanguin pourra être réalisé par l'infirmière du service en charge du patient. Les tubes nécessaires au prélèvement seront acheminés dans le service d'hospitalisation par le TEC qui les récupérera pour les mettre en condition et les stocker dans l'heure après le prélèvement.

Les prélèvements biologiques visant à évaluer le profil inflammatoire et immunologique des patients seront planifiés au moins 3 semaines après tout épisode clinique susceptible d'induire une réaction inflammatoire (infection, chirurgie par exemple).

- 2.3.2 : Mise en condition des prélèvements biologiques et stockage (V1) :

Les prélèvements sanguins seront mis en condition par le TEC selon le même protocole que PREVALUNG. Le stockage à -80°C sera réalisé au CIC de l'Hôpital Nord puis transmis au CRB du CIC de la Conception par navette. Le TEC du CIC Nord sera formé par celui de l'Hôpital Marie Lannelongue par le moyen d'une visite en présentiel de préparation et lors des premières V1 afin de satisfaire à l'**objectif principal du projet**.

Les prélèvements de fèces seront remis au TEC du CIC qui les identifiera et les stockera à -80°C avant de les acheminer au CRB du CIC de la Conception par navette. Le TEC du CIC Nord sera formé par celui de l'Hôpital Marie Lannelongue par le moyen d'une visite en présentiel de préparation et lors des premières V1 afin de mettre en place ce protocole satisfaire à l'**objectif principal du projet**.

- 2.3.3. Transports et analyses des échantillons sanguins et de fèces

Les échantillons sanguins et de fèces seront transportés à l'unité INSERM U1015 de l'Institut Gustave Roussy en vue de leurs analyses.

L'analyse des échantillons biologiques sera réalisée au sein de l'Unité INSERM U1015 dans le cadre de la convention de collaboration entre l'APHM et ladite Unité INSERM qui aura été signée préalablement (cf. ci-dessus).

Livrable : ici, le livrable est une partie de l'**objectif principal du projet**. Le phénotypage biologique individuel sera également utilisé pour définir des états cliniques d'intérêts utilisés dans la modélisation mathématique (**livrable 15**). Une évaluation de la qualité des échantillons sera réalisée tous les 40 patients ayant réalisé leur V1 (pour chaque quartile) à l'issue de leur analyse. Une analyse quantitative intermédiaire sera réalisée tous les 40 patients phénotypés (V1) afin d'évaluer le nombre d'échantillons biologiques manquants à l'issue des V1 et éventuellement de mettre en place des mesures correctrices.

- tâche 2.4 : Phénotypage radiologique

- tâche 2.4.1: Installation du logiciel IA de double lecture des TDM

Le logiciel de reconnaissance automatique des nodules pulmonaire Veye (Aidence) sera installé en vue de son usage exclusif dans le cadre du protocole de recherche PREVALUNG ETOILE à l'Hôpital Nord. La conformité au RGPD du logiciel et son utilisation en accord avec la réglementation intérieure de l'APHM sera assurée avant son installation en lien avec la direction des services numériques de l'APHM et la société INCEPTO MEDICAL qui distribue cette solution en France dans des établissements de santé publiques et privés.

Ce processus possiblement lent sera envisagé de manière non bloquante à l'initiation du protocole et une simple lecture par le radiologue sera réalisée initialement. Les patients seront informés de la possibilité de diagnostics de rattrapage lors de la double lecture retardée par l'intelligence artificielle. **Livrable** : Accès à la double lecture automatique des TDM low dose du protocole via le PACS APMH et report des interprétations de l'IA dans l'eCRF par les radiologues investigateurs. Cette tâche rendra possible la réalisation d'un projet ancillaire (perspective) dédié aux questions relatives à l'apport de l'intelligence artificielle dans le dépistage des cancers du poumon. Une fusion des données de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE sera alors envisagée.

- tâche 2.4.2 : création du protocole d'acquisition de scanner thoracique low dose.

Le protocole d'acquisition est défini en conformité avec les recommandations Européennes actuelles en fonction du poids du patient en lien avec le Pr Chaumoitre et les radiophysiciens. Le protocole sera similaire à celui de PREVALUNG afin d'assurer une uniformité des analyses.

- tâche 2.4.3 : Acquisition et interprétation des scanner thoracique.

Le scanner thoracique de faible irradiation et sans injection de produit de contraste sera acquis selon le protocole PREVALUNG ETOILE pré établi à la date planifiée. Le protocole d'acquisition sera défini en fonction du poids du patient.

Les données relatives au scanner low dose, c'est-à-dire la date de réalisation, l'irradiation, l'interprétation, la définition positive ou non du dépistage, la description du ou des nodules pulmonaires seront rapportés dans l'eCRF par le radiologue lors d'une première lecture de manière aveugle par rapport aux résultats du logiciel d'IA. Puis le radiologue prendra connaissance des résultats du logiciel d'IA et rapportera les résultats de l'IA dans l'eCRF (cf **page 77 de l'annexe prevalung_CRF_v1_annotated**)

Les résultats de dépistage positif (radiologue ou IA) ou de dépistage négatif sont notifiés par l'envoi d'un email automatique à l'investigateur principal et à la secrétaire de RCP d'onco-pneumologie à partir de l'eCRF.

L'investigateur principal aura la charge d'inscrire les patients avec un dépistage positif en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les décisions de RCP seront prises collégalement et adossées aux algorithmes décisionnels issus des recommandations européennes qui auront été adaptées si nécessaire et validées par l'équipe multidisciplinaire.

Livrable : il s'agit également d'une des composantes de l'**objectif principal du projet**. Le report en quantité et en qualité des données scannographique dans l'eCRF sera évalué une fois tous les 40 patients (par quartile). Des mesures correctives seront apportées si nécessaire afin de tendre vers un taux remplissage de 100% par V1 pour le dernier quartile du projet.

Cette tâche permettra également de définir les états cliniques d'intérêt du modèle mathématique (**livrable 15**). Aussi, cette tâche permettra de satisfaire aux objectifs secondaires du projet visant à évaluer la qualité du parcours de soin de dépistage.

- tâche 2.5 : Annonce des résultats et suivi des patients.

- 2.5.1 : prise en charge des dépistages négatifs :

Un investigateur de l'équipe de chirurgie thoracique informe le patient du résultat négatif de leur scanner par la réalisation d'une consultation téléphonique. Au décours de cette consultation téléphonique, l'investigateur évalue le statut tabagique du patient et la survenue d'évènement de santé oncologie, cardiovasculaire ou autre.

Le dépistage des cancers du poumon n'étant pas recommandé en France, les patients avec un dépistage négatif n'auront pas de proposition de dépistage au-delà de l'étude, sauf dans le cadre d'un nouveau protocole de recherche clinique dont la présente étude est une préfiguration ou si les recommandations relatives au dépistage des cancers du poumon évoluent pendant l'étude.

Livrable 2.5.1: Inscription de l'information donnée au patient dans l'eCRF.

- 2.5.2 : prise en charge des dépistages positifs :

En cas de dépistage positif, une décision collégiale de prise en charge est proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie thoracique en accord avec les recommandations actuelles Européennes⁴ et françaises l'IFCT-SPLF-SIT²⁶ relatives à la prise en charge des nodules diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage de cancer du poumon. Les propositions possibles sont soit :
1) de définir le nodule comme typiquement bénin, classant le dépistage relatif à ce nodule comme

négatif sans nécessité de recours à une nouvelle évaluation (le scanner suivant pouvant être réalisé dans le cadre du prochain tour de dépistage); 2) de réaliser une évaluation du temps de doublement volumique du nodule avec la réalisation d'un scanner low-dose à 3-6 mois associé à une consultation dans le cadre des soins courants (ou téléconsultation) ; 3) de réaliser un bilan diagnostique d'emblée qui sera organisé dans le cadre des soins courants. La décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire est annoncée au patient dans le cadre d'une consultation téléphonique et l'organisation des évaluations supplémentaires est organisée par le médecin investigateur dans le cadre des soins courants. Il est proposé de manière systématique la réalisation d'un scanner thoracique low dose à un an pour les patients sans indication à la réalisation d'un bilan diagnostique.

Livrable : il s'agit de l'évaluation des objectifs secondaires relatifs à la mesure de la prévalence du cancer du poumon (**critère de jugement 3**), au nombre de faux positifs (**critère de jugement 11**) et au taux de cancers du poumon de stades précoces (**critère de jugement 7**).

- tâche 2.6 : Evaluation du taux de complétude du phénotypage tous les 40 patients

Il s'agit de quantifier le taux de patient avec un phénotypage clinique, radiologique et biologique complet tous les 40 patients ayant réalisé leur phénotypage. Le taux de phénotypage complet est défini par un phénotypage clinique complet et un phénotypage radiologique complet et l'obtention de tous les échantillons biologiques prévus prêt à être analysés (il a été décidé de ne pas quantifier les analyses biologiques car celles-ci pourront être réalisées ultérieurement). **Livrable** : **critère de jugement 1**.

- tâche 2.7 : Suivi par visite téléphonique V2 à 5 mois de V1

Il s'agit de relever les événements indésirables, oncologiques et cardiovasculaires ainsi que le statut tabagique et les questionnaires de qualité de vie (SF12 et STAI-YA et STAI-YB) et d'anxiété et de les reporter dans l'eCRF. **Livrable** : **critères de jugement 6, 8, 9, 12 et 13**.

Objectif 3 du plan d'actions : Valorisation et perspectives

- tâche 3.1 : Modélisation du risque de cancer du poumon prévalent

- tâche 3.1.1 : - Amorçage du model probabiliste

Cette étape sera amorcée en amont de l'acquisition des données des patients inclus et sera réalisée conjointement entre les équipes cliniques d'oncologie médico-chirurgicale et l'équipe des mathématiciens de l'Unité de recherche INSERM-INRIA COMPO.

L'objectif est de construire un graphe probabiliste de type chaînes de Markov (**Figure 7**). Les différents états de cette chaîne seront définis cliniquement afin de décrire le parcours type d'un patient depuis son entrée dans le parcours de soin de dépistage jusqu'au diagnostic de cancer du poumon (cf figure ci-dessous). Ces états seront définis en lien avec les cliniciens et les mathématiciens. Le passage entre chaque état sera caractérisé par une probabilité de transition (P_{ij} = probabilité de passer de l'état i à l'état j) qui sera calculée en fonction des données disponibles connues a priori ou observées (fréquence de chaque état. Une première estimation des P_{ij} sera obtenue à partir des données connues *a priori* (données de la littérature, de cohortes établies de dépistage par exemple, données de PREVALUNG concernant les patients avec des pathologies athéromateuses) puis seront

raffinées en fonction des nouvelles données obtenues au cours de l'analyse des données cliniques, radiologiques et biologiques de la cohorte.

Le but est de faire des simulations *in silico* du parcours d'un individu en fonction des données disponibles de son phénotype qui permettent de raffiner l'évaluation des P_{ij} à l'échelle d'un individu.

La seconde étape sera d'évaluer les co-variables (issues du phénotypage clinique, radiologique et biologique) permettant d'estimer les P_{ij} pour un individu donné et de pouvoir estimer ses probabilités de transitions individuelles et ainsi d'individualiser son parcours de santé sur la base de la probabilité des scénarios évalués. A terme, la modulation de co-variables modifiables, telles que celles en cours d'identification dans l'étude PREVALUNG, pourront permettre d'identifier de nouveaux facteurs de risque modifiables et potentiellement de réduire la probabilité de l'incidence d'un cancer du poumon.

**Graphe probabiliste type chaînes de Markov
appliqué à un premier tour de dépistage de cancer du poumon**

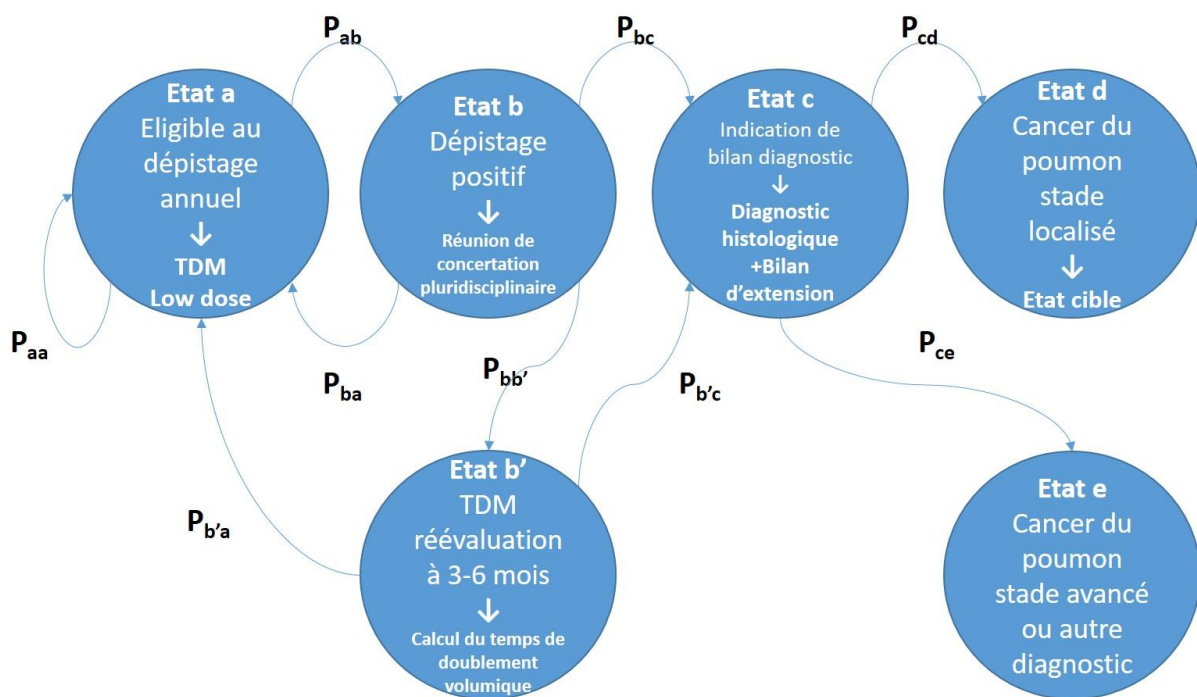


Figure 7 : Graphe probabiliste selon Markov. Ici, nous avons représenté des exemples d'états cliniques d'intérêt (a à e) au cours d'un premier tour de dépistage de cancers du poumon. La transition entre chaque état clinique (état i à état j) peut être caractérisée par une probabilité de transition (P_{ij}) qui sera calculée à partir des données connues ou observées issues des cohortes PREVALUNG ou PREVALUNG ETOILE.

Livrables :

Il s'agira d'une publication scientifique sous la forme d'un article original dans un journal à comité de lecture ainsi que la présentation des résultats en congrès internationaux.

Enfin, les données préliminaires seront utilisées dans le cadre de la réponse à un appel à projet national visant à développer et valider le modèle à partir de données acquises prospectivement dans une cohorte multicentrique de dépistage selon le modèle PREVALUNG ETOILE.

- tâche 3.2 : rédaction de la lettre d'intention à un appel à projet national

La rédaction d'une lettre d'intention à un appel à projet national de l'INCa sera menée en parallèle de la conduction du projet au deuxième semestre 2022. En lien avec la direction de recherche en santé et le laboratoire COMPO INSERM/INRIA, il s'agira dans un premier temps de dimensionner le nombre de cas à inclure ainsi que les modalités et la durée de suivi des patients en vue de construire les outils de stratification du risque de cancer du poumon incident intégrant des variables cliniques, radiologiques et biologiques pour certaines modifiables. Dès cette étape, nous amorcerons le recrutement de centres investigateurs capables de mettre en œuvre le parcours de soin de prévention, dépistage, phénotypage de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE en vue de la réalisation multicentrique du protocole sur plusieurs années. Cette phase de prospection sera menée en partie dans le cadre du groupe de travail dédié au dépistage du cancer du poumon de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire et en lien avec l'Intergroupe Francophone de cancérologie Thoracique.

- tâche 3.3 : inscription de la base de données au Health Data Hub (perspective)

L'inscription de la base de données au Health Data Hub permettra d'initier le processus de mise à disposition de la base de données. Cette étape peut représenter un intérêt stratégique. En effet, le déploiement ultérieur du parcours de soins et du recueil des données clinico-radio-biologiques multicentrique nécessitera une implication importante des centres investigateurs sous la forme de la création d'une consultation d'inclusion, d'un parcours de soin coordonné et d'une augmentation de l'activité clinique relative à la prise en charge des dépistages positifs. Ainsi, envisager que chaque centre gère sa base de données de manière indépendante et la mette en accès au catalogue du Health Data Hub en vue de constituer une cohorte nationale peut aider au succès de la construction d'une cohorte multicentrique de plusieurs milliers de patients. Ainsi, le Health Data Hub interviendrait comme facilitateur de la mise en place d'un projet national collaboratif visant à promouvoir le dépistage personnalisé du cancer du poumon. Dans ce projet, nous proposons d'évaluer la faisabilité de cette collaboration une fois que la base de données sera consolidée.

- tâche 3.4 : Protocoles de recherche ancillaires (perspective)

Des protocoles de recherche ancillaires sont envisagés à partir des données existantes qui seront générées à partir de PREVALUNG et de PREVALUNG ETOILE. En particulier, une étude permettant d'évaluer l'apport en sensibilité du logiciel d'intelligence artificielle de double lecture des scanner de dépistage pourra être mis en œuvre sous la direction des Pr Kathia Chaumoitre et Jean-Yves Gaubert dans le cadre d'encadrement de thèse d'exercice ou de master de recherche.

Limites et replis envisagés

- mise en place du parcours de soin de dépistage: la mise en place du parcours de soin implique la consultation d'inclusion, la programmation du scanner, d'une éventuelle consultation de tabacologie

et des prélèvements biologiques, puis l'évaluation des résultats du scanner, l'éventuelle discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire et l'annonce au patient. Les points clés liés aux objectifs du projet sont la qualité du remplissage de l'eCRF lors de l'inclusion, du scanner et la qualité des prélèvements biologiques et de leur mise en condition jusqu'au transport. Cette étude d'amorçage envisage d'emblée de limiter le risque de surcharge en nombre et d'éviter les goulots d'étranglement avec un objectif faible d'inclusion par jour (2 en moyenne) et de nombre d'inclusion au total. L'emphase du projet est portée sur la qualité des données acquises et l'objectif principal du projet global est d'obtenir 100% de qualité à l'issue de la première année de mise en place. Nous envisageons d'emblée un management de court terme afin de permettre de lever les obstacles organisationnels. Suite à l'expérience de PREVALUNG plusieurs obstacles peuvent être levés :

- la limite à l'inclusion des patients par refus de participation sera levée par la présentation courte de l'étude par le médecin en charge du patient (cardiologue, chirurgien vasculaire, addictologue...), ce qui facilite l'acceptabilité de l'étude par les potentiels participants lors de la consultation d'inclusion avec le pneumologue ou le chirurgien thoracique.

- Nous réduisons également le risque de refus de participation des patients incluables en réduisant les contraintes, c'est-à-dire en adossant le parcours de soin de dépistage à leur parcours de soin déjà existant au sein de l'hôpital et en ayant recours à la téléconsultation pour l'annonce des résultats tel que cela est pratiqué de manière courante depuis plusieurs mois en pratique clinique courante et dans PREVALUNG et après avoir proposé au patient l'alternative d'une consultation en présentiel.

- Un suivi hebdomadaire de la programmation des visites V1 (scanner et prélèvements biologiques) sera réalisé afin de s'assurer du suivi de chaque patient et d'éviter les perdus de vue. Dans PREVALUNG, nous avons observé 5% de perdus de vue avant la visite V1 parmi les 380 premiers patients inclus. Nous prendrons cela en compte lors de la justification du nombre de patients à inclure au CPP.

- La procédure de prélèvement sanguin et de mise en condition des tubes nécessite environ une heure par patient et le technicage des tubes (centrifugation, compte des cellules souches, annotation des tubes..) des tubes doit être réalisé dans l'heure (prélèvement du sérum pour analyse métabolomique). Cette procédure implique donc l'acquisition d'un savoir-faire et sa réalisation avec une contrainte de temps. C'est la raison pour laquelle nous envisageons une supervision initiale de cette phase de la V1 par la TEC de l'Hôpital Marie Lannelongue en charge du projet PREVALUNG afin d'obtenir une harmonisation des procédures et d'assurer un transfert des compétences. Cette étape sera réalisée en lien avec Marine Fidelle qui sera en charge de l'analyse des échantillons biologiques et qui collabore déjà avec l'équipe de PREVALUNG.

- la procédure d'analyse scannographique prévoit une double analyse, l'une par un radiologue investigateur, l'autre par un logiciel d'intelligence artificiel. Une limite prévisible est le délai de mise en place du logiciel d'intelligence artificiel du fait des contraintes réglementaires et organisationnelles. Nous amorçons donc cette mise en place en amont du projet et prévoyons d'emblée l'amorçage du projet avec une seule lecture radiologique. Une information sera donnée au patient sur la possibilité d'une seconde lecture au cours du projet.

4.3. Management du projet et du partenariat :

Décrire les aspects organisationnels du projet et les modalités de coordination, les principes d'organisation définis pour assurer le suivi et la mise en œuvre du projet.

Organisation

David BOULATE sera en charge de la coordination globale du projet. Plusieurs référents auront pour tâche de coordonner les différentes activités en silos :

- Référent de la promotion et de la contractualisation : Alexandra GIULIANI - APMH
- Référent des inclusions et du phénotypage clinique V0: Dr David BOULATE
- Référent coordination du parcours de soin jusqu'à V1 inclus, du biobanking et du transport des échantillons: CIC, Dr David BOULATE / Médecin référent du CIC coordination de l'équipe du CIC (prélèvement, mise en condition, conservation en envoi des échantillons).
- Référent radiologie : Pr Kathia CHAUMOITRE, Pr Jean-Yves GAUBERT, Dr Paul HABERT
- Référent parcours de soin des dépistages positifs et annonce dépistage négatif: Dr Alex FOURDRAIN chirurgien thoracique du service de chirurgie thoracique, hôpital Nord.
- Référent addictologie : Pr Nicolas SIMON
- Référent du phénotypage biologique : Pr Laurence ZITVOGEL, Marine FIDELLE
- Référent de la modélisation mathématique : Dominique BARBOLOSI / Sébastien BENZEKRY
- Référent méthodologique : Dr Noémie RESSEGUIER / Pr Pascal AUQUIER

Modalités de coordination

- La coordination des inclusions et des parcours patients seront assurés physiquement à partir du CIC de l'Hôpital Nord par la secrétaire du CIC, le médecin investigateur et le médecin responsable du CIC Nord. Un planning de consultation temps plein des médecins investigateurs sera mis en place pour la durée des inclusions (4 mois) intégrant les pneumologues et chirurgiens thoraciques.

Un numéro de téléphone unique sera mis en place afin de centraliser les appels des médecins voulant proposer un patient à inclure et de permettre aux patients inclus de communiquer avec la cellule de coordination.

- La coordination de l'analyse de la biobanque sera assurée directement par l'investigateur principal en lien avec le TEC et Marine FIDELLE de l'unité INSERM U1015.

- La coordination de la construction du modèle mathématique sera réalisée par Dominique BARBOLOSI et David BOULATE qui impliqueront les différents acteurs et données en fonction des stades de développement du modèle. Une première phase constituera à initier un modèle théorique

en décidant des états cliniques ou radio-cliniques des patients inclus dans notre parcours de soin de dépistage. Cette phase inclura une collaboration entre les équipes médico-chirurgicales d'oncologie thoracique (Pr Greillier, Pr Astoul, Pr Thomas, Pr Chaumoitre) et les mathématiciens (Dominique Barbolosi et Sebastien Benzekri). Une seconde phase de précision du modèle requerra l'extraction des données anonymisées issues des parcours de soin de dépistage en lien avec les data manager pour les données cliniques et radiologiques et Marine Fidelle pour les données biologiques.

Principes d'organisation de mise en œuvre

Les étapes principales avant la mise œuvre sont :

- 1) le recensement des médecins investigateurs (chirurgiens thoraciques, pneumologues, radiologues)
- 2) le recensement de l'équipe secrétaire, TEC, infirmière du CIC
- 3) l'acquisition du matériel nécessaire aux prélèvements sanguins, à leur mise en condition (tubes, centrifugeuse, microscope) et au biobanking.
- 4) l'obtention de la validation du protocole par le comité d'éthique
- 5) la signature des contrats de collaboration entre les différentes partenaires
- 6) la définition du calendrier de l'étude puis des plannings de chaque intervenant.
- 7) la définition du planning de suivi de l'étude et de rendu des résultats

Les étapes pour la mise en œuvre :

- 1) Visite de mise en place
- 2) Supervision des étapes clés du parcours de soin par l'équipe PREVALUNG (inclusion, planification, coordination, biobanking et analyse radiologique). L'étape de supervision durera le temps nécessaire à la mise en œuvre adéquat des différentes étapes.
- 3) Mise en œuvre routinière du recrutement et du parcours de soin.
- 4) mise en place du retour régulier de l'avancement du projet aux équipes.

Principes d'organisation de suivi du projet

1) flux d'inclusion

Le flux des inclusions sera suivi en temps réel par l'investigateur principal grâce à un système d'envoi automatique d'email lors de chaque inclusion. Un point hebdomadaire sera adressé par email à l'ensemble des médecins investigateurs rapportant le nombre d'inclusions total et celui de la semaine précédente.

Chaque jour, le nombre de patients pre-screenés avec de potentiels critères d'inclusion, le nombre de patients vus en consultation d'inclusion et le nombre de patients incluables mais non-inclus sera reporté afin de définir un diagramme de flux des inclusions.

2) contrôle qualité

L'objectif principal de ce projet est de mesurer la qualité de recueil des données cliniques, radiologiques et des échantillons biologiques. Une évaluation des acquisitions des données cliniques, radiologiques et des échantillons biologiques sera réalisée tous les 40 patients ayant réalisé leur V1 (par quartile).

Puisqu'il s'agit d'un projet d'amorçage, un processus d'amélioration de la qualité sera mis en place afin de mettre en place les actions nécessaires à l'amélioration de la qualité du recueil des données avec une évaluation mensuelle et un objectif de 100% de qualité au cours du dernier mois.

3) communication des résultats globaux / 6 mois à tous les partenaires

4.4. Calendrier :

L'échéancier des différentes tâches et leurs dépendances pourront être présenté sous forme graphique (diagramme de Gantt par exemple). Un tableau synthétique de l'ensemble des livrables du projet sera fourni (numéro de tâche, date, intitulé, responsable).

PREVALUNG ETOILE

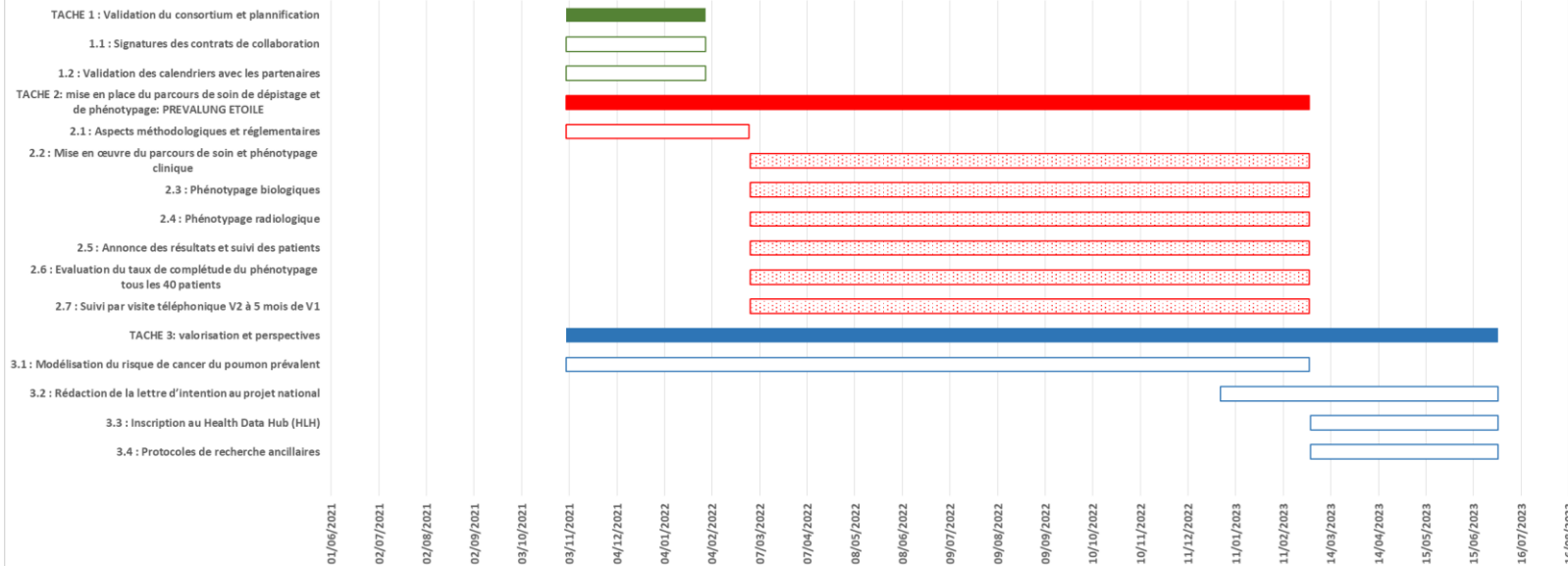


Diagramme de Gant du projet PREVALUNG ETOILE. Les tâches figurées en points rouge sur fond blanc correspondent à la mise en place du parcours de soin et de phénotypage. Les tâches en vert correspondent à la mise en forme du consortium. Les tâches en bleu correspondent à la valorisation et aux perspectives.

Objectifs plan d'actions / responsables	Tâches	Livrables (numéro du critère de jugement)
1- Validation du consortium et planification / D Boulate – A Giuliani	1.1 : signatures des contrats de collaboration	Contrats signés
	1.2 : calendrier	Retroplanning
2- Mise en place du parcours de soin de dépistage et de phénotypage / D Boulate – A Giuliani – CIC Nord – K Chaumoitre - L Zitvogel	2.1 : Aspects méthodologiques et réglementaires 2.1.1 : protocole de recherche et CPP 2.1.2 : CRF électronique 2.1.3 : visite de mise en place 2.1.4 : RGPD	Soumission et acceptation du projet par le CPP (1) CRF électronique (1) Visite de mise en place Déclaration RGPD
	2.2 : Mise en œuvre du parcours de soin et phénotypage clinique 2.2.1 : définition des rôles et planning des investigateurs 2.2.2 : recrutement, inclusion, phénotypage clinique (VO) 2.2.3 : information + collecte des données PRO via VIK 2.2.4 : planification V1 et addictologie	Attribution des rôles et des plannings Inclusion de 160 patients en 4 mois + phénotypage clinique (1, 2, 4) Collection des questionnaires de qualité de vie et anxiété (9, 15) Prévision des V1 et des consultations d'addictologie
	2.3 : Phénotypage biologiques 2.3.1 : commande du matériel et prélèvements V1 2.3.2 : mise en condition sang et fèces + stockage 2.3.3 : transport et analyse	Prélèvement biologiques (1) Taux de prélèvement sanguin et taux de prélèvement de fèces (1) Phénotypage biologique (13)
	2.4 : Phénotypage radiologique 2.4.1 : Installation du logiciel IA de double lecture des TDM 2.4.2 : création du protocole d'acquisition de scanner thoracique 2.4.2 : acquisition et interprétation du scanner thoracique (sur eCRF)	Accès sur le PACS Protocole d'acquisition Phénotypage radiologique (1) + irradiation (5) + taux de scanner positif (10)
	2.5 : Annonce des résultats et suivi des patients 2.5.1 : prise en charge des dépistages négatifs 2.5.2 : prise en charge des dépistages positifs	- Prévalence (3), taux stades précoces (7) et faux positif (11)
	2.6 : Evaluation du taux de complétude du phénotypage tous les 40 patients	Taux de phénotypage complet par quartile (1) + mesures d'amélioration de la qualité
	2.7 : Suivi par visite téléphonique V2 à 5 mois de V1	EI (6), oncologiques, cardiovasculaires (12), PRO (9), tabagisme (8)
3- Valorisation et perspectives / D Boulate – D Barbolosi – N Resseguier – A Giuliani	3.1 : Modélisation du risque de cancer du poumon prévalent 3.1.1 : Amorçage du modèle mathématique 3.1.2 : Développement d'un modèle prototype	Communication scientifique (13) – proposition Convention d'Etude industrielle (centrale-SUPELEC) Données préliminaires pour réponse à un appel à projet national (perspective)
	3.2 : rédaction de la lettre d'intention au projet national	Soumission d'une lettre d'intention ou projet complet (perspective)
	3.3 : Inscription potentielle au Health Data Hub (HLH)	Amorçage des discussions entre APHM et HLH (perspective)
	3.4 : Protocoles de recherche ancillaires	Utilisation de la base de données (travaux de radiologie/IA) (perspective) Etudes synergiques avec PREVALUNG (épidémiologie, étude cas témoin des profils biologiques)

Tableau : récapitulation des objectifs, des tâches et des livrables (les dates indicatives sont indiquées dans le diagramme de Gantt).

5. Impact

Décrire les perspectives de retombées scientifiques, techniques, industrielles, économiques ; le potentiel d'innovation ou de valorisation ; les retombées potentielles pour le site en termes de visibilité et d'attractivité ; l'effet de levier sur de nouveaux financements (nationaux et européens) pour :

- *Le coordinateur académique*
- *Le(les) partenaires académiques (Le cas échéant)*
- *Le(les) partenaires issus du monde socio-économique et culturel*
- *Le site d'Aix-Marseille*

- Pour le coordinateur académique (APHM)

Sur le plan scientifique PREVALUNG ETOILE amorce un projet scientifique ambitieux avec une approche radicalement originale d'organisation de parcours de soins personnalisés de dépistage des cancers du poumon et des outils prédictifs nécessaires à sa mise en œuvre. Ainsi, les résultats de l'aide à la stratification de risque issus de PREVALUNG ETOILE seront communiqués en congrès internationaux et sous forme d'articles dans des journaux en langue anglaise à comité de lecture à l'issue du projet. A plus long terme, le développement de ce projet de manière multicentrique et continue dans le temps permettra d'identifier de nouvelles cibles biologiques permettant la prévention ou l'interception des cancers du poumon. Ce type de découverte pourra avoir un impact majeur dans la prévention et le dépistage des cancers du poumon et aboutir à un changement de paradigme. Il est ainsi envisagé que l'APHM porte le futur projet multicentrique PREVALUNG France.

Sur le plan industriel PREVALUNG ETOILE est l'amorçage d'un outil de stratification original qui pourra faire l'objet d'un ou plusieurs brevets au terme de son processus de développement. Cependant le type de modélisation mathématique proposé pourrait également être ouvert et partagé en libre accès afin d'augmenter son rayonnement et sa précision. Un autre axe de valorisation serait alors de vendre des licences d'exploitation de la base de données à des entreprises désireuses de les utiliser pour développer des outils d'intelligence artificielle.

Sur le plan économique PREVALUNG ETOILE a pour vocation de générer des données préliminaires et de créer un consortium qui valorisera le projet sous la forme d'obtention de financement pour la recherche en réponse à des appels à projet nationaux et internationaux dès l'année 2022.

- pour les partenaires académiques

- **Hôpital Nord - APHM** : PREVALUNG ETOILE permet une innovation majeure qu'est la création d'un nouveau parcours de soin de dépistage des cancers du poumon à l'APHM sur le site de l'hôpital Nord. Ce parcours de soin actuellement développé dans une optique de recherche aura vocation à être développé sur les autres plans universitaires que sont le soin et l'enseignement. En effet il est prévu d'initier une demande d'article 51 visant à financer et évaluer un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon tel que celui proposé dans PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE. Les données préliminaires de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE seront utilisées comme données

préliminaires lors de la demande de l'article 51. Actuellement, le parcours de soin implique le CIC Nord, le service de radiologie, la consultation d'addictologie, les services de pneumologie, le service d'oncologie thoracique et le service de chirurgie thoracique. De plus, ce parcours de soin aura un effet fédérateur au sein de l'hôpital Nord puisque les patients seront proposés pour une inclusion dans PREVALUNG ETOILE par tous les médecins des pôles prenant en charge des patients fumeurs ou anciens fumeurs et/ou avec des pathologies liées au tabagisme.

- **INSERM U1015 – Pr Zitvogel**: l'implication de l'UNITE INSERM U1015 dans le projet PREVALUNG ETOILE est le renforcement de la collaboration initiée dans PREVALUNG qui a permis de prouver la faisabilité du phénotypage biologique de haute dimension des patients inclus dans un parcours de soin de dépistage des cancers du poumon. La participation de l'Unité U1015 aux projets PREVALUNG et PREVALUNG étoile représente une opportunité de valorisation scientifique majeure par l'identification du profil biologiques des patients « à haut risque » ou « faible risque » d'un cancer du poumon. En intégrant le phénotypage biologique de haute dimension au cœur de la modélisation par chaînes de Markov, l'unité U1015 peut envisager d'avoir un impact direct de son travail fondamental dans la prise en charge concrète des patients à risque de cancer du poumon. Par sa vocation à générer des collaborations internationales et des publications scientifiques de très haut niveau, l'unité U1015 voit en PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE une collaboration stratégique majeure susceptible d'impacter concrètement la prise en charge des patients à risque de cancer du poumon. Les retombées pour l'unité U1015 seront d'ordre scientifique avec la publication d'articles de très haut niveau, d'attractivité de jeunes chercheurs de haut potentiel et de rayonnement au niveau international dans le domaine de la biologie des cancers.

- **COMPO – Pr BARBOLOSI – Sébastien BENZEKRY**: l'originalité de l'approche de PREVALUNG ETOILE dans la résolution du problème du dépistage du cancer du poumon est centré sur la méthode originale de stratification du risque basée sur une modélisation mathématique proposée par le laboratoire COMPO. Cette approche de stratification de risque dans le cadre du dépistage des cancers du poumon est une réelle innovation et pourrait, en cas de succès, être étendue aux autres cancers, voire à d'autres domaines de prévention. Cette approche permet d'entrevoir un impact multimodal et important sur le dépistage de cancers du poumon et permet une initiation immédiate de la modélisation mathématique à partir des connaissances connues *a priori* et de la collaboration avec les experts en oncologie thoracique de l'hôpital Nord. Le modèle pourra ainsi être très rapidement testé et validé à partir des données existantes de PREVALUNG et PREVALUNG ETOILE ou en utilisant des données existantes issues de nouvelles collaborations. Nous pouvons ainsi entrevoir des publications rapides de preuve de concept centrées sur l'originalité de notre approche. Les étapes ultérieures de validation prospective du modèle font entrevoir une valorisation sous la forme de collaborations nationales et internationales et sous la forme de levées de financement pour la recherche. Enfin, PREVALUNG ETOILE entend générer de l'attractivité pour de jeunes chercheurs en mathématiques appliquées aux problématiques de santé. Nous entendons présenter ce projet rapidement à différentes écoles d'ingénieurs et ainsi favoriser l'implication d'étudiants en fin de cursus d'école d'ingénieur sur le sujet de la modélisation mathématique en prévention dans le cadre de CEI ou de stage de fin d'études. Cette démarche vise à préparer l'encadrement de thèses en science de l'ingénieur ou en mathématique dans le cadre de l'aspect mathématique du projet.

- **Health Data Hub (HDH)** : l'implication du HDH est liée à sa vocation visant à valoriser les bases de données. Ici, nous entendons évaluer la faisabilité d'une collaboration plus vaste dans le domaine du dépistage des cancers du poumon en prévoyant notamment un développement multicentrique national. L'inscription de PREVALUNG ETOILE au catalogue des bases de données du HDH permettrait d'améliorer la visibilité, de promouvoir la valorisation et d'augmenter l'attractivité de notre démarche pour d'autres centres.

- **Hôpital Marie Lannelongue - Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph** : PREVALUNG ETOILE permet une valorisation du projet PREVALUNG dont l'hôpital Marie Lannelongue est le promoteur. Les données de PREVALUNG seront mises à disposition dans le cadre du développement du modèle mathématique par le laboratoire COMPO. L'hôpital Marie Lannelongue a donc un impact immédiat et **synergique** sur la faisabilité du projet et des objectifs liés au développement du modèle. Le phénotypage clinique, radiologique et biologique des patients inclus dans PREVALUNG utilisés dans la modélisation mathématique au sein de PREVALUNG ETOILE pourra être valorisé sous la forme de brevet et de participation aux articles scientifiques. Enfin la participation à PREVALUNG ETOILE prouve le caractère pionnier de PREVALUNG et de l'hôpital Marie Lannelongue dans le développement du dépistage des cancers du poumon susceptible d'augmenter son attractivité. La participation de l'Hôpital Marie Lannelongue à PREVALUNG ETOILE prouve également la faisabilité de collaborations de haut niveau avec l'APHM et permettra une valorisation dans le cadre de construction de projets communs et de levées de financements pour la recherche.

- **Pour les partenaires industriels** : il s'agira de retombées en termes de visibilité et d'attractivité vis-à-vis des entités impliquées dans le dépistage des cancers du poumon sur le plan national et international.

- **Pour Aix-Marseille Université** : le développement d'un nouveau programme de dépistage des cancers du poumon au sein de l'entité hospitalo-universitaire de la deuxième ville de France a vocation à générer des valorisations dans tous les domaines hospitalo-universitaires, c'est à dire de la recherche, du soin et de l'enseignement. L'ancrage du programme PREVALUNG ETOILE au sein de l'hôpital Nord aura un impact en termes de visibilité de la structure quant à sa capacité à générer des programmes innovants. PREVALUNG ETOILE est ainsi l'amorçage sous la forme d'un projet de recherche, d'un projet plus large visant à développer un parcours de soin utile pour les patients ; il renforcera donc l'attractivité de l'AMU. Par son positionnement en vue de réduire la mortalité des cancers du poumon, qui est la première cause de mortalité par cancer en France, PREVALUNG ETOILE est un projet ambitieux susceptible de fédérer une filière de soin multi-professionnelle médicale et paramédicale. En effet, notre vision du dépistage des cancers du poumon sous la forme d'un parcours de soin personnalisé induit la création de nouvelles activités de soin, de recherche et d'enseignement. Il semble judicieux d'envisager que les consultations de dépistage et de suivi des patients à risque de cancer du poumon puissent être effectués dans le cadre de pratiques infirmières avancées et/ou avec l'aide d'infirmiers formés en parcours de soins complexes. Cette perspective est totalement en phase avec la vocation pionnière du site Aix-Marseille vis-à-vis de l'enseignement des sciences paramédicales et avec la création d'un campus Universitaire de sciences paramédicales sur le site de l'hôpital Nord. Le développement de ce programme de dépistage des cancers du poumon au sein de l'entité hospitalo-universitaire de la seconde ville de France a donc vocation à faire d'Aix-

Marseille Université un leader national et Européen de la prévention et du dépistage des cancers du poumon.

6. Budget

6.1. Tableau

Compléter le document Excel en annexe 1. Ce document est à compléter et à joindre au dossier de candidature.

6.2. Construction du budget

Décrire la construction du budget, le rôle des partenaires et notamment les modalités de financement du partenaire issu du monde socio-économique (Financements directs, indirects etc.)

Le budget est construit afin d'amorcer :

- le programme de dépistage des cancers du poumon :
 - génération de contenu numérique d'information à destination des patients (communication information (web TV + réseau sociaux) : financement indirect de Medtronic.
 - acquisition et analyse des scanners de dépistage avec double lecture par intelligence artificielle : financement direct Astra Zeneca et Medtronic (acquisition de 160 scanners) + indirect Astra-Zeneca (outils intelligence artificielle de double lecture).
 - développement de l'application VIK Dépistage cancer du poumon : financement indirect
- consultations d'inclusion et programmation du parcours patient : financement direct AMIDEX + indirect APHM (CIC)
- le phénotypage biologique et le transport des échantillons :
 - prélèvement sanguin et fèces : financement unité INSERM U1015 (analyse des prélèvements sanguins et des fèces).
 - technicage des échantillons sanguins (1h par patient) + stockage à -80°C : Financement indirect APHM (CIC).
 - transport des échantillons vers l'Unité INSERM U1015 : financement direct AMIDEX
- l'amorçage de la modélisation mathématique : financement direct AMIDEX
- Publication, communication scientifique : financement direct AMIDEX.
- promotion : financement direct AMIDEX (eCRF, chef de projet, promotion, juriste)

6.3. Moyens mobilisés par le(s) partenaire(s) issu du monde socio-économique pour le projet*

Préciser ici s'il y a lieu :

- Le personnel mobilisé au sein de l'entreprise pour le projet (Nom, Prénom, emploi, compétences pour le projet, personne mois, coût pour l'entreprise).
- Le coût réel du salaire pris en charge par l'entreprise si doctorant CIFRE
- Les équipements mobilisés dans l'entreprise et/ou éventuellement fournis ou mis à disposition dans l'unité de recherche pour la réalisation du projet
- Les dépenses de consommables et d'environnement liés au projet (nature, montants).
- Les prestations de service externe (nature, prestataires, montant).
- Autres moyens mobilisés.

- Medtronic :

- service commercial & communication : Carl Debray, Disease state Manager

-communication Digital : Fatima-Zhara Firdawcy, Marketing specialist Digital

- Mise à disposition société de service en communication, Interaction healthcare pour création WEB TV (30 000€)

-Support en communication digital et réseaux sociaux (service communication et communication digital Medtronic France)

- Astra Zeneca :

- mise à disposition du logiciel d'intelligence artificiel Veye (Aidence), permettant la double lecture des scanners thoraciques de dépistage, sous réserve de la signature d'un accord-cadre entre AstraZeneca Global et la société Aidence, définissant les contours de la mise à disposition du logiciel Veye à des tiers.

- Wefight :

La société Wefight compte maintenant 50 employés, donc 10 pharmaciens chefs de produit scientifiques, 3 chefs de produit techniques, chefs de projet clinique, développeurs, agent administrateur système et infrastructure, développeurs front et fullstack, data analysts, business développer, chargé de communication, designer, ressources humaines, juriste, responsable qualité.

La solution développée par l'entreprise est l'une des seules du marché à être hébergée sur une architecture agréée « Donnée de Santé ». Cette certification impose que les données de santé soient hébergées dans des conditions de sécurité, adaptée) leur criticité.

Pour le projet PREVALUNG ETOILE, Wefight mobiliserait des ressources à la fois humaines et matérielles, explicitées ci-dessous :

Ressources humaines :

- Romain ROLLAND : Clinical Product Manager, gestion en recherche clinique. En charge du développement et de l'implémentation dans l'application « Vik Prom » des questionnaires d'évaluation neuropsychologiques requis aux visites précisées dans le protocole : les questionnaires SF-12, STAI-YA et STAI-YB. En charge également de la création d'une fonctionnalité de rappel personnalisé de parcours de soin (rappels automatiques des rendez-vous) via l'application Vik Prom, en rappelant aux participants leurs futurs rendez-vous/examens. Enfin, en charge également de la collecte de donnée et du partage de celle-ci avec Vincent Roth, responsable de l'eCRF et CEO de Easy CRF ;

- Floriane VALETTE : Product Manager Scientist, PharmD. En charge de la création des contenus spécifique au dépistage du cancer du poumon, et notamment sur les parcours de soin lié au dépistage (recherche bibliographique dans la littérature et les recommandations actuelles, définition du scope des contenus à implémenter, création et développement dans l'application « Vik Prom » de ces différents contenus spécifiques. En charge également avec Romain ROLLAND de la constitution des différents dossiers relatifs au projet ;

- Maxime HOUE, Data Scientist : En charge avec les équipes mentionnées ci-dessus de la structuration de la donnée collectée, et de sa mise en forme avant le partage des données, permettant d'optimiser au mieux l'interopérabilité des échanges entre Wefight et Easy CRF, notamment lors de l'agrégation des données collectées ;

- Charlotte FONT ARMENGOL, juriste. En charge de la partie réglementaire du côté Wefight dans la collecte des données et le consentement lié à celle-ci, en respectant les normes RGPD actuellement en vigueur concernant les données de santé dites sensibles

Personnes/mois : 3,5

Coût réel pour l'entreprise :

- Juriste : 500 e/jour
- PMS : 800 e/jour
- Clinical Project Manager : 800 e/jour
- Data Scientist : 850 e/jour

Equipements mobilisés :

- Infrastructure interne
- Serveurs spécialisés HADS (Hébergeur Agréé de Données de Santé),
- Outils internes de développement, d'implémentation de contenus, et de maintenance technique opérationnelle

*Les éléments fournis dans ce paragraphe contribueront à évaluer l'implication du/des partenaire(s) du monde socio-économique dans le projet.

7. Annexes

Document à fournir par les entreprises :

> Pour toutes les entreprises

- L'organigramme de l'entreprise.
- Un extrait Kbis original de moins de 3 mois.

> Pour les startups : SANS OBJET

- Les preuves que l'entreprise est à jour des cotisations sociales et fiscales.

> Annexe : « prevalung_CRF_v1 _annotated »

Références

1. Pujol JL, Thomas PA, Giraud P, et al. Lung Cancer in France. *J Thorac Oncol*. Jan 2021;16(1):21-29. doi:10.1016/j.jtho.2020.09.012
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. Jan 2017;151(1):193-203. doi:10.1016/j.chest.2016.10.010
3. Grivaux M, Debievre D, Herman D, et al. Early mortality in lung cancer: French prospective multicentre observational study. *BMC Pulm Med*. Apr 2 2016;16:45. doi:10.1186/s12890-016-0205-5
4. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. Dec 2017;18(12):e754-e766. doi:10.1016/s1470-2045(17)30861-6
5. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. Aug 4 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873
6. 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*. Feb 6 2020;382(6):503-513. doi:10.1056/NEJMoa1911793
7. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ. Effect of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Oct 21 2017;390(10105):1833-1842. doi:10.1016/s0140-6736(17)32247-x
8. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(6):470-478.
9. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *British journal of cancer*. 2008;98(2):270-276.

10. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(8):728-736.
11. Meza R, Hazelton WD, Colditz GA, Moolgavkar SH. Analysis of lung cancer incidence in the Nurses' Health and the Health Professionals' Follow-Up Studies using a multistage carcinogenesis model. *Cancer causes & control*. 2008;19(3):317-328.
12. Knoke JD, Burns DM, Thun MJ. The change in excess risk of lung cancer attributable to smoking following smoking cessation: an examination of different analytic approaches using CPS-I data. *Cancer Causes & Control*. 2008;19(2):207-219.
13. Yong PC, Sigel K, de-Torres JP, et al. The effect of radiographic emphysema in assessing lung cancer risk. *Thorax*. Sep 2019;74(9):858-864. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212457
14. Uhry Z, Hédelin G, Colonna M, et al. Multi-state Markov models in cancer screening evaluation: a brief review and case study. *Stat Methods Med Res*. Oct 2010;19(5):463-86. doi:10.1177/0962280209359848
15. Ludwig R, Pouymayou B, Balermipas P, Unkelbach J. A hidden Markov model for lymphatic tumor progression in the head and neck. *Sci Rep*. Jun 10 2021;11(1):12261. doi:10.1038/s41598-021-91544-1
16. Tatar M, Keeshin SW, Mailliard M, Wilson FA. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Hepatitis C Virus Screening in the United States. *JAMA Netw Open*. 09 01 2020;3(9):e2015756. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.15756
17. Endo A, van Leeuwen E, Baguelin M. Introduction to particle Markov-chain Monte Carlo for disease dynamics modellers. *Epidemics*. Dec 2019;29:100363. doi:10.1016/j.epidem.2019.100363
18. Dubuisson A, Fahrner JE, Goubet AG, et al. Immunodynamics of explanted human tumors for immuno-oncology. *EMBO Mol Med*. Jan 11 2021;13(1):e12850. doi:10.15252/emmm.202012850
19. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer. *Science*. Mar 26 2021;371(6536):doi:10.1126/science.abc4552
20. Tsay JJ, Wu BG, Sulaiman I, et al. Lower Airway Dysbiosis Affects Lung Cancer Progression. *Cancer Discov*. Feb 2021;11(2):293-307. doi:10.1158/2159-8290.cd-20-0263
21. Zitvogel L, Pietrocola F, Kroemer G. Nutrition, inflammation and cancer. Review Article. *Nature Immunology*. 07/19/online 2017;18:843. doi:10.1038/ni.3754
22. Zitvogel L, Kroemer G. Cross-reactivity between cancer and microbial antigens. *Oncoimmunology*. 2021:1877416. vol. 1.
23. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. Mar 9 2021;325(10):962-970. doi:10.1001/jama.2021.1117
24. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. John Wiley & sons; 2013.
25. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statistics in medicine*. 1998;17(8):857-872.
26. Couraud S, Ferretti G, Milleron B, et al. Intergroupe francophone de cancérologie thoracique, Société de pneumologie de langue française, and Société d'imagerie thoracique statement paper on lung cancer screening. *Diagn Interv Imaging*. Apr 2021;102(4):199-211. doi:10.1016/j.diii.2021.01.012