

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2020

N° 2020-44

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Edouard, STAVAUX

Présentée et soutenue publiquement le 4 juin 2020

**ÉVALUATION PROSPECTIVE DE L'IMPACT D'UNE APPLICATION SMARTPHONE SUR
LE DEPISTAGE PRECOCE DE CARCINOMES BRONCHIQUES ET SUR L'INTENTION DE
SEVRAGE TABAGIQUE.**

Président : Monsieur le Professeur SUPIOT Stéphane

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur DENIS Fabrice

Membres du jury : Monsieur le Professeur BENNOUNA Jaafar

Monsieur le Professeur URBAN Thierry

REMERCIEMENTS

À **Monsieur le Professeur SUPIOT Stéphane** de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, et de m'avoir transmis votre affection pour l'exercice médical lorsque j'étais jeune externe.

À **Monsieur le Docteur DENIS Fabrice**, de m'avoir fait l'honneur de compter parmi vos thésards, et d'étudier un si beau projet de télémédecine, mais surtout pour votre **spectaculaire disponibilité**.

À **Monsieur le Professeur BENNOUNA Jaafar** et à **Monsieur le Professeur URBAN Thierry** pour votre implication dans ce jury et cette soutenance masquée.

À ma famille qui m'a accompagné pendant ces ~~longues~~ belles années d'études. Vous voyez maintenant ça vaut le coup !

À tous mes amis et l'humour que nous partageons.

À mes futurs associés du cabinet médical, de belles années ensemble nous attendent.

Aux médecins séniors qui m'ont transmis les clefs pour exercer le plus beau des métiers.

Au surf et au triathlon, parce que le sport c'est la santé !

À mes deux beaux garçons.

À mon épouse.

TABLE DES MATIÈRES

ARTICLE EN FRANÇAIS	5
RÉSUMÉ	5
OBJECTIFS	5
MÉTHODE	5
RÉSULTATS	5
CONCLUSION.....	6
MOTS-CLES.....	6
INTRODUCTION.....	7
PATIENTS ET MÉTHODES	8
ANALYSE STATISTIQUE	9
RÉSULTATS.....	10
POPULATION RECRUTÉE	10
ALERTES	10
SYMPTOMES ET ANCIENNETÉ.....	10
NOMBRE DE SYMPTOMES	10
MALADIES INDUITES	10
SYMPTOMES PLUS SPECIFIQUES.....	11
INTENTIONS DE SEVRAGE	11
INCIDENCE DES CAS DE CANCERS BRONCHIQUES SYMPTOMATIQUES DE STADE 1-2 ELIGIBLES A UNE CHIRURGIE.....	12
• dans le département de la Sarthe (944 téléchargements).....	12
• dans le département voisin du Maine et Loire (104 téléchargements).....	12
DISCUSSION	13
PRINCIPAUX RÉSULTATS.....	13

1 - Utilisation forte malgré une campagne limitée dans le temps et espace et population représentative.....	13
2 - Fréquence des symptômes et maladies	13
3 - Intention de sevrage.....	14
4 - Dépistage des cancers	14
LIMITES	15
CONCLUSION.....	15
BIBLIOGRAPHIE	17
<i>ANNEXES :</i>.....	19
Table 1. Symptômes alertes retrouvés sur l'application	19
Table 2. Intentions de sevrage.....	20
Table 3. Caractéristiques des cancers du poumon pour les patients symptomatiques stade 1 et 2	21
Figure 1. Diagramme CONSORT	22
Figure 2. Nombre cumulé des nouveaux cas de cancers pulmonaires symptomatiques de stade 1-2 éligible à la chirurgie.....	23
<i>ABRÉVIATIONS</i>.....	24
<i>ARTICLE ANGLOPHONE « IN REVIEW »</i>	25

RÉSUMÉ

OBJECTIFS

L'objectif de cette étude prospective est d'évaluer l'incidence des principaux symptômes associés aux principales pathologies induites par le tabac chez une population de fumeurs et anciens fumeurs par l'intermédiaire d'une application Smartphone appelée « Smokecheck » et d'en évaluer la capacité à inciter les utilisateurs à stopper ou réduire leur consommation tabagique, ainsi que son impact sur le stade des cancers bronchiques.

MÉTHODE

Fumeurs et anciens fumeurs ont été recrutés par l'intermédiaire d'une campagne publicitaire dans le département de la Sarthe en leur proposant de télécharger gratuitement une application Smartphone d'auto-surveillance (*self-monitoring*).

Il leur a été demandé de répondre à 13 questions en lien avec des symptômes correspondant à des maladies induites par le tabac (BPCO, maladies cardio-vasculaires, cancers). En cas de réponse positive à un symptôme, un message leur recommandant de consulter leur médecin traitant s'affichait. De plus, il était demandé leur intention de sevrage, avant et après leur réponse à ces 13 questions. Enfin une étude de l'incidence des stades 1 et 2 des cancers bronchiques diagnostiqués pendant la phase de déploiement était réalisée à partir de différents registres et comparée à l'année précédente.

RÉSULTATS

5671 utilisateurs étaient évaluables. Une alerte a été déclenchée chez la majorité des utilisateurs (73%), avec une incidence plus élevée chez les fumeurs actifs (77% vs 65% $p < 0.001$). Les symptômes d'alerte les plus fréquents, étaient l'asthénie (36%), la toux (29%), la dyspnée (26%) et les douleurs thoraciques persistantes (23%).

14% des fumeurs avaient des symptômes évocateurs de BPCO, 16% évocateurs d'un angor d'effort, 12% probablement porteurs d'une AOMI et 7% un potentiel cancer.

37% des utilisateurs ont déclaré envisager l'arrêt du tabac et 49% une réduction de leur consommation. Le taux de cancers bronchiques de stade 1-2 chirurgicaux était de 24% versus

9% à la même période de l'année précédente ($p=0.04$) dans le département d'expérimentation de la Sarthe, alors qu'il était inchangé dans le département voisin du Maine et Loire.

CONCLUSION

Une majorité de fumeurs et anciens fumeurs ont des symptômes inquiétants et l'usage de l'application oriente une majorité des fumeurs vers une intention de sevrage ou de réduction de consommation. Le déploiement de l'application semble augmenter la détection de cancers bronchiques symptomatiques à des stades précoces opérables.

MOTS-CLES

- Télémédecine
- E-santé
- Santé mobile
- M-santé
- Arrêt du tabac
- Cancer du poumon
- Détection précoce
- Dépistage

INTRODUCTION

Le cancer du poumon est le 1er cancer en terme de fréquence au niveau mondial (2,09 millions de nouveaux cas en 2018) (1) et de mortalité (1,76 million de décès sur la même période) alors qu'il est lié à un facteur de risque identifiable et évitable dans 90% des cas, le tabac. De plus, 70 à 80% des cancers du poumon sont diagnostiqués à un stade trop tardif et incurable (2).

En parallèle, l'exposition tabagique induit également d'autres maladies tumorales (22% des décès par cancer), des atteintes cardio-vasculaires et une maladie pulmonaire chronique, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pathologie très fréquente et sous évaluée (80% des sujets atteints ignorent leur maladie) liée au tabac dans 85% de cas. Les symptômes aspécifiques sont souvent négligés ou minimisés par les patients (3) et il s'agit pourtant de la 3ème cause de décès en 2020 selon l'OMS avec une évolution marquée par des exacerbations, période d'aggravation aiguë des symptômes, altérant la qualité de vie de façon notable et facteur de risque élevé de cancer bronchique.

Pour autant malgré les stratégies de lutte envers l'exposition tabagique, que ce soit par l'intermédiaire de campagnes de sensibilisation ou l'utilisation de substituts nicotiques et plus récemment de la cigarette électronique, l'arrêt du tabac reste limité (4).

En parallèle, la e-santé est devenue un pilier central en cancérologie avec l'arrivée de services numériques nomades « m-santé » (santé mobile) représentés par les PROs « Patient reported outcomes » ou plus simplement en auto-surveillance (*self-monitoring*). Les différentes études cliniques ont pu démontrer une augmentation de la survie chez des patients traités par chimiothérapie (5) ou encore via une détection plus précoce des rechutes dans le cadre du cancer du poumon (6). L'intérêt de la e-santé est multiple : le patient comprend mieux les enjeux de sa prise en charge, il s'informe des symptômes à risque et d'autre part, les médecins sont plus rapidement réactifs. Par ailleurs, cette ouverture sur l'information médicale délivrée aux patients traités pour un cancer n'augmente pas leur anxiété, et améliore au contraire leur satisfaction vis-à-vis de la prise en charge (7).

Le dépistage systématique par scanner « low-dose » des fumeurs est en cours d'évaluation (8) et pour l'instant non pris en charge en France car coûteux et peu utilisé en vie réelle (1,8% des fumeurs après 7 années de mise en place aux USA). (9).

Une étude anglaise conduite en 2015, a montré qu'en interpellant une population de fumeurs sur une toux trainante, par une simple campagne d'affichage, 9% de cancers du poumon

supplémentaires avaient pu être diagnostiqués durant la période de diffusion avec une augmentation du nombre de cancers de bon pronostic opérable de 3 points de pourcentage. Le message était : « *vous êtes fumeur et vous tousssez depuis plus de trois semaines, dans ce cas consultez votre médecin* » (10). Les fumeurs et anciens fumeurs sont bien souvent peu informés des symptômes liés aux maladies induites par le tabac (11) et attendent souvent plusieurs mois avec des symptômes avant de consulter.

L'application Smokecheck permet une analyse régulière de symptômes en lien avec l'exposition tabagique renseignés par l'utilisateur sur son Smartphone et l'alerte en cas de nécessité d'une consultation médicale. De plus, la connaissance de symptômes supposés en lien avec une maladie induite par le tabac peut l'inciter à arrêter ou à diminuer sa consommation (12).

L'objet de cette étude prospective est d'évaluer l'incidence des principaux symptômes associés aux principales pathologies du tabac, d'évaluer la capacité de l'application d'auto-surveillance Smokecheck à inciter les fumeurs et anciens fumeurs à stopper ou réduire leur consommation tabagique et d'évaluer l'impact sur l'incidence de cancers bronchiques symptomatiques opérables.

PATIENTS ET MÉTHODES

Actuels et anciens fumeurs qui ont stoppés dans les 5 dernières années ont été recrutés par l'intermédiaire d'une campagne média dans la ville du Mans et le département de la Sarthe (France), incluant affichages publics, presse papier et via les réseaux sociaux avec pour message : « Smokecheck, Prenez 2 minutes pour vérifier votre santé ». La campagne a été conduite entre le 3 juin 2019 et le 20 juin 2019. Les utilisateurs pouvaient télécharger l'application gratuitement. Les médecins généralistes du département ont aussi été informés de la mise à disposition de l'application et étaient invités à la proposer à leurs patients.

L'application pour smartphone était disponible en téléchargement sur les stores d'Android® et d'Apple®. Après avoir renseigné ses informations personnelles (sexe, âge, tabac actif, stoppé, durée/fréquence de consommation tabagique), il était initialement demandé aux fumeurs actifs s'ils hésitaient à stopper leur exposition tabagique ou s'ils ne souhaitaient pas arrêter. Il était ensuite demandé à tous les utilisateurs (actifs et anciens fumeurs) de répondre à 13 questions en lien avec des symptômes correspondant à des maladies induites par le tabac

(oppression thoracique, douleur thoracique, toux, claudication à la marche, dyspnée, asthénie, hématurie, hémoptysie, dysphonie, dysphagie, perte de poids non volontaire, palpation d'un nodule sous-cutané, besoin de cracher) compatibles avec les pathologies suivantes : cancers du poumon, ORL, œsophage, rein, vessie, BPCO, AOMI, Angor. (Tableau 1). En cas de réponse positive à une question en lien avec un symptôme induit par l'exposition tabagique, une alerte s'affichait recommandant à l'utilisateur de prendre rendez-vous avec son médecin traitant en précisant le ou les symptômes suspects.

De plus, une fois l'ensemble du questionnaire renseigné, il était demandé aux fumeurs actifs s'ils souhaitent réduire ou stopper leur consommation tabagique et, associée à cette question, s'affichait un numéro de téléphone d'aide et d'info-conseil sur le sevrage tabagique.

- Les critères d'inclusion à l'étude étaient : un âge ≥ 16 ans, un fumeur ou ancien fumeur (sevrage tabagique en cours ou ≤ 5 ans) et un accord informé de l'utilisation de ses données.
- Les critères de non-inclusion sont l'absence de consentement et la non-utilisation de l'application Smokecheck.

ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons étudié le taux d'utilisateurs ayant reçu une alerte. Nous avons également évalué l'impact sur l'intention de sevrage après l'utilisation de Smokecheck et le taux de patients symptomatiques du cancer du poumon stade 1 ou 2, éligibles à la chirurgie, diagnostiqués pendant la période après la sortie de Smokecheck par rapport à la même période en 2018 dans le département de la Sarthe et dans le département limitrophe du Maine et Loire.

La période d'analyse des nouveaux cas de cancers a débuté les 12 semaines après le lancement de l'application pour laisser le temps aux patients d'avoir les premiers examens (fibroscopie bronchique et scanner/TEP...). Cette évaluation a été réalisée à partir des registres des services d'anatomo-pathologies privés et publics de la Sarthe et du Maine et Loire qui rassemblent 100% des histologies des départements du Maine et Loire et de la Sarthe afin d'obtenir le nombre de nouveaux cas de cancers du poumon diagnostiqués avec une histologie. Les registres territoriaux des réunions de concertation pluridisciplinaire d'oncologie thoracique de Sarthe et du Maine et Loire dans lequel 100% des nouveaux cas de

cancers sont répertoriés ont été analysés afin d'obtenir le nombre de cancers de stades 1 ou 2 symptomatiques au diagnostic et relevant d'une exérèse chirurgicale.

Pour décrire les analyses, les tests de Fisher et Mac-Neymar ont été utilisés avec un $P < .05$ comme statistiquement significatif.

RÉSULTATS

POPULATION RECRUTÉE

L'application a été téléchargée 6835 fois entre le 3/6/2019 et le 31/12/2019, et 5671 utilisateurs étaient éligibles pour l'étude dont 944 dans le département de la Sarthe et 104 dans le département voisin du Maine et Loire. (Figure 1) Parmi eux, 3679 (65%) sont fumeurs actifs et 1992 (35%) sont d'anciens fumeurs. L'âge médian est de 39 ans, avec 58% d'hommes et 42% de femmes. 3425 (60%) ont au moins 20 paquets années (PA) à leur actif et 4450 (78%) fument depuis au moins 20 ans. Diagramme CONSORT en Figure 1.

ALERTES

Une alerte a été déclenchée pour la majorité des utilisateurs (4118/5671 [73%]). L'incidence des alertes étaient significativement plus élevée chez les fumeurs actifs versus les anciens fumeurs (77% vs. 65%; $p < 0.001$). Les symptômes d'alerte les plus fréquents, étaient l'asthénie (36%), la toux (29%), la dyspnée (26%) et les douleurs thoraciques persistantes (23%). (Tableau 1).

SYMPTOMES ET ANCIENNETÉ

On constate une proportion plus élevée d'alerte chez les fumeurs dont l'intoxication tabagique est la plus importante.

En effet, 78% (3213/4118) des fumeurs ayant 20 années de tabac ou plus ont une alerte contre 22% (905/4118) pour ceux qui ont moins de 20 années d'exposition, $p < 0.001$).

NOMBRE DE SYMPTOMES

Il y a en moyenne 1.93 symptômes chez les utilisateurs recevant une alerte chez les fumeurs actifs, 2.13 symptômes et 1.57 symptômes chez les anciens fumeurs sevrés ($p < 0.001$)

MALADIES INDUITES

On peut constater que certains symptômes ou associations de symptômes sont évocatrices de maladies spécifiques, accessibles au dépistage.

- ➔ Concernant la BPCO, plusieurs associations de symptômes sont évocatrices de cette atteinte pulmonaire. On peut regrouper comme association de symptômes une toux évoluant depuis plus de 3 semaines associée à un besoin d'expectorer ou encore à une dyspnée – 14% de fumeur actifs avaient cette association de symptômes évocatrice de BPCO pour 7% chez les anciens fumeurs ($p < 0.001$).
- ➔ Une alerte est évocatrice d'une maladie obstruant les artères des jambes, à savoir l'AOMI (Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs). Cette dernière est retrouvée chez 12% des utilisateurs fumeurs ayant reçu une alerte (vs 10% chez les utilisateurs sevrés), $p = 0.02$.
- ➔ Une symptomatologie évoquant un « angor d'effort » est retrouvé chez 16% des utilisateurs fumeurs ayant reçu une alerte (vs 11% chez les utilisateurs sevrés), $p < 0.001$.
- ➔ D'autre part, 7% des fumeurs ont des symptômes en faveur d'une probable néoplasie qu'elle soit, pulmonaire, ORL, ou urinaire (une hémoptysie, une hématurie, une perte de poids involontaire associée à une douleur thoracique ou encore à une dysphagie - et 5% pour les anciens fumeurs ($p = 0.01$)).

SYMPTOMES PLUS SPECIFIQUES

Une asthénie associée à un autre symptôme peut être évocatrice d'une complication induite par le tabac, mais une asthénie seule comme unique symptôme n'est pas spécifiquement liée à l'intoxication tabagique. L'application comptabilisant tout de même une alerte chez un patient ayant seulement renseigné ce symptôme, en retirant cette donnée on constate qu'il y a moins d'alertes reçues, à savoir 3784, soit 67% (vs 4118 – 73%) avec 71% d'alertes chez les fumeurs et 58% chez les anciens-fumeurs ($p < 0.001$).

INTENTIONS DE SEVRAGE

37% des utilisateurs envisageaient l'arrêt du tabac après l'utilisation de Smokecheck et 49% une réduction de leur consommation et 14% aucun changement.

Avant de répondre aux 13 questions, 627/3679 (17%) des fumeurs actifs ont répondu ne pas souhaiter arrêter de fumer. Parmi eux, après avoir répondu aux 13 questions, 5.7% sont revenus sur leur position et ont déclaré essayer d'arrêter ($p < .001$) et 50.4% souhaitaient réduire leur consommation.

Parmi ceux qui hésitaient à arrêter avant de répondre aux 13 questions (N=3052 soit 83%), 42,8% ont déclaré ensuite avoir l'intention d'arrêter ($p<.001$) et 48,5% de réduire leur consommation.

Parmi les fumeurs ayant déclaré en fin de questionnaire souhaiter réduire leur consommation tabagique, 76,4% (1490/1949) ont eu une alerte avant de répondre à cette question.

Parmi les fumeurs ayant déclaré en fin de questionnaire souhaiter stopper leur consommation tabagique, 77,2% (1368/1772) ont eu une alerte avant de répondre à cette question. Tableau 2

INCIDENCE DES CAS DE CANCERS BRONCHIQUES SYMPTOMATIQUES DE STADE 1-2 ELIGIBLES A UNE CHIRURGIE

- ***DANS LE DEPARTEMENT DE LA SARTHE (944 TELECHARGEMENTS)***

Le nombre de nouveaux cas de cancers bronchiques de tout stade diagnostiqués entre le 21/6/2018 et le 21/8/2018 était de 54. Il était de 58 entre le 21/6/2019 et le 28/8/2019 (c'est à dire les 12 semaines suivant le lancement de l'application dans le département de la Sarthe), avec 944 téléchargements en Sarthe sur la période.

Le taux de cancers bronchiques symptomatiques de stade 1-2 candidats à une chirurgie était de 9% entre le 21/6/2018 et le 28/8/2018 et de 24% entre le 21/6/2019 et le 28/8/2019 ($p=0.04$). Figure 2, Tableau 3.

- ***DANS LE DEPARTEMENT VOISIN DU MAINE ET LOIRE (104 TELECHARGEMENTS)***

Le taux de cancers bronchiques symptomatiques de stade 1-2 candidats à une chirurgie était stable dans le département voisin du Maine et Loire n'ayant pas bénéficié du déploiement de l'application entre ces 2 mêmes périodes : 14% entre le 21/6/2018 et le 28/8/2018 et de 15% entre le 21/6/2019 et le 28/8/2019 ($p=NS$), avec 104 téléchargements en Maine et Loire sur la période.

DISCUSSION

PRINCIPAUX RÉSULTATS

1 - UTILISATION FORTE MALGRE UNE CAMPAGNE LIMITEE DANS LE TEMPS ET ESPACE ET POPULATION REPRESENTATIVE

Cette étude prospective de vie réelle par application d'auto-surveillance visant à une détection des symptômes des fumeurs et anciens fumeurs en vue de les inciter à arrêter de fumer et à consulter leur médecin pour une détection précoce de pathologies induites par le tabac comme le cancer du poumon est à notre connaissance une première. Malgré une campagne locale dans un département (la Sarthe) et pendant une durée limitée de 2 semaines, près de 7000 téléchargements ont été réalisés dont 80% en dehors du département. Un relais par les réseaux sociaux et un certain bouche-à-oreille dans les familles d'utilisateurs a probablement amplifié la diffusion de l'application en dehors du département d'origine. Cette forte participation a permis d'obtenir rapidement un nombre élevé d'utilisateurs dont les caractéristiques cliniques sont similaires à celles des fumeurs d'autres études. En effet, l'âge moyen des fumeurs et anciens fumeurs ayant arrêté il y a moins de 5 ans était de 39 ans avec 42% de femmes dans notre étude. Dans l'étude de Hayek et al randomisant la e-cigarette aux substituts nicotiniques, l'âge médian était de 41 ans avec 48% de femmes (13).

2 - FREQUENCE DES SYMPTOMES ET MALADIES

On constate qu'une alerte a été déclenchée chez la majorité des utilisateurs (73%), avec une incidence plus élevée chez les fumeurs actifs (77% vs 65%).

Un nombre important d'utilisateurs fumeurs ont des symptômes ou associations de symptômes évocateurs de maladies spécifiques induites par le tabac : 14% des fumeurs ont des symptômes évocateur de BPCO, 16% évocateurs d'un angor d'effort, 12% probablement porteurs d'une AOMI et 7% un probable cancer. Le nombre et l'incidence des symptômes en rapport avec ces pathologies semblent se réduire avec le sevrage récent (moins de 5 ans) ce qui démontre une nouvelle fois l'intérêt du sevrage pour réduire ces pathologies.

3 - INTENTION DE SEVRAGE

Après l'utilisation de l'application, un nombre significatif de fumeurs actifs ont déclaré avoir l'intention de réduire leur consommation tabagique (49%) et 37% ont déclaré avoir l'intention d'arrêter le tabac.

Parmi les fumeurs ayant déclaré en fin de questionnaire souhaiter réduire leur consommation tabagique, 76,4% ont reçu une alerte par l'application et parmi ceux qui ont déclaré souhaiter stopper leur consommation tabagique, 77,2% ont également reçu une alerte.

Même s'il ne s'agit que d'une déclaration d'intention, qui ne pourra pas être vérifiée en pratique, la crainte induite par l'alerte déclenchée par l'application semble inciter les fumeurs à stopper ou réduire leur consommation. Cette modification de comportement induite par la prise de conscience des symptômes provoqués par le tabac est une nouvelle approche plus personnalisée car le fumeur est objectivement et directement confronté à l'anormalité de ces symptômes, ce qui peut déclencher l'arrêt du tabac tel qu'il est observé chez 42,8% des fumeurs disant hésiter à arrêter de fumer (83% des fumeurs de l'étude).

4 - DEPISTAGE DES CANCERS

Le déploiement de l'application en Juin 2019 a été associé à une augmentation significative du nombre de cas de cancers du poumon opérables symptomatiques dans les 12 semaines ayant suivis le lancement de la campagne d'information et la mise à disposition gratuite de l'application dans le département de la Sarthe (24%). L'application y a été téléchargée 944 fois. En 2018, sur la même période, seuls 9% des cancers du poumon pour lesquels le patient consultait en raison de symptômes étaient de stade 1 ou 2 relevant d'une chirurgie. Dans le département du Maine et Loire, où l'application n'a été téléchargée que 104 fois, ce nombre de cancers symptomatiques opérables n'a pas significativement augmenté (14% entre le 21/6/2018 et le 28/8/2018, et 15% entre le 21/6 et le 28/8/2019). Ceci suggère une association favorable entre la mise à disposition de cette application (et son téléchargement) et l'augmentation du dépistage de formes opérables de cancers du poumon symptomatiques.

LIMITES

Les limites de cette étude sont d'une part l'absence de groupe contrôle et la seule obtention d'informations auto-rapportées qui ne sont pas vérifiées en pratique tant concernant les symptômes que les intentions de sevrage du tabac. Certains symptômes entraînant une alerte chez les fumeurs sont très peu spécifiques d'une atteinte liée au tabac lorsqu'ils sont renseignés seuls et majorent donc le taux d'alerte chez les utilisateurs. En retirant l'asthénie seule dans les alertes (334), on obtenait 67% d'alerte (vs 73%) et en retirant la présence seule d'un nodule sous-cutané (79) on obtenait alors 65% d'alerte. Ces deux alertes individuelles pourront être retirées des versions futures de l'application, afin d'être plus spécifique dans le dépistage des complications liées au tabac.

L'augmentation de l'incidence des cancers opérables n'a pas été évaluée directement en contactant les utilisateurs car cette étude sur données de santé basée sur l'utilisation de l'application requiert l'anonymisation totale des utilisateurs. Cette évaluation est donc indirecte, basée sur un croisement des données de téléchargement de l'application avec celles des registres de cancérologie et histologiques dont la complétion est proche de 100% dans les départements concernés (Sarthe et Maine et Loire). Cette donnée aurait été plus forte si le lien direct entre utilisation de l'application et le diagnostic de cancer était établi, mais la méthodologie choisie ne permet pas de l'obtenir. La campagne d'information elle-même ainsi que la sensibilisation des médecins généralistes a aussi pu contribuer à la détection plus précoce de ces cancers.

CONCLUSION

Parmi les fumeurs et les anciens fumeurs, les symptômes en lien avec les pathologies induites par le tabac sont fréquents. Smokecheck reprend le concept d'auto-évaluation des symptômes par les patients (*self-monitoring*). Cet outil d'e-santé pourrait ainsi rapprocher le patient de son médecin traitant et l'amener à consulter précocement pour favoriser l'arrêt du tabac dès les premiers symptômes inquiétants, ce qui est une dynamique de prévention forte et sans danger contrairement à certaines utilisations de la cigarette électronique. Le médecin pourrait aussi prendre en charge plus précocement des pathologies comme la BPCO qui est un facteur de risque important de cancer et la 3ème cause de mortalité en France, ainsi que les troubles coronariens et artérites dont la prise en charge précoce a un intérêt majeur. Enfin,

cette application peut être un filtre pertinent pour encourager les fumeurs symptomatiques à réaliser un scanner thoracique de dépistage en espérant améliorer le taux de réalisation de ce scanner dont l'efficacité sur la survie est démontrée mais la compliance faible en vie réelle (8,9).

Au vu des résultats attendus, il est escompté qu'à l'avenir cet outil simple et peu onéreux puisse être intégré aux recommandations des autorités de santé publique et déployé dans le dépistage des complications induites par le tabac et dans l'aide au sevrage. A noter qu'il figurera sur l'espace numérique santé (ENS) de la CNAM courant 2020.

BIBLIOGRAPHIE

1. world health organization. WHO PRESS RELEASE N° 263 [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf
3. DELMAS MC, PASQUEREAU A, ROCHE N, ANDLER R, RICHARD JB, santé 2017 GB. Connaissance de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France : Baromètre santé 2017. Bull Epidémiologique Hebd. 30 oct 2018;n°35-36:703-8.
4. Gomajee R, El-Khoury F, Goldberg M, Zins M, Lemogne C, Wiernik E, et al. Association Between Electronic Cigarette Use and Smoking Reduction in France. JAMA Intern Med. 15 juill 2019;
5. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. JAMA. 11 juill 2017;318(2):197-8.
6. Denis F, Basch E, Septans A-L, Bennouna J, Urban T, Dueck AC, et al. Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer. JAMA. 22 janv 2019;321(3):306-7.
7. Gravis G, Protière C, Eisinger F, Boher JM, Tarpin C, Coso D, et al. Full access to medical records does not modify anxiety in cancer patients. Cancer. 2011;117(20):4796-804.
8. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening | NEJM [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1102873>
9. Pham D, Bhandari S, Oechsli M, Pinkston CM, Kloecker GH. Lung cancer screening rates: Data from the lung cancer screening registry. J Clin Oncol. 20 mai 2018;36(15_suppl):6504-6504.
10. Moffat J, Bentley A, Ironmonger L, Boughey A, Radford G, Duffy S. The impact of national cancer awareness campaigns for bowel and lung cancer symptoms on sociodemographic inequalities in immediate key symptom awareness and GP attendances. Br J Cancer. 3 mars 2015;112(s1):S14-21.

11. GLCC: Global briefing: symptom awareness and attitudes to lung cancer Findings from a global study [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.lungcancercoalition.org/uploads/docs/Global%20briefing%20-%20FINAL.pdf>
12. Ironmonger L, Ohuma E, Ormiston-Smith N, Gildea C, Thomson CS, Peake MD. An evaluation of the impact of large-scale interventions to raise public awareness of a lung cancer symptom. *Br J Cancer*. 6 janv 2015;112(1):207-16.
13. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 14 févr 2019;380(7):629-37.

ANNEXES :

TABLE 1. SYMPTOMES ALERTES RETROUVES SUR L'APPLICATION

Par les fumeurs actifs et sevrés (depuis moins de 5 ans). À noter qu'un utilisateur peut avoir plusieurs symptômes.

Symptômes ayant déclenché une alerte chez l'utilisateur	Fumeurs actifs N=3679	Anciens fumeurs N=1992	P- value
Avez-vous constaté une fatigue inhabituelle persistante depuis 3 semaines ou plus ?	1401 (38%)	622 (31%)	<.0001
Toussez-vous depuis 3 semaines ou plus ?	1269 (34%)	389 (20%)	<0.001
Avez-vous, depuis 3 semaines ou plus, un essoufflement inhabituel à la marche en terrain à plat en comparaison de quelqu'un du même âge ?	1092 (30%)	410 (21%)	<0.001
Avez-vous une douleur à une épaule ou dans la poitrine, inhabituelle et persistante depuis 3 semaines ou plus ?	870 (24%)	416 (21%)	0.01
Avez-vous eu ces 3 dernières semaines une douleur ou une sensation d'étouffement dans la poitrine pendant un effort ?	571 (16%)	222 (11%)	<0.001
Avez-vous eu dans les dernières semaines une douleur à 1 ou 2 jambes survenant à la marche et imposant l'arrêt de l'effort ?	455 (12%)	205 (10%)	0.02
Avez-vous actuellement une modification de votre voix et qui dure depuis plus de 3 semaines ou plus ?	380 (10%)	161 (8%)	0.01
Avez-vous perdu 3kg ou plus ses 3 derniers mois ?	325 (9%)	123 (6%)	<0.001
Avez-vous récemment remarqué l'apparition d'une boule inhabituelle sous la peau ?	303 (8%)	155 (8%)	NS
Avez-vous des difficultés persistantes à avaler les aliments depuis 3 semaines ou plus ?	126 (3%)	77 (4%)	NS
Dans les 3 dernières semaines, avez-vous observé la présence de sang dans vos crachats ?	82 (2%)	49 (2%)	NS
Dans les 3 dernières semaines, avez-vous observé la présence de sang dans vos urines ?	43 (1%)	18 (1%)	NS

TABLE 2. INTENTIONS DE SEVRAGE

Renseigné par 3679 fumeurs actifs avant de répondre au questionnaire Smokecheck, puis sur leur intention d'essayer de réduire ou d'arrêter de fumer après y avoir répondu.

- ➔ Parmi les fumeurs actifs ayant déclaré ne pas envisager arrêter de fumer initialement (N = 627), 36 (6%) avaient l'intention d'essayer de stopper après avoir répondu au questionnaire (* p test Mac-Neymar <0,001) et 316 (50%) ont déclaré qu'ils essaieraient de réduire.
- ➔ Parmi les fumeurs qui envisageraient le sevrage initialement (N = 3052), 1307 (43%) avaient l'intention d'essayer de stopper après avoir répondu au questionnaire (** p test Mac-Neymar <0,001) et 1479 (48,5%) ont déclaré qu'ils essaieraient de réduire.

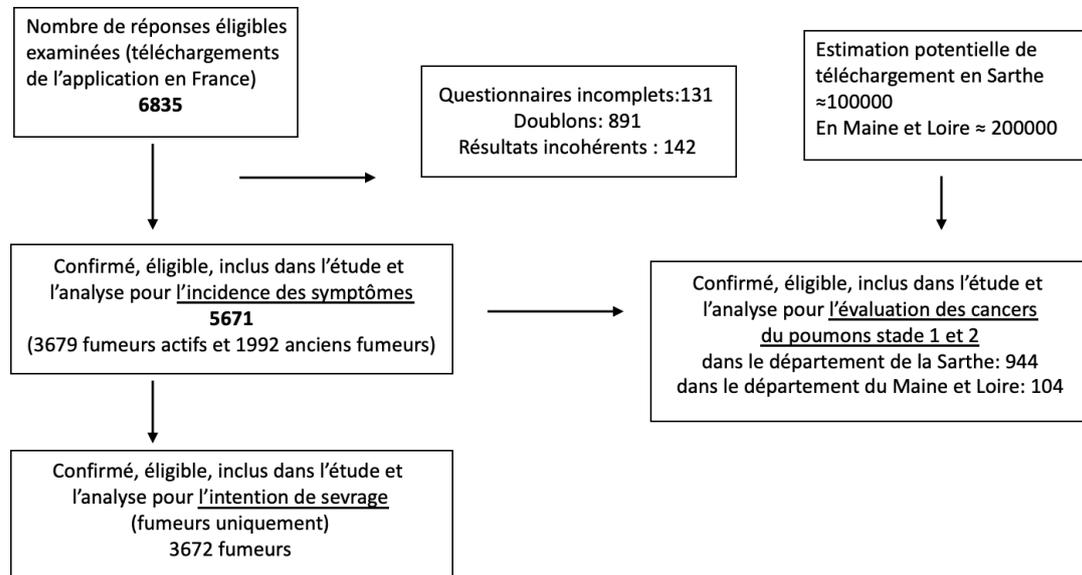
	Intention de sevrage après l'utilisation de Smokecheck		
	<i>Pas de sevrage</i>	<i>Réduction du tabac</i>	<i>Arrêt du tabac</i>
Fumeurs actifs qui ne souhaitent initialement pas stopper le tabac (avant l'utilisation de Smokecheck) (N=627)	269 (43%)	316 (50%)	36 (6%)*
<ul style="list-style-type: none"> • Alerte reçue (N=470) • Pas d'alerte reçue (N=157) 	201 68	235 81	29 7
Fumeurs actifs qui hésitent initialement à stopper le tabac (avant l'utilisation de Smokecheck) (N=3052)	261 (9%)	1479 (48%)	1307 (43%)**
<ul style="list-style-type: none"> • Alerte reçue (N=2361) • Pas d'alerte reçue (N=689) 	202 59	1138 341	1019 288

TABLE 3. CARACTERISTIQUES DES CANCERS DU POUMON POUR LES PATIENTS SYMPTOMATIQUES STADE 1 ET 2

Après le lancement de Smokecheck dans la Sarthe en 2019 (début le 03/06/2019), comparé en 2018 entre les 21/6/2018 et 28/8/2018.

Patients #	Âge	Symptômes	TNM	Stade	Histologie	Opérable	Chirurgie faite	pTNM
2018								
Patient 1	64	Toux chronique	T2N1M0	2	ADK	oui	oui	pT2pN1
Patient 2	70	Douleur poitrine	T2N0M0	1	ADK	oui	oui	pT1pN0
Patient 3	64	Dyspnée	T1N0M0	1	ADK	oui	oui	pT1pN0
Patient 4	64	Toux	T2N0M0	1	ADK	oui	oui	pT3pN2
Patient 5	69	Toux ; asthénie	T2N1M0	2	SCC	oui	oui	pT3pN1
2019								
Patient 1	59	Toux chronique	T2N0M0	1	ADK	oui	oui	pT2pN2
Patient 2	60	Douleur poitrine	T1N0M0	1	K sarc	oui	oui	pT3pN2
Patient 3	88	Toux chronique	T1N0M0	1	ADK	oui	oui	pT1pN0
Patient 4	51	Toux ; hémoptysie	T1N0M0	1	Carcinoïd	oui	oui	pT1pN2
Patient 5	51	Toux chronique ; asthénie	T3N0M0	2	SCC	oui	oui	pT2pN1
Patient 6	54	Toux chronique ; asthénie	T2N0M0	1	SCC	oui	non	X
Patient 7	64	Dyspnée	T2N0M0	1	ADK	oui	oui	pT2pN1
Patient 8	53	Nodule sous cutané	T1N0M0	1	ADK	oui	oui	pT3pN0
Patient 9	59	Toux chronique	T1N0M0	1	ADK	oui	oui	pT1pN1
Patient 10	29	Toux chronique	T1N0M0	1	Carcinoïd	oui	oui	pT1pN0
Patient 11	66	Douleur poitrine ; Perte de poids	T3N0M0	2	SCC	oui	oui	pT4pN1
Patient 12	75	Toux chronique ; Perte de poids	T1N0M0	1	ADK	oui	oui	pT2pN0
Patient 13	46	Douleur dans une jambe	T1N0M0	1	ADK	oui	oui	pT1pN0
Patient 14	58	Douleur dans une jambe	T1N0M0	1	ADK	oui	oui	pT1pN0

FIGURE 1. DIAGRAMME CONSORT



-> ETAPE 1: Question initiale pour les fumeurs actifs uniquement (3679 utilisateurs):

À propos de l'intention de sevrage

- 1) Vous ne souhaitez pas arrêter de fumer : OUI/NON 627 utilisateurs ont répondu OUI
- 2) Ou vous hésitez à arrêter : OUI/NON 3052 utilisateurs ont répondu OUI

-> ETAPE 2: 13 questions au sujet d'éventuels symptômes ont été posées à tous les utilisateurs (5671 utilisateurs)

-> ETAPE 3: Après les 13 questions

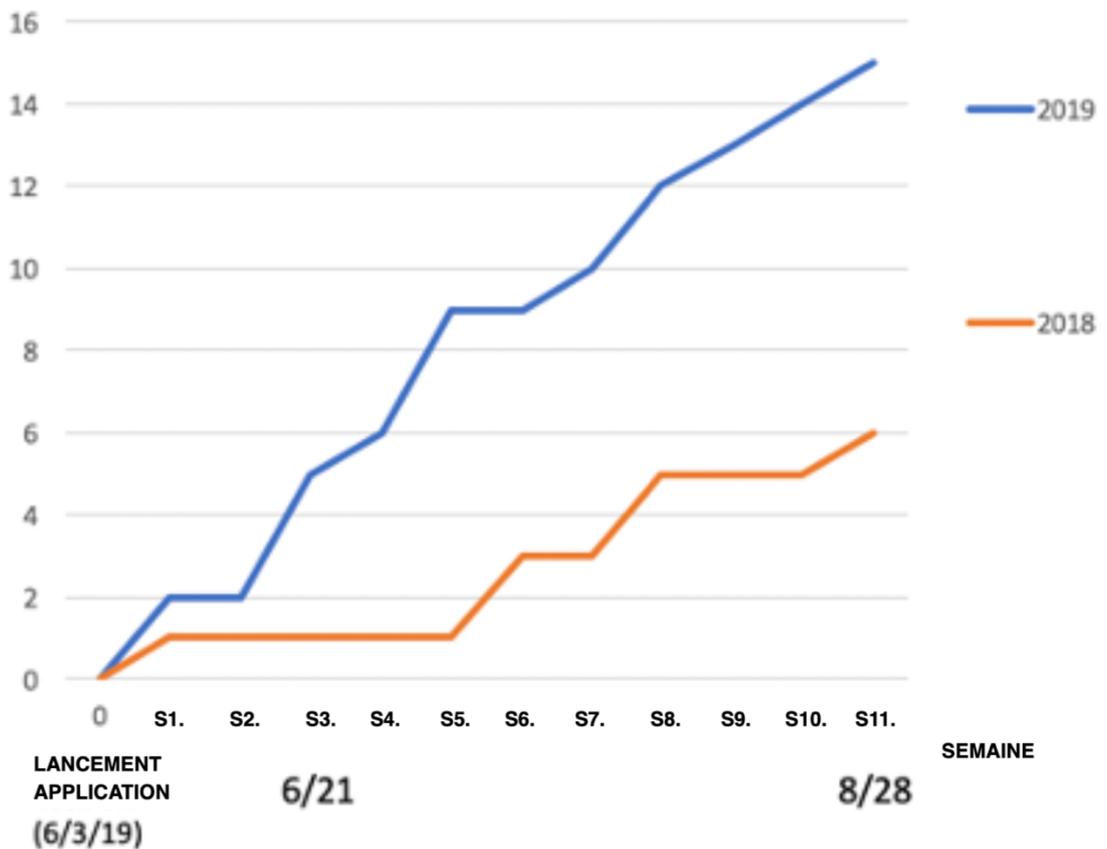
« Après cette première utilisation de Smokecheck, souhaitez vous :

- 1) Continuer de fumer sans réduire : OUI/NON : 531 (14%) ont répondu OUI
- 2) Continuer de fumer en réduisant : OUI/NON : 1796 (49%) ont répondu OUI
- 3) Sevrage complet : OUI/NON : 1345 (37%) ont répondu OUI »

FIGURE 2. NOMBRE CUMULE DES NOUVEAUX CAS DE CANCERS PULMONAIRES SYMPTOMATIQUES DE STADE 1-2 ELIGIBLE A LA CHIRURGIE

Durant les 12 semaines après le lancement de Smokecheck en 2019 (entre le 21/06/19 et le 28/08/2019) et pendant la même période en Sarthe en 2018, 1 an avant la sortie de l'application Smokecheck.

NOMBRE CUMULE DES NOUVEAUX CAS DE CANCERS PULMONAIRES SYMPTOMATIQUES DE STADE 1-2 ELIGIBLE A LA CHIRURGIE



ABRÉVIATIONS

ADK: « Adenocarcinoma »

AOMI: Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs

BPCO: BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

K sarc: « Sarcomatoid carcinoma »

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie

PRO: « Patient Reported Outcome »

SCC: « Squamous Cell Carcinoma »

TEP: Tomographie par Émission de Positons

ORIGINAL PAPER

Use of a smartphone self-monitoring application for cancer screening strategy and to encourage smoking cessation.

Edouard Stavaux (a), François Goupil (b), Ethan Basch (c), Guillaume Barreau (d), Anne Lise Septans (e), Bertrand Dauzenberg (f), Armelle Foulet (g), Norbert Padilla (h), Thierry Urban (i) and Fabrice Denis (j)

(a) CHU Nantes University, 5 Allée de l'Île Gloriette, 44093 Nantes, France, dr.stavaux@gmail.com

(b) Service de pneumologie, Centre Hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 Le Mans, France, fgoupil@ch-lemans.fr

(c) UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, NC 27516, eden_gifford@med.unc.edu

(d) CHU Nantes University, 5 Allée de l'Île Gloriette, 44093 Nantes, France, gubarreau@gmail.com

(e) Weprom, 49000 Angers, France, a.septans@weprom.fr

(f) Service de pneumologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France, bdautz@gmail.com

(g) Service d'anatomo-pathologie, Centre Hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 Le Mans, France, afoulet@ch-lemans.fr

(h) CPMN, 45 rue Chanoine Lelièvre 72015 Le Mans, France, njppadilla@wanadoo.fr

(i) Service de pneumologie, CHU Angers University, 4 Rue Larrey, 49100 Angers, France, thurban@chu-angers.fr

(j) Institut Inter-Regional de Cancérologie Jean Bernard, 72000 Le Mans, France, f.denis@cjb72.org

CREDIT AUTHOR STATEMENT

Edouard Stavaux : Writing - Original Draft, **François Goupil** : Validation, Writing - Review & Editing, **Ethan Basch** : Writing - Review & Editing, **Guillaume Barreau** : Writing - Review & Editing, **Anne Lise Septans** : Resources, Formal analysis, **Bertrand Dauzenberg** : Validation, **Armelle Foulet** : Validation, **Norbert Padilla** : Validation, **Thierry Urban** : Validation, Writing - Review & Editing, **Fabrice Denis** : Conceptualization, Methodology, Investigation, Supervision, Writing - Original Draft

TRIAL REGISTRATION: [clinicaltrials.gov Identifier: NCT04048954](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04048954)

ABSTRACT

OBJECTIVES

We previously demonstrated that symptom monitoring via mobile application detects lung cancer relapses early and improves detection and management of symptoms. The purpose of this study was to assess the impact on early symptomatic lung cancer screening and to evaluate its capacity to incite users to quit smoking or reduce consumption.

METHODS

Current and ex-smokers were recruited through an advertising campaign in the Sarthe county (France) proposing the free download of a smartphone application.

Application users were asked to answer 13 questions related to symptoms associated with tobacco-induced diseases (COPD, cardiovascular diseases, cancer). In the event of any positive answer, a message was displayed recommending consulting their general practitioner. The incidence of surgery-eligible lung cancer was assessed from cancer registry data 12 weeks after the media campaign.

RESULTS

5671 users were eligible for evaluation. A majority of users (73%) had at least one symptom requiring GP visit. Fourteen percent of the current smokers showed symptoms suggesting COPD, 16% suggesting stable angina, 12% were probably suffering from LEAD and 7% from possible cancer.

Surgery-eligible symptomatic lung cancer incidence was 24% versus 9% during the previous year ($P = .04$) in the Sarthe county whereas it remained unchanged in the neighboring county of Maine-et-Loire. Following application use, 37% of current smokers reported cessation intention and 49% reported reduction.

CONCLUSIONS

A majority of current and ex-smokers show worrying symptoms. This prospective study suggests that a self-monitoring smartphone application may encourage smokers to reduce tobacco use and may prompt high-risk individuals to seek lung cancer screening.

KEYWORDS

smoking cessation; mobile health; lung cancer; early detection; tobacco-induced pathologies

INTRODUCTION

Lung cancer is the most frequent cancer worldwide (2,09 million new cases in 2018) and the leading cause of death by cancer (1,76 million deaths in 2018)¹, whereas it is linked to an identifiable and avoidable risk factor in 90% of cases: tobacco. Moreover, 70 to 80% of lung cancers are diagnosed at a late and untreatable stage².

In addition, tobacco consumption may also result in other tumoral diseases (22% of deaths by cancer), cardiovascular diseases (CVD), and chronic pulmonary diseases such as COPD, extremely frequent yet under-evaluated pathology (80% of the concerned patients ignore their status) related to tobacco consumption in 85% of cases. Non-specific symptoms are commonly disregarded by patients³ even though COPD is expected to be the third cause of morbidity and mortality worldwide in 2020. Evolution of COPD includes exacerbations, notably reducing patients' quality of life, and a higher risk of lung cancer.

Yet, despite tobacco-cessation strategies ranging from awareness-raising campaigns to nicotine-replacement therapies, and - more recently - electronic cigarettes, long-term tobacco-cessation rates remain low⁴.

Through new information and communication technology (ICT) services named mobile health (mHealth) has become a cornerstone in oncology. Various clinical studies demonstrated longer survival in patients treated by chemotherapy⁵ and earlier detection of lung cancer recurrence⁶. MHealth offers numerous advantages: patients tend to understand better the stakes of their treatments, to gain knowledge on sentinel symptoms; and doctors may react faster. Besides, patients treated for cancer do not feel more anxious with new access to medical information and, quite contrarily, show increased satisfaction regarding their care⁷.

Systematic low-dose computed-tomography screening programs for smokers are currently under evaluation⁸⁹. It is not reimbursed by the French social security due to its high cost, and its real-life use remains limited (1,8% of smokers, after 7 years of availability in the USA)¹⁰.

A study conducted in England in 2015 showed that hailing smokers with persistent cough through a simple poster advertising campaign led to the diagnosis of 9% more lung cancers over the campaign period, and an increase in good-prognosis surgery-eligible stage I cancer diagnosis by 3 percentage points. The strapline was « *been coughing for 3 weeks or more? Tell your doctor* »¹¹. Current and ex-smokers often lack information regarding tobacco-related diseases¹² and frequently wait several months with symptoms before consulting a physician.

A dedicated self-monitoring application provides a regular analysis of symptoms in relation to tobacco consumption reported by patients on their smartphones and notifies them to consult their general practitioner in the event of suspicious symptoms. Knowledge about symptoms possibly indicating COPD, CVD or lung diseases may help patients to reduce tobacco consumption or even quit smoking¹³.

The purpose of this prospective study is to assess the incidence of the main symptoms associated with the leading tobacco-related diseases, to evaluate the capacity of the application to incite smokers and ex-smokers to quit smoking or reduce tobacco use, and to evaluate its impact on the incidence of symptomatic surgery-eligible lung cancer.

PATIENTS AND METHODS

Current and ex-smokers, who quit smoking during the past five years, were recruited via an advertising campaign on social media, newspapers and public posters in the city of Le Mans and in the Sarthe county (France) with the message « Smokecheck, 2 minutes for checking your health ». The campaign was held between 3rd June, 2019 and 20th June, 2019. The county General Practitioners (GP) also received information on the application and were encouraged to propose it to their patient.

The self-monitoring smartphone application was available for free download on Android® and Apple® application stores. After entering personal anonymous data (sex, age, tobacco consumption status, length/frequency of tobacco consumption), current smokers were asked whether they considered quitting or did not wish to at all. Both current and ex-smokers were then requested to answer 13 simple questions linked to symptoms (chest pain, chest tightness, cough, dyspnea, unusual tiredness, lower limb claudication, hematuria, hemoptysis, unintentional weight loss, dysphagia, dysphonia, palpable subcutaneous nodule, need to expectorate) possibly corresponding to the following diseases: cancer (lung, head-and-neck, esophagus, kidney, bladder), COPD, lower extremity arterial disease (LEAD) and angina. In the event of a positive answer to any of the mentioned points, a notification was sent, recommending the user to consult his general practitioner about the suspicious symptoms.

Besides, once the questionnaire was filled out, current smokers were asked whether they considered reducing tobacco consumption or quitting. In addition, a toll-free telephone number was provided for patient counseling on smoking cessation therapy.

For the purpose of this study, participants were included based on the following criteria: aged 16 years or above, being a current or former smoker (cessation within the past five years), informed consent on data use. Non-inclusion criteria were the lack of consent and the non-use of the application.

The study was approved by the French National Health Data Institute, which reviews ethical issues in human research, data confidentiality and safety. It was registered on Clinicaltrial.gov (NCT04048954).

STATISTICAL ANALYSIS

We first assessed the number of users presenting symptoms. We then evaluated the impact on smoking cessation intention after using the application and compared the rate of symptomatic lung cancer eligible for surgery in the Sarthe county and neighboring Maine-et-Loire during the application roll-out period with the same period in 2018. Analysis of new cases started 12 weeks after launching the application to allow time for required examinations (endoscopy, CT-scan, PET-scan...). This evaluation was conducted on the basis of private and public pathology laboratories' records in both Sarthe and Maine-et-Loire county, thus providing 100% of documented lung cancer cases. Records of both counties multidisciplinary team thoracic oncology meetings were analyzed to obtain the number of symptomatic, lung cancers eligible for surgery.

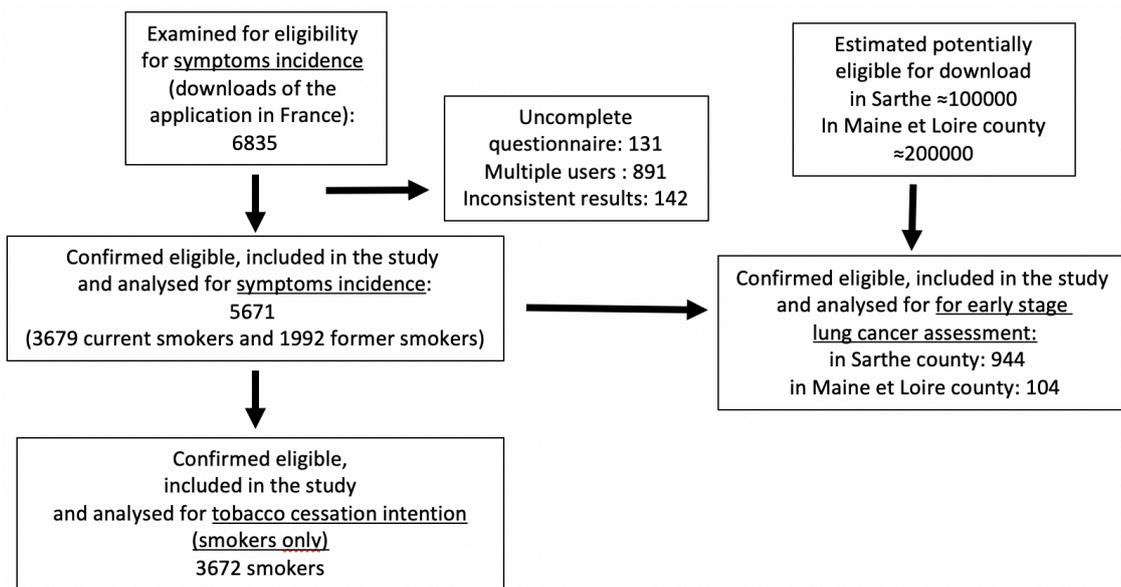
Fisher and Mac-Neymar tests were used for descriptive analysis with $P < 0.05$ considered to be statistically significant.

RESULTS

RECRUITED POPULATION

The application was downloaded 6835 times between 3rd June, 2019 and 31st December, 2019 and 5671 users were eligible. Among them, 3679 (65%) were current smokers and 1992 (35%) ex-smokers. Median age was 39 years, 58% were men and 42% were women. 3425 (60%) had a 20 pack-year smoking history and 4450 (78%) had been smoking for at least 20 years. It was downloaded by 944 users in the Sarthe county and 104 in neighboring Maine-et-Loire (Figure 1).

Figure 1 : CONSORT Diagram



STEP 1: Baseline questions for current smokers only (3679 users):

« About smoking cessation:

- 1) You don't want to stop smoking: YES/NO 627 users said YES
- 2) Or you are hesitating to stop: YES/NO: 3052 users said YES

STEP 2: 13 questions about symptoms were asked to the whole population (5671 users)

STEP 3: After symptoms questionnaire:

"At the end of this 1st use of Smokecheck, do you consider:

- 1) To continue your consumption without reduction YES/NO: 531 (14%) said YES
- 2) To continue by reducing consumption YES/NO: 1796 (49%) said YES
- 3) Total cessation of tobacco YES/NO: 1345 (37%) said YES

NOTIFICATIONS

A notification was sent to a majority of users (4118 of 5671 [73%]). Current smokers were notified significantly more often than ex-smokers (77% vs. 65%; $P < 0.001$). Most-frequently detected symptoms were unusual tiredness (36%), persistent cough (29%), dyspnea (26%) and persistent chest pain (23%). (Table1)

Table 1 Symptoms self-assessed on the smartphone application by current or former smokers who stopped smoking by less than 5 years

Symptoms that triggered notification to user	Current Smokers N=3679	Former Smokers N=1992	P-value
Have you noticed a persistent unusual tiredness that has lasted for 3 weeks?	1401 (38%)	622 (31%)	<.0001
Have you been coughing for 3 weeks or more?	1269 (34%)	389 (20%)	<.0001
Have you had, for 3 weeks or more, an unusual shortness of breath when walking in flat terrain compared to someone of the same age?	1092 (30%)	410 (21%)	<.0001
Do you have unusual shoulder pain or chest pain that has been persistent for 3 weeks or more?	870 (24%)	416 (21%)	0.01
In the last 3 past weeks, have you had any pain or squeezing sensation in your chest during an effort?	571 (16%)	222 (11%)	<.0001
Have you had in the last weeks a pain with 1 or 2 legs occurring at the walk and imposing the stop of the effort?	455 (12%)	205 (10%)	0.02
Do you currently have a change in your voice that has lasted for more than 3 weeks or more?	380 (10%)	161 (8%)	0.01
Have you unintentionally lost 3kg or more in the last 3 months?	325 (9%)	123 (6%)	<.0001
Have you recently noticed the appearance of an unusual lump under the skin?	303 (8%)	155 (8%)	<.0001
Do you have persistent difficulties swallowing food for 3 weeks or more?	126 (3%)	77 (4%)	<.0001
In the last 3 weeks, have you observed the presence of blood in your sputum?	82 (2%)	49 (2%)	<.0001
In the past 3 weeks, have you observed blood in your urine?	43 (1%)	18 (1%)	<.0001

SYMPTOMS AND SMOKING DURATION

We observed that smokers with a longer smoking history were more frequently notified.

Indeed, 78% (3213 of 4118) of the patients who received a notification had a smoking history of over 20 years while 22% (905 of 4118) had less than 20 years of smoking history, $P < 0.001$).

NUMBER OF SYMPTOMS

On average, users who received a notification had 1,93 symptoms. Current smokers had 2,13 symptoms whereas former smokers had 1,57 symptoms ($P < 0.001$).

TOBACCO-INDUCED DISEASES

Several symptoms, isolated or in association, may suggest tobacco-induced diseases accessible to specific screening.

→ Associated symptoms which may be indicators of COPD, such as 3-week persistent cough with a dyspnea need to expectorate or not was reported by 14% of current smokers and so did 7% of ex-smokers ($P < 0.001$).

→ Lower-limb pain suggesting LEAD was found in 12% of notified current smokers and 10% of notified ex-smokers ($P = .02$).

→ 16% of current smokers having received a notification presented symptoms suspicious of stable angina, compared with 11% of ex-smokers ($P < 0.001$).

→ 7% of current smokers were notified for symptoms suggesting pulmonary, urinary or head-and-neck cancer, such as hemoptysis, hematuria, unintentional weight loss associated with chest pain or dysphagia; so did 5% former-smokers ($P = .01$)

MORE SPECIFIC SYMPTOMS

Asthenia associated with another symptom may suggest tobacco-induced complications, but it cannot be considered as specifically linked to tobacco consumption when isolated. Provided that the application also recorded notifications to patients who had only filled this symptom, we removed this data and then noticed a lower number of notifications, amounting to 3784, representing 67% (vs. 4118 - 73%), with 71% of current smokers and 58% of ex-smokers notified.

CESSATION INTENTION

37% of users considered quitting smoking after using the application, 49% considered reducing their consumption and 14% did not plan any change.

Before answering the 13-item questionnaire, 627 of 3679 current smokers (17%) had declared that they did not wish to quit smoking. However, 5,7% of them changed their mind and declared they wanted to quit after completing the questionnaire ($P < 0.001$).

Among the 3052 smokers who hesitated to quit before answering the 13 questions, 42.8% then declared their intention to quit and 48.5% to reduce their consumption.

After completing the questionnaire, 1490 of the 1949 smokers who had declared that they wanted to reduce their consumption had received a notification (76,4%), and so did 1368 of the 1772 (77.2%) who declared that they wanted to quit.

Table 2 Consideration of smoking cessation assessed by 3679 current smokers before symptom questionnaire intervention, and subsequent intention to try smoking reduction or cessation after symptom questionnaire of the application.

Among current smokers who stated they would not consider stopping tobacco use at baseline (N=627), 36 (6%) intended to try cessation following the use of the application (*p Mac-Neymar test <.001) and 316 (50%) stated they intended to try reduction. Among smokers who would consider cessation at baseline (N=3052), 1307 (43%) intended to try cessation following the use of the application (**p Mac-Neymar test <.001) and 1479 (48,5%) intended to try reduction.

	Smoking intention of current smokers after application use		
	No smoking change	Smoking reduction	Smoking cessation
Current smokers who would not consider cessation at baseline (N=627)	269 (43%)	316 (50%)	36 (6%)*
<ul style="list-style-type: none"> • Alert received (N=470) • No alert received (N=157) 	201 68	235 81	29 7
Current smokers who would consider cessation at baseline (N=3052)	261 (9%)	1479 (48%)	1307 (43%)**

• Alert received (N=2361)	202	1138	1019
• No alert received (N=689)	59	341	288

INCIDENCE OF SYMPTOMATIC, SYMPTOMATIC LUNG CANCER ELIGIBLE FOR SURGERY

→ IN THE SARTHE COUNTY (944 DOWNLOADS)

Between 21st June 2018 and 21st August 2018, 54 new cases of lung cancer were diagnosed, whereas 58 new cases were diagnosed over the same period in 2019, *i.e.* 12 weeks after launching the application in the Sarthe county.

The number of symptomatic lung cancers eligible for surgery increased from 9% during that period in 2018 to 24% over the same period in 2019 ($P = .004$) (Figure 2, Table 3).

Table 3 Patient with symptomatic lung cancer characteristics during the 21/6/2018 et le 28/8/2018 (2018) and after the application kick off in Sarthe county during the same period in 2019 (kick-off on 3/6/2019). Patient 13 and Patient 14 had leg claudication which led to visit.

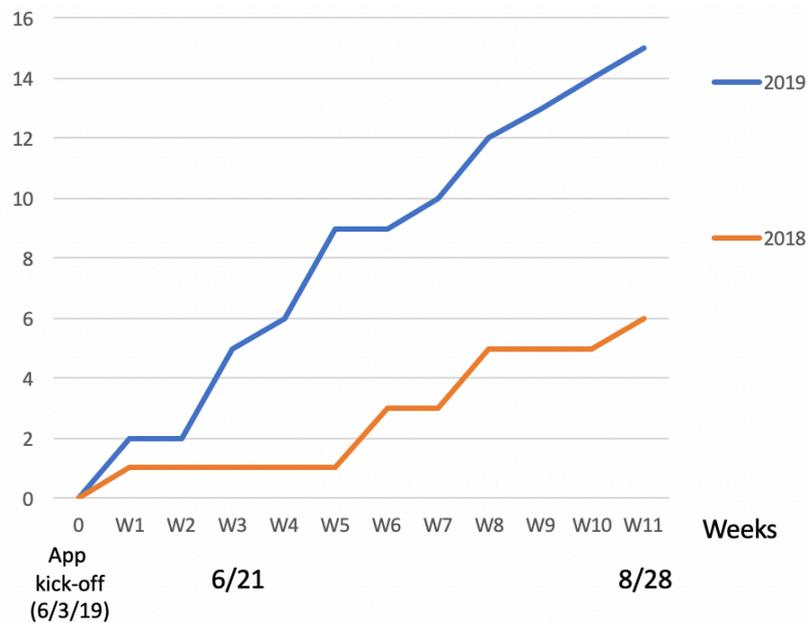
Patients #	Age	Symptom	TNM	Stage	Histology	surgery	performed	pTNM
2018								
Patient 1	64	Persistent cough	T2N1M0	2	ADK	yes	yes	pT2pN1
Patient 2	70	Chest pain	T2N0M0	1	ADK	yes	yes	pT1pN0
Patient 3	64	dyspnea	T1N0M0	1	ADK	yes	yes	pT1pN0
Patient 4	64	cough	T2N0M0	1	ADK	yes	yes	pT3pN2
Patient 5	69	Cough asthenia	T2N1M0	2	SCC	yes	yes	pT3pN1
2019								
Patient 1	59	Persistent cough	T2N0M0	1	ADK	yes	yes	pT2pN2
Patient 2	60	Chest pain	T1N0M0	1	K sarc	yes	yes	pT3pN2
Patient 3	88	Persistent cough	T1N0M0	1	ADK	yes	yes	pT1pN0
Patient 4	51	Cough and hemoptysis	T1N0M0	1	Carcinoid	yes	yes	pT1pN2
Patient 5	51	Persistent cough and asthenia	T3N0M0	2	SCC	yes	yes	pT2pN1
Patient 6	54	Persistent cough and asthenia	T2N0M0	1	SCC	yes	no	X
Patient 7	64	dyspnea	T2N0M0	1	ADK	yes	yes	pT2pN1
Patient 8	53	Lump under skin	T1N0M0	1	ADK	yes	yes	pT3pN0
Patient 9	59	Persistent cough	T1N0M0	1	ADK	yes	yes	pT1pN1
Patient 10	29	Persistent cough	T1N0M0	1	Carcinoid	yes	yes	pT1pN0
Patient 11	66	Chest pain and weight loss	T3N0M0	2	SCC	yes	yes	pT4pN1
Patient 12	75	Persistent cough and weight loss	T1N0M0	1	ADK	yes	yes	pT2pN0
Patient 13	46	Pain in one leg	T1N0M0	1	ADK	yes	yes	pT1pN0
Patient 14	58	Pain in one leg	T1N0M0	1	ADK	yes	yes	pT1pN0

→ IN NEIGHBOURING MAINE-ET-LOIRE *DEPARTEMENT* (104 DOWNLOADS)

The number of symptomatic lung cancers eligible for surgery was stable between 2018 (14%) and 2019 (15%) in this county, where the application was not deployed ($P < 0.001$).

Figure 2 : Cumulative number of new symptomatic lung cancers eligible for surgery during the 12 weeks after the application kick-off in 2019 (assessed between 6/21/19 and 8/28/2019) and during the same period without application availability in Sarthe in 2018.

Cumulative number of new symptomatic lung cancers eligible for surgery



DISCUSSION

KEY RESULTS

1) *Representative population and important use of the application despite an advertising campaign limited in time and space*

To the extent of our knowledge, this is the first prospective real-life study with a self-monitoring application aiming to detect symptoms of smokers and ex-smokers in order to incite them to quit smoking and to consult their physician for early detection of tobacco-induced diseases, such as lung cancer. Despite a local campaign in a single county (Sarthe) and over a limited two-week period, the application was downloaded nearly 7000 times, 80% of which occurred in other counties. Social networks and word of mouth among users' families certainly spread the use of the application further. This strong participation allowed to quickly reach a high number of users with clinical features similar to those of smokers in other studies. Indeed, the median age of smokers and ex-smokers, who had quit within the past five years, was 39 years, with 42% of women in our study. *Hayek et al.* randomized e-cigarettes and nicotine replacement therapy, with a median age of 41 years and 48% of women ¹⁴.

2) *Frequency of symptoms and diseases*

A majority of users received a notification (73%), especially among current smokers (77%, vs. 65% of ex-smokers).

A significant number of smokers presented symptoms or associations of symptoms suggesting tobacco-induced diseases: 14% had symptoms suggesting COPD, 16% stable angina, 12% were probably suffering from LEAD and 7% could have cancer. Number and incidence of symptoms indicating these diseases appeared to be lower after recent cessation (under five years), which contributes to show that smoking cessation can help to prevent them.

3) *Smoking cessation intention*

After using the application, a significant number of current smokers have declared their intention to reduce their tobacco consumption (49%) and 37% have declared their intention to quit altogether.

Among those who declared an intention to reduce consumption after filling out the questionnaire, 76.4% received a notification through the application, and 77.2% of those who stated that they wanted to quit were notified.

Even though the questionnaire only collected declarations of intent, which cannot be easily verified in practice, triggered notifications brought to light some concerns, which seem to prompt smokers to reduce consumption or even quit smoking. This behavior change elicited by raised awareness about tobacco-induced symptoms is a new personalized approach, as smokers are directly and objectively facing the abnormality of such symptoms. These can lead to smoking cessation, as it has been observed among 42.8% of the smokers who had claim to hesitate about quitting (representing 83% of all smokers in this study).

4) *Cancer screening*

The launch of the application in June 2019 is linked to a significant increase in the number of symptomatic surgery-eligible lung cancers within the 12 weeks following the start of the advertising campaign and the

availability for free of the application in the Sarthe county where it was downloaded 944 times. Over the same period in 2018, only 9% of lung cancers diagnosed on symptoms were eligible for surgery. In the neighboring Maine-et-Loire county where the application was only downloaded 104 times, the number of symptomatic cancers diagnosed at an operable stage, had not increased significantly (14% between 21st June 2018 and 28th August 2018; and 15% between the same dates in 2019). These figures suggest a positive correlation between the availability of the application (as well as its download) and the increase in detections of symptomatic lung cancers eligible for surgery.

LIMITATIONS

This study had several limits. First, there was no control group. Second, the application is a self-monitoring application in which information is self-reported and not a PRO application which reports data to physician. Thus data left unverified, whether regarding symptoms or smoking cessation intentions. Several symptoms triggering notifications are not very specific of tobacco-induced diseases when isolated, and thus raise the number of user alerts. By removing isolated asthenia from all notifications (334), we reached a rate of notification of 67% (vs. 73%), and by removing isolated subcutaneous nodules (79), we reached 65%. These two symptoms, when recorded isolated, could be removed from further versions of the application, in order to be more specific in detecting tobacco-induced complications. This may also prevent the difficult absorption by physicians of the numerous additional consultations expected after nationwide coverage.

The increase in the incidence of surgery-eligible cancers was not assessed through direct contact with users, as this study was based on health data requiring full anonymity. Evaluation was indirectly conducted, by triangulating oncology and pathology records, which gather nearly 100% of cases in the concerned counties (Sarthe and Maine-et-Loire), as well as data from application downloads. This result would have been more relevant if a direct link between the use of the application and cancer diagnosis had been established, but the chosen methodology could not allow it. General practitioners' awareness raising activities and the advertising campaign itself also may have contributed to the early detection of these cancers.

GENERALISABILITY

Among smokers and ex-smokers, symptoms related to tobacco-induced diseases are frequent. The application is a self-monitoring mHealth tool that could encourage GP consults whenever suspicious symptoms may appear, setting up strong prevention dynamics in total safety as opposed to some uses of e-cigarettes. Physicians could also implement earlier treatments against diseases such as COPD, being a significant risk factor of cancer and the third cause of mortality in France, as well as coronary and other arterial diseases, whose early treatment also represent major benefits. The early detection and management of these diseases may lead to reduce cancer incidence and support a preventive role of this application against lung cancer. Finally, this application may be a relevant tool to prompt symptomatic smokers to schedule a thoracic CT, with the hope to foster participation to this modality of cancer screening, whose benefit on survival rates was proven despite weak participation in real life^{8 9}

In the light of these results, it is expected that this simple and cheap tool should be included in official recommendations from public health authorities and disseminated with screenings of tobacco-induced complications and cessation support.

CONFLICTS OF INTEREST

Thierry Urban: AstraZeneca and Novartis

Fabrice Denis: Astra-Zeneca, Ipsen, Sivan Innovation, Pfizer, Chugai and Roche

FUNDING

There is no funding sources for the manuscript, SIVAN INNOVATION Ltd was in charge of the development of the application but had no role in the design of the study; the collection, analysis, or interpretation of the data; the writing of the manuscript; or the decision to submit the manuscript for publication.

ABBREVIATIONS

ADK: Adenocarcinoma

SCC: Squamous cell carcinoma

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

CVD: Cardiovascular diseases

GP: General practitioners

ICT: Information and communication technology

K sarc: Sarcomatoid carcinoma

LEAD: Lower extremity artery disease

PRO: Patient reported outcome

REFERENCES

1. World health organization. WHO PRESS RELEASE N° 263. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Guide cancer bronchopulmonaires https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf.
3. DELMAS MC, PASQUEREAU A, ROCHE N, ANDLER R, RICHARD JB, santé 2017 GB. Connaissance de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France : Baromètre santé 2017. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2018;n°35-36:703-708.
4. Gomajee R, El-Khoury F, Goldberg M, et al. Association Between Electronic Cigarette Use and Smoking Reduction in France. *JAMA Intern Med*. July 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.1483
5. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*. 2017;318(2):197-198. doi:10.1001/jama.2017.7156
6. Denis F, Basch E, Septans A-L, et al. Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer. *JAMA*. 2019;321(3):306-307. doi:10.1001/jama.2018.18085
7. Gravis G, Protière C, Eisinger F, et al. Full access to medical records does not modify anxiety in cancer patients. *Cancer*. 2011;117(20):4796-4804. doi:10.1002/cncr.26083
8. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening | NEJM. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1102873>.
9. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513. doi:10.1056/NEJMoa1911793
10. Pham D, Bhandari S, Oechsli M, Pinkston CM, Kloecker GH. Lung cancer screening rates: Data from the lung cancer screening registry. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):6504-6504. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6504
11. Moffat J, Bentley A, Ironmonger L, Boughey A, Radford G, Duffy S. The impact of national cancer awareness campaigns for bowel and lung cancer symptoms on sociodemographic inequalities in immediate key symptom awareness and GP attendances. *Br J Cancer*. 2015;112(s1):S14-S21. doi:10.1038/bjc.2015.31
12. GLCC: Global briefing: symptom awareness and attitudes to lung cancer Findings from a global study. <http://www.lungcancercoalition.org/uploads/docs/Global%20briefing%20-%20FINAL.pdf>.
13. Ironmonger L, Ohuma E, Ormiston-Smith N, Gildea C, Thomson CS, Peake MD. An evaluation of the impact of large-scale interventions to raise public awareness of a lung cancer symptom. *Br J Cancer*. 2015;112(1):207-216. doi:10.1038/bjc.2014.596
14. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2019;380(7):629-637. doi:10.1056/NEJMoa1808779

Vu, le Président du Jury,
Professeur SUPIOT Stéphane

Vu, le Directeur de Thèse,
Docteur DENIS Fabrice

Vu, le Doyen de la Faculté,
Professeur JOLLIET Pascal

NOM : STAVAUX

PRENOM : EDOUARD

Titre de Thèse : Évaluation prospective de l'impact d'une application smartphone « Smokecheck » sur le dépistage précoce de carcinomes bronchiques et sur l'intention de sevrage tabagique.

OBJECTIFS

L'objectif de cette étude prospective est d'évaluer l'incidence des principaux symptômes associés aux principales pathologies induites par le tabac chez une population de fumeurs et anciens fumeurs par l'intermédiaire d'une application Smartphone « Smokecheck » et d'en évaluer la capacité à inciter les utilisateurs à stopper ou réduire leur consommation tabagique, ainsi que son impact sur le stade des cancers bronchiques.

METHODE

Fumeurs et anciens fumeurs ont été recrutés par l'intermédiaire d'une campagne publicitaire dans le département de la Sarthe en leur proposant de télécharger gratuitement une application Smartphone d'auto-surveillance (*self-monitoring*).

Il leur a été demandé de répondre à 13 questions en lien avec des symptômes correspondant à des maladies induites par le tabac (BPCO, maladies cardio-vasculaires, cancers). En cas de réponse positive à un symptôme, un message leur recommandant de consulter leur médecin traitant s'affichait. De plus, il était demandé leur intention de sevrage, avant et après leur réponse à ces 13 questions. Enfin une étude de l'incidence des stades 1 et 2 des cancers bronchiques diagnostiqués pendant la phase de déploiement était réalisée à partir de différents registres et comparée à l'année précédente.

RÉSULTATS

5671 utilisateurs étaient évaluables. Une alerte a été déclenchée chez la majorité des utilisateurs (73%), avec une incidence plus élevée chez les fumeurs actifs (77% vs 65% $p < 0.001$). Les symptômes d'alerte les plus fréquents, étaient l'asthénie (36%), la toux (29%), la dyspnée (26%) et les douleurs thoraciques persistantes (23%).

14% des fumeurs avaient des symptômes évocateurs de BPCO, 16% évocateurs d'un angor d'effort, 12% probablement porteurs d'une AOMI et 7% un potentiel cancer.

37% des utilisateurs ont déclaré envisager l'arrêt du tabac et 49% une réduction de leur consommation. Le taux de cancers bronchiques de stade 1-2 chirurgicaux était de 24% versus 9% à la même période de l'année précédente ($p = 0.04$) dans le département d'expérimentation de la Sarthe, alors qu'il était inchangé dans le département voisin du Maine et Loire.

CONCLUSION

Une majorité de fumeurs et anciens ont des symptômes inquiétants et l'usage de l'application oriente une majorité des fumeurs vers une intention de sevrage ou de réduction de consommation. Le déploiement de l'application semble augmenter la détection de cancers bronchiques symptomatiques à des stades précoces opérables.

MOTS-CLES

Télé médecine ; e-santé ; santé mobile ; m-santé ; arrêt du tabac ; cancer du poumon ; détection précoce ; dépistage ;