



**AVIS - PERTINENCE DE L'UTILISATION  
DES TESTS MOLÉCULAIRES POUR  
PRÉCISER LE DIAGNOSTIC  
DES NODULES THYROÏDIENS  
À CYTOLOGIE INDÉTERMINÉE**

---

Fiche synthèse de l'avis produit  
par l'Institut national d'excellence  
en santé et en services sociaux

Janvier 2021

---

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Il s'agit d'un abrégé de l'avis intitulé *Pertinence de l'utilisation des tests moléculaires pour préciser le diagnostic des nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée* publié en janvier 2021. Ces deux documents peuvent être consultés à la section [Publications](#) du site [inesss.qc.ca](https://inesss.qc.ca).

#### **Équipe de production scientifique de la fiche synthèse**

Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé

##### **Auteurs principaux**

Mélanie Béland, Ph. D.  
Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.

##### **Collaborateurs internes**

Frédéric Breton, B. Sc.  
Éric Potvin, Ph. D.

##### **Coordonnateur scientifique**

Jim Boulanger, Ph. D.

##### **Adjoint à la direction**

Yannick Auclair, Ph. D.

##### **Directrice**

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

#### **Transfert de connaissances**

Secrétariat général et Direction des communications et du transfert de connaissances

##### **Professionnel scientifique**

Claude Boutin, M. Ps.

##### **Conseillère en design graphique**

Julie Sangollo, B.A.

##### **Coordonnatrice scientifique**

Renée Latulippe, M.A.

## Les nodules thyroïdiens Relativement fréquents et bénins pour la plupart

La détection d'un nodule thyroïdien est chose courante. Environ 5 % de la population des régions du monde où l'apport en iode est suffisant présente un nodule palpable lors d'une évaluation clinique.

L'examen de la région du cou par imagerie diagnostique pour des motifs non liés à la thyroïde a également permis l'identification fortuite d'un nodule asymptomatique, souvent petit, chez 19 à 68 % des individus.

La prévalence des nodules thyroïdiens augmente avec l'âge, le genre féminin et l'indice de masse corporelle. Bien que les nodules détectés fortuitement ou par le biais d'une palpation soient généralement bénins, une tumeur maligne est diagnostiquée chez 7 à 15 % des individus. Un traitement chirurgical est habituellement recommandé pour les nodules qui s'avèrent cancéreux.

La Société canadienne du cancer estime à :



**1 890 le nombre de nouveaux cas de cancer de la thyroïde diagnostiqués au Québec en 2019**

## MISE EN CONTEXTE

Les nodules thyroïdiens détectés font en général l'objet d'une évaluation échographique et, lorsque le risque de malignité le justifie, une biopsie par aspiration à l'aiguille fine (BAAF) est pratiquée. La biopsie est généralement utile pour distinguer les nodules bénins de ceux qui sont malins et orienter la prise en charge vers une surveillance active ou une résection chirurgicale. Dans 20 à 30 % des cas cependant, le résultat de la cytologie est indéterminé (Bethesda III ou IV) et la prise en charge optimale est plus difficile à déterminer.

Dans ces circonstances, le seul moyen d'établir un diagnostic définitif consiste à procéder à une résection chirurgicale (lobectomie diagnostique). Toutefois, la majorité des nodules à cytologie indéterminée sont véritablement bénins (84 % des nodules de catégorie Bethesda III et 74 % de ceux de catégorie IV). Par conséquent, cette pratique peut être perçue comme une source de surtraitement, susceptible d'avoir des répercussions importantes sur le patient ainsi que sur les ressources du système de santé. De plus, elle présente un risque non négligeable d'hypothyroïdie postopératoire qui nécessite une hormonothérapie de substitution.

☞ La décision de prise en charge des nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée est évaluée dans le contexte des facteurs de risque cliniques, échographiques et cytologiques de chaque patient et selon ses préférences.

Durant la dernière décennie, des tests moléculaires ont été développés et proposés sur le marché américain dans le but d'exclure la malignité parmi les spécimens à cytologie indéterminée sans recourir à la chirurgie. Les trois tests de cette nature actuellement disponibles sont ThyroSeq (v3), Afirma GSC et ThyGeNext/ThyraMIR<sup>1</sup>.

### Les analyses moléculaires

Ces analyses combinent différentes approches incluant la détection de mutations, d'insertions/délétions, de fusions géniques, d'altérations du nombre de copies ou de l'expression de plusieurs gènes cibles. L'analyse moléculaire permet de préciser la nature des spécimens à cytologie indéterminée, d'améliorer la stratification du risque de malignité et de réduire le nombre de chirurgies inutiles.

<sup>1</sup>Une étude de validation clinique est en cours pour ce test.

## MANDAT DE L'INESSS

Les tests moléculaires sont offerts à un coût élevé par des laboratoires privés établis aux États-Unis, qui en font un usage exclusif. Par conséquent, l'analyse ne peut être réalisée dans les laboratoires publics québécois.

Des demandes de remboursement de 5 385 \$ CA l'unité ont récemment été déposées auprès de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour l'analyse ThyroSeq (v3). C'est dans ce contexte que la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) de la Direction générale des affaires universitaires, médicales, infirmières et pharmaceutiques (DGAUMIP) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'INESSS d'évaluer la pertinence de recourir aux tests moléculaires pour préciser le diagnostic des nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée.

## MÉTHODOLOGIE EMPLOYÉE

Dans le but de remplir son mandat, l'INESSS a procédé à une revue rapide de la littérature scientifique afin de documenter les divers aspects en lien avec la performance et l'utilité clinique des tests moléculaires, la perspective des patients et les données d'efficacité publiées par d'autres pays ou provinces. Un portrait québécois de la prise en charge actuelle des nodules thyroïdiens a été dressé au moyen des données expérientielles et contextuelles issues de la consultation d'experts québécois et de la base de données SMOD de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Une analyse économique a également été réalisée au moyen de ces données.

## PERFORMANCE DES TESTS MOLÉCULAIRES

### Capacité à exclure la malignité

Selon certaines sociétés savantes, les nodules à cytologie indéterminée pourraient éviter la chirurgie et demeurer en observation si une analyse moléculaire permettait de prédire un diagnostic bénin avec un risque résiduel de maladie inférieur ou égal à 5 % (valeur prédictive négative [VPN]  $\geq$  95 %).

Toutefois, dans un contexte où l'utilisation des tests moléculaires contribue à limiter le nombre de nodules réséqués, la valeur de la prévalence locale de la maladie est désormais inconnue. Par ailleurs, une certaine variation dans l'interprétation du résultat de la cytologie par différents cytopathologistes a également été documentée. Ainsi, l'expérience de chaque établissement de santé en matière d'examen cytopathologique pourrait influencer sur le contenu de la catégorie indéterminée (en termes de prévalence de la maladie) et, par conséquent, sur le risque résiduel associé aux nodules moléculairement bénins non réséqués.

Au Québec, l'analyse des données contextuelles a relevé la présence d'écart importants quant au volume annuel de biopsies par aspiration à l'aiguille fine compilé pour chaque établissement de santé. Par conséquent, le risque résiduel de maladie à la suite d'un résultat moléculairement bénin est susceptible de varier grandement d'un établissement à l'autre.

### Délibération des experts



Bien que la prévalence de la maladie ait une incidence sur la performance locale des tests pour l'identification des nodules bénins, les experts consultés se sont dits peu préoccupés par cette variable et son effet sur le risque résiduel de maladie lorsque le résultat est moléculairement bénin.

Le motif de leur position repose sur le fait suivant :

- la progression lente des lésions malignes de stade précoce, et le suivi réservé aux nodules moléculairement bénins, permettraient d'envisager une prise en charge sécuritaire, même en cas de résultat faussement négatif.

Le cas des patients perdus de vue au suivi clinique représente toutefois une préoccupation dans ce contexte.

Aucune étude de validation clinique indépendante du fabricant n'est attendue à court terme.

## UTILITÉ CLINIQUE DES TESTS MOLÉCULAIRES

### Capacité à réduire le nombre de chirurgies

Le taux de chirurgies thyroïdiennes parmi les nodules à cytologie indéterminée soumis à l'évaluation moléculaire a été recensé dans le but de préciser l'utilité clinique de chaque test. Globalement, le niveau de preuve associé à la démonstration de l'utilité clinique est faible, et plusieurs limites ont été relevées, dont :

- l'absence de comparaison adéquate entre l'emploi des tests moléculaires et la pratique standard actuelle;
- le manque d'information sur les critères qui guident l'usage du test évalué ou l'absence de tels critères (usage systématique);
- le manque de précisions sur la durée médiane du suivi;
- le fait que la plupart des données publiées concernent des versions antérieures qui ne sont plus disponibles sur le marché. Les données d'utilité clinique pour les tests ThyroSeq v3 et Afirma GSC sont limitées.

⚠ À défaut d'un résultat moléculairement bénin, les nodules sélectionnés pour l'évaluation moléculaire devraient faire l'objet d'une lobectomie diagnostique.

### Délibération des experts



Même si un doute persiste quant aux retombées réelles des tests moléculaires dans la population ciblée, les experts sont d'avis qu'il existe un besoin clinique non comblé pour réduire de façon non invasive, l'incertitude diagnostique associée aux nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée.

Les motifs de leur position reposent sur les faits suivants :

- un résultat moléculairement bénin pourrait constituer un facteur rassurant pour le patient, en comparaison avec le risque initial de maladie associé aux nodules à cytologie indéterminée;

- l'emploi de ce type de test, en remplacement de la lobectomie diagnostique, permettrait au patient d'éviter une chirurgie comportant un risque d'hypothyroïdie postopératoire et libérerait du temps opératoire pour ce secteur d'activité ainsi que pour d'autres spécialités.

## IMPACT ÉCONOMIQUE DES TESTS MOLÉCULAIRES

Étant donné que les résultats issus des évaluations de l'efficacité réalisées dans d'autres pays ou provinces sont variables et ne peuvent être appliqués au contexte québécois, l'INESSS a réalisé une analyse de l'efficacité et de l'impact budgétaire des tests moléculaires (ThyroSeq v3 et Afirma GSC) pour préciser le diagnostic des nodules thyroïdiens à cytologie indéterminée. Globalement, les résultats révèlent ce qui suit :

- aux seuils d'efficacité généralement acceptés, l'utilisation de ThyroSeq v3 serait probablement efficace. Sur la base des données disponibles, la probabilité de l'efficacité associée à l'emploi du test Afirma GSC serait incertaine.
- l'impact budgétaire lié au remboursement public des tests moléculaires serait variable selon les scénarios envisagés. Le remboursement de l'analyse ThyroSeq v3 pourrait diminuer les coûts, comparativement à la lobectomie diagnostique, alors que le remboursement du test Afirma GSC pourrait les augmenter. Plusieurs variables, y compris la prévalence de la maladie dans la catégorie indéterminée, la proportion de nodules réséqués selon le résultat moléculaire, la spécificité de l'analyse et son coût unitaire sont susceptibles de faire varier les résultats du scénario de base.

### Délibération des experts



Une économie de coûts est envisageable pour le diagnostic et la prise en charge des nodules à cytologie indéterminée si l'efficacité anticipée de l'approche moléculaire est avérée.

## RECOMMANDATION DE L'INESSS

L'INESSS reconnaît le caractère prometteur des tests ThyroSeq v3 et Afirma GSC pour préciser le diagnostic des nodules thyroïdiens dans certains cas de cytologie indéterminée. Toutefois, compte tenu de l'incertitude liée à la validité et à l'utilité clinique de ces tests et de l'effet de certaines variables sur les coûts de l'approche moléculaire, l'INESSS est d'avis que la couverture publique de ces tests pourrait constituer une décision juste et raisonnable si les conditions suivantes sont respectées :

- L'utilisation devrait être restreinte aux patients chez qui le résultat du test est susceptible d'influer sur la prise en charge.

Les nodules admissibles devraient avoir les caractéristiques suivantes :

- nodule à cytologie de catégorie Bethesda III (après une 2<sup>e</sup> BAAF) ou Bethesda IV; et
- dont la taille est comprise entre 1 et 4 cm; et
- qui présentent des facteurs de risque cliniques ou échographiques intermédiaires (équivoques ou discordants).

Les patients pour lesquels une chirurgie est indiquée (facteurs de risque élevé), ceux pour qui la lobectomie diagnostique n'est pas envisagée en raison d'un faible risque de malignité, de même que ceux qui manifestent une préférence pour la chirurgie ou l'observation, ne devraient pas se voir offrir une évaluation moléculaire.

- La mise en œuvre préalable d'une étape de validation clinique en contexte québécois.
- Une entente est conclue avec le fabricant pour partager le risque financier.

### Autres éléments

- Le patient doit être informé du risque résiduel de malignité associé à la décision de ne pas réséquer un nodule à cytologie indéterminée moléculairement bénin avant d'opter pour une analyse moléculaire.
- Les patients dont le nodule est moléculairement bénin devraient faire l'objet d'un suivi tous les 12 à 24 mois durant 4 à 5 ans afin d'assurer l'identification précoce des nodules faussement négatifs qui pourraient évoluer vers des cancers agressifs.
- L'INESSS suggère la réalisation d'une collecte de données prospectives afin de compiler l'information relative 1) aux caractéristiques de base des nodules sélectionnés pour l'évaluation moléculaire (Bethesda III ou IV, taille, caractéristiques échographiques), 2) au choix du test (ThyroSeq v3 ou Afirma GSC) et au résultat de l'analyse (bénin ou suspect) et 3) à la décision de prise en charge subséquente (observation ou chirurgie). Les données recueillies pourront ensuite faire l'objet d'une évaluation au terme de laquelle la révision des critères d'admissibilité ou un guide d'usage optimal pourrait être proposé.

L'avis peut être consulté sur le site [inesss.qc.ca](https://inesss.qc.ca)



### **Siège social**

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### **Bureau de Montréal**

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss@inesss.qc.ca](mailto:inesss@inesss.qc.ca)  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

