

Université de Montréal

Impact économique d'un nouveau test diagnostique pour le cancer du poumon

par

Avril Gouault Laliberté

Médicaments et Santé des Populations

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de maîtrise (M.Sc.)

en Sciences Pharmaceutiques

option Médicaments et Santé des Populations

Mai 2016

© Avril Gouault Laliberté, 2016

Résumé

Au Canada, le cancer du poumon est la cause principale de décès relié au cancer. À l'imagerie médicale, le cancer du poumon peut prendre la forme d'un nodule pulmonaire. La prise en charge menant au diagnostic définitif d'un nodule pulmonaire peut s'avérer complexe. La recherche en oncoprotéomique a permis le développement de nouveaux tests diagnostiques non-invasifs en cancer du poumon. Ceux-ci ont pour objectif d'évaluer le risque de malignité d'un nodule pour guider la prise en charge menant au diagnostic. Toutefois, l'impact économique de tels tests demeure inconnu.

L'objectif de ce projet était de mesurer, en milieu de pratique réelle, l'utilisation des ressources en soins de santé pour l'investigation de nodules pulmonaires puis, de développer un modèle générique permettant d'évaluer l'impact économique au Québec des nouveaux tests protéomiques pour l'investigation de ces nodules.

Tout d'abord, une revue de dossiers patients a été effectuée dans trois centres hospitaliers du Québec afin de mesurer les ressources en soins de santé et les coûts associés à l'investigation de nodules pulmonaires entre 0,8 et 3,0 cm. Par la suite, une analyse de minimisation de coûts a été effectuée à partir d'un modèle générique développé dans le cadre de ce projet. Ce modèle visait à comparer l'approche courante d'investigation à celle intégrant un test protéomique fictif afin de déterminer l'approche la moins dispendieuse.

La revue de dossiers patients a permis de déterminer qu'au Québec, le coût moyen d'investigation d'un nodule pulmonaire est de 7 354\$. Selon les résultats de l'analyse, si le coût du test protéomique est fixé en-deçà de 3 228,70\$, l'approche intégrant celui-ci serait moins dispendieuse que l'approche courante.

La présente analyse suggère que l'utilisation d'un test diagnostique protéomique non-invasif en début d'investigation pour un nodule de 0,8 à 3,0 cm, permettrait d'engendrer des économies pour le système de santé au Québec.

Mots clés : Cancer du poumon, nodule pulmonaire, médecine personnalisée, protéomique, test diagnostique, étude en milieu de pratique réelle, revue de dossiers patients, évaluation économique, analyse de minimisation de coûts

Abstract

In Canada, lung cancer is the leading cause of death among cancer patients. Imaging technologies, such as computed tomography, allows the detection of potential lung cancers in the form of pulmonary nodules. The clinical pathway leading to the definitive diagnostic of a pulmonary nodule can be complex. Research in oncoproteomics has led to the development of novel noninvasive diagnostic tests in lung cancer. These tests aim to evaluate the risk of malignancy of a nodule in order to guide the clinical pathway leading to a diagnostic. However, the economic impact of such tests remains unknown.

The objective of this project was to measure, in a real-life setting, health care resource utilization for the investigation of pulmonary nodules and then, develop a generic model to assess the economic impact in the province of Quebec of new proteomic tests for the investigation of these nodules.

Firstly, a medical chart review was performed in three hospitals in Quebec to measure health care resource utilization for the investigation of pulmonary nodules of 0,8 to 3,0 cm. Then, a cost minimization analysis was performed by using a generic model developed for this project. This model compared the usual care to the approach integrating a fictive proteomic test in order to identify the less expensive approach.

As per the medical chart review, the average cost for the investigation of a pulmonary nodule was \$7,354. According to the results of the analysis, if the cost of the test is below \$3,228.70, the approach integrating a proteomic test would be less expensive than the current approach.

This study tends to demonstrate that the use of a noninvasive proteomic diagnostic test at the beginning of the investigation of a pulmonary nodule from 0,8 to 3,0 cm could generate savings for the health care system in Quebec.

Key words: Lung cancer, pulmonary nodule, personalized medicine, proteomic, diagnostic test, real-world evidence, medical chart review, economic evaluation, cost minimization analysis

Table des matières

Résumé	2
Abstract.....	3
Liste des abréviations.....	8
Remerciements.....	10
Capsule aide-mémoire	11
1. Mise en contexte.....	13
1.1 Le cancer du poumon.....	13
1.1.1 Facteurs de risque	13
1.1.2 Classification.....	14
1.1.3 Stadification du cancer du poumon	15
1.1.4 Traitements.....	16
1.2 Le nodule pulmonaire.....	16
1.2.1 Définition.....	16
1.2.2 Étiologie.....	17
1.2.3 Détection et probabilité de malignité	17
1.2.4 Caractérisation du nodule pulmonaire.....	17
1.2.5 Les outils diagnostiques.....	19
1.2.6 L'investigation	24
1.3 Protéomique, biomarqueurs et nouveaux tests diagnostiques en cancer du poumon	27
1.3.1 EARLYCDT®-LUNG	28
1.3.2 Xpresys Lung™	29
1.4 Évaluation économique – Notions théoriques.....	31
1.4.1 La raison d'être de l'évaluation économique	31
1.4.2 L'évaluation économique	32
1.5 Impact économique d'un nouveau test diagnostique protéomique en cancer du poumon	36
1.6 Conclusion sur l'état des connaissances	39
2 Objectifs.....	39
3 Méthode.....	39
3.1 Revue de dossiers patients.....	40

3.1.1	Sites participants.....	40
3.1.2	Nombre de patients.....	40
3.1.3	Éligibilité des patients.....	40
3.1.4	Période de l'étude.....	41
3.1.5	Identification des patients.....	41
3.1.6	Collecte des données.....	42
3.1.7	Analyses statistiques.....	43
3.2	Évaluation économique.....	43
3.2.1	Type d'évaluation.....	43
3.2.2	Population cible.....	43
3.2.3	Intervention.....	44
3.2.4	Comparateur.....	44
3.2.5	Perspective.....	44
3.2.6	Modèle.....	45
3.2.7	Paramètres et données du modèle.....	48
3.2.8	Analyse de sensibilité.....	55
4	Résultats.....	56
4.1	Revue de dossiers patients.....	56
4.2	Évaluation économique.....	62
4.2.1	Analyse principale.....	62
4.2.2	Analyse de sensibilité déterministe.....	64
5	Discussion.....	67
5.1	Revue de dossiers patients.....	68
5.1.1	Résumé et interprétation des résultats.....	68
5.1.2	Forces.....	69
5.1.3	Limites.....	69
5.2	Évaluation économique.....	70
5.2.1	Résumé et interprétation des résultats.....	70
5.2.2	Forces.....	71
5.2.3	Limites.....	72
6	Conclusion.....	72
	Bibliographie.....	74

Annexe 1 Valeurs de sensibilité et spécificité utilisées pour déterminer la performance du test diagnostique..... 80

Liste de tableaux

Tableau 1. Description des facteurs pouvant être utilisés pour évaluer la malignité d'un nodule	25
Tableau 2. Recherche EMBASE	36
Tableau 3. Recherche MEDLINE	37
Tableau 4. Recherche EMB reviews – NHS Economic Evaluation Database	38
Tableau 5. Recherche PubMed	38
Tableau 6. Valeurs de sensibilité et spécificité du test <i>rule-out</i>	49
Tableau 7. Valeurs de sensibilité et spécificité du test <i>rule-in</i>	49
Tableau 8. Probabilités pour chaque résultat possible au test <i>rule-out</i>	49
Tableau 9. Probabilités pour chaque résultat possible au test protéomique <i>rule-in</i>	50
Tableau 10. Probabilité de survenue des complications reliées à l'investigation.....	50
Tableau 11. Coût unitaire des consultations avec les différents spécialistes	51
Tableau 12. Coût unitaire des tests et procédures reliés à l'investigation de nodules pulmonaires	52
Tableau 13. Coûts reliés à la prise en charge des complications.....	54
Tableau 14. Nombre de patients dans chaque établissement et proportion de cas bénins et malins	56
Tableau 15. Diagnostic histologique des cancers confirmés.....	57
Tableau 16. Caractéristiques des patients inclus dans la revue de dossiers patients	58
Tableau 17. Utilisation des ressources pour l'investigation de nodules pulmonaires de 0,8 à 3,0 cm	59
Tableau 18. Sommaire des coûts d'investigation.....	61
Tableau 19 – Résultat de l'analyse principale.....	63
Tableau 20. VPN du test <i>rule-out</i> et VPP du test <i>rule-in</i>	64
Tableau 21. Résultats de l'analyse de sensibilité – Utilisation des ressources	65
Tableau 22. Résultats de l'analyse de sensibilité – Probabilité de malignité des nodules investigués	65
Tableau 23. Résultats de l'analyse de sensibilité – Probabilité de survenue des complications.....	65

Liste des figures

Figure 1. Algorithme d'investigation pour les nodules pulmonaires.....	26
Figure 2. Principaux éléments d'une évaluation économique	32
Figure 3. Perspectives des évaluations économiques	35
Figure 4. Arbre décisionnel pour l'analyse de minimisation de coûts	46
Figure 5. Arbre décisionnel – Résultat de l'analyse principale	63
Figure 6. Diagramme de Tornado.....	66

Liste des abréviations

ACCP	American College of Chest Physicians
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
BTT	Biospie transthoracique
CAGE	cancer-associated antigen
CEPO	Comité d'évolution des pratiques en oncologie
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CPPC	Cancer du poumon à petites cellules
EBUS	Endobronchial ultrasound
EBUS-TBNA	Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration
ET	Écart-type
EUS	Endoscopic ultrasound
EUS-FNA	Endoscopic ultrasound fine needle aspiration
¹⁸ F-FDG	2-désoxy-2-(¹⁸ F)fluoro-D-glucose
GEOQ	Groupe d'étude en oncologie du Québec
HSCM	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
OHIP	Ontario Health Insurance Plan
PCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
TEP	Tomographie par émission de positions
QALY	Quality adjusted life year (année de vie pondérée par la qualité gagnée)
SUV	Valeur de fixation normalisée
TACO	Tomodensitométrie axiale calculée par ordinateur
UICC	Union for International Cancer Control
VALSG	Veterans Administration Lung Study Group
VATS	Video-assisted thoracic surgery
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

*Je tiens à dédier ce travail à ma famille, à mon conjoint David,
à mes amis et collègues qui, tout au long de ce projet,
ont su m'apporter un immense soutien.*

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, Jean Lachaine, professeur titulaire à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Ces deux dernières années furent incroyablement enrichissantes et m'ont permis de trouver ma voie. Pour son soutien, sa disponibilité et sa générosité, je tiens à lui témoigner toute ma reconnaissance.

Je tiens également à remercier les membres du comité aviseur, Yola Moride de la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et Dre Céline Bergeron du Centre hospitalier de l'Université de Montréal pour leur collaboration. De plus, j'aimerais remercier les membres du jury, Nathalie Letarte et Simon de Denus pour leurs précieux commentaires.

Enfin, j'aimerais remercier Dre Céline Bergeron, Dr Jean-François Chalifour de l'Hôpital régional de Saint-Jérôme et Dre Chantal Lafond de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour leur générosité et leur contribution à ce projet de recherche.

Capsule aide-mémoire

Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative^{1,2}

Sensibilité :

La sensibilité d'un test mesure la capacité de celui-ci à identifier correctement les patients porteurs d'une maladie donnée. Il s'agit donc de la proportion de patients atteints par la maladie et chez qui le test est positif, c'est-à-dire la proportion de vrais positifs. La sensibilité d'un test est déterminée à partir d'une population de patients chez qui une maladie donnée a été confirmée par un test de référence.

Spécificité :

La spécificité d'un test mesure la capacité de celui-ci à identifier correctement les patients non porteurs d'une maladie donnée. Il s'agit de la proportion de patients non atteints par la maladie et chez qui le test est négatif, c'est-à-dire la proportion de vrais négatifs. La spécificité d'un test est déterminée à partir d'une population de patients chez qui l'absence de la maladie a été confirmée par un test de référence.

Fait à noter, la sensibilité et la spécificité sont des caractéristiques inhérentes d'un test et permettent d'établir la performance intrinsèque de celui-ci. Ces deux caractéristiques sont interdépendantes. C'est-à-dire que l'augmentation d'un paramètre se fait toujours au détriment de l'autre.

Puisqu'en pratique clinique, les cliniciens ne connaissent que le résultat du test et ne savent pas si le patient est réellement atteint ou non de la maladie, il est plus intuitif de poser les questions suivantes :

- Quelle est la probabilité que le patient soit atteint de la maladie lorsque le test est positif?
- Quelle est la probabilité que le patient ne soit pas atteint de la maladie lorsque le test est négatif?

La valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative permettent de répondre à ces questions.

Valeur prédictive positive (VPP):

Probabilité qu'un patient soit réellement malade lorsque le test est positif.

Valeur prédictive négative (VPN):

Probabilité qu'un patient ne soit pas malade lorsque le test est négatif.

Fait à noter, la VPP et la VPN sont des caractéristiques de performances extrinsèques du test et dépendent de la prévalence de la maladie. En fait, la VPP et la prévalence varient dans le même sens, c'est-à-dire que pour une sensibilité et une spécificité données, plus l'incidence d'une maladie diminue, plus la VPP diminue.

	Cancer	Sans cancer	Total
Test positif	Vrai positif (a)	Faux positif (b)	VPP= $a/(a+b)$
Test négatif	Faux négatif (c)	Vrai négatif (d)	VPN= $d/(c+d)$
Total	Sensibilité= $a/(a+c)$	Spécificité= $d/(b+d)$	Prévalence = $(a+c)/(a+b+c+d)$

Capsule aide-mémoire, suite

Test *rule-out*

Un test dit *rule-out* est un test permettant d'exclure la maladie lorsque le résultat est négatif. Plus la sensibilité du test *rule-out* augmente, plus le taux de faux négatif diminue. Par conséquent, si un test possède une sensibilité de 100% et que le résultat est négatif, nous sommes certains que le patient n'est pas porteur de la maladie.

Test *rule-in*

Un test dit *rule-in* est un test permettant de confirmer la maladie lorsque le résultat est positif. Plus la spécificité du test *rule-in* augmente, plus le taux de faux positif diminue. Par conséquent, si un test possède une spécificité de 100% et que le résultat est positif, nous sommes certains que le patient est porteur de la maladie.

1. Mise en contexte

Bien que la détection d'un nodule pulmonaire soit courante en clinique, la prise en charge menant au diagnostic peut parfois être complexe. De nouveaux tests diagnostiques, issus de la protéomique ont récemment vu le jour, mais l'impact économique sur le système de santé québécois de ceux-ci demeure inconnu. La présente section se veut donc une mise en contexte et couvrira les points suivants : le cancer du poumon, le nodule pulmonaire, les nouveaux tests diagnostiques issus de la protéomique ainsi que les notions théoriques de l'évaluation économique.

1.1 Le cancer du poumon

Au Canada, le cancer du poumon est la cause principale de décès relié au cancer. En fait, Statistique Canada estime qu'en 2015, 26 600 personnes ont reçu un diagnostic de cancer du poumon et que ce dernier a causé à lui seul, le décès de 20 900 Canadiens. La survie à cinq ans pour le cancer du poumon est estimée à 17%.³ Ceci s'explique par le fait que la plupart des cas sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie. En fait, des données canadiennes, publiées en 2014, démontrent que dans 52% des cas, le cancer du poumon est diagnostiqué à un stade IV, dit métastatique.⁴

1.1.1 Facteurs de risque

Bien que le tabagisme ne soit pas responsable de tous les cas de cancer du poumon, il demeure le facteur de risque le plus important. En fait, plus de 80% des cas de cancer du poumon sont causés par cette habitude de vie et les fumeurs sont 20 fois plus à risque de développer un cancer du poumon que les non-fumeurs.⁵ La fumée secondaire est également considérée comme un facteur de risque. Selon les données du *U.S Department of Health and Human Services*, la probabilité de développer un cancer du poumon chez les non-fumeurs exposés à la fumée secondaire est 20 à 30% plus élevée que chez les non-exposés.⁶

Parmi les autres facteurs de risques connus reliés au cancer du poumon on compte : l'exposition au radon et à l'amiante, l'exposition professionnelle à certains produits chimiques cancérigènes (p. ex. arsenic, silice), les antécédents personnels et/ou familiaux de cancer du poumon, les maladies pulmonaires antérieures telles que la tuberculose ou les maladies pulmonaires obstructives chroniques et l'exposition à la radiation (radiothérapie).⁵

En plus des facteurs de risques mentionnés précédemment, l'âge avancé est un facteur important puisque le risque de cancer du poumon augmente avec l'âge. En fait, plus de la moitié des cas incidents de cancer du poumon sont diagnostiqués chez des individus âgés de 70 ans et plus.³

1.1.2 Classification

Bien qu'il s'agisse d'une maladie hétérogène, le cancer du poumon est divisé en deux grandes classes histologiques : le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) et le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).⁷

Cancer du poumon à petites cellules

Nommé ainsi en raison de son apparence au microscope, le CPPC représente un peu moins de 15% des nouveaux cas de cancer du poumon diagnostiqués.⁸ Il porte également le nom de *oat cell* ou encore carcinome indifférencié à petites cellules. Le CPPC prend généralement forme au niveau des bronches, donc dans la région centrale des poumons. Il s'agit de la forme la plus agressive de cancer du poumon, car celui-ci se propage rapidement et est rarement traitable par résection chirurgicale. Qui plus est, il n'est pas rare que le cancer se soit propagé au moment du diagnostic.⁹ Néanmoins, ce type de cancer semble plus sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie que le CPNPC.¹⁰

Cancer du poumon à non petites cellules

Le CPNPC, est le cancer du poumon le plus fréquemment diagnostiqué et représente approximativement 85% des nouveaux cas. Le CPNPC se divise en trois principaux types: l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à larges cellules. Bien que ces trois types se différencient par leur taille, leur forme et leur composition, ces derniers sont regroupés sous le nom de CPNPC en raison du fait que l'approche thérapeutique ainsi que le pronostic associé à ceux-ci sont similaires. Il existe d'autres sous-types de CPNPC, tels le sarcome, le carcinome sarcomatoïde, mais ceux-ci sont plus rares.¹¹

Adénocarcinome

L'adénocarcinome est le CPNPC le plus fréquemment diagnostiqué (environ 40% des cas).¹¹ Ce sous-type de cancer prend habituellement forme au niveau distal des poumons et se développe au niveau des cellules glandulaires ou cellules productrices de mucus. Bien que l'adénocarcinome soit habituellement diagnostiqué chez les fumeurs actifs ainsi que les anciens fumeurs, il s'agit du cancer du poumon le plus fréquemment diagnostiqué chez les non-fumeurs.⁹

Carcinome épidermoïde ou carcinome malpighien

Le carcinome épidermoïde représente approximativement 25 à 34% des cas de cancer du poumon diagnostiqués. Ce sous-type de CPNPC se développe au niveau de petites cellules minces et aplaties tapissant les bronches, appelées cellules malpighiennes. De ce fait, le carcinome épidermoïde prend généralement forme dans la partie centrale des poumons, donc à proximité des bronches souches, lobaires ou encore segmentaires. Ce cancer est très fréquemment diagnostiqué chez les fumeurs.^{9,11}

Carcinome à grandes cellules

Ce sous-type de CPNPC est le moins fréquent de tous. Il se présente généralement sous la forme d'une masse pulmonaire périphérique.⁹

1.1.3 Stadification du cancer du poumon

Dans le but d'établir un pronostic et de déterminer l'approche thérapeutique à suivre, la stadification du cancer est nécessaire. Il s'agit d'évaluer l'étendue de la maladie chez le patient. Bien qu'il existe plus d'un système de stadification du cancer, le plus fréquemment utilisé pour le CPNPC est le système TNM.¹² Ce dernier, publié et mis à jour par l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)* et l'*Union for International Cancer Control (UICC)*, permet l'utilisation d'un langage commun pour décrire l'étendue, donc la sévérité de différents types de cancers solides. Ce système est basé sur l'évaluation de trois éléments catégorisés par les lettres T, N et M. La lettre T permet de décrire la taille de la tumeur primaire et le degré d'envahissement des tissus avoisinants. La lettre N quant à elle, décrit la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques voisins (régionaux), le nombre de ganglions atteints et la taille des ganglions atteints. La lettre M pour sa part, permet de décrire l'atteinte des organes éloignés (métastases).¹³ Par exemple, une tumeur de stade T₁N₀M₀ signifie que la tumeur primaire mesure 3 cm ou moins et qu'il n'y a pas de métastase au niveau des ganglions lymphatiques régionaux ni au niveau distal.

Bien que l'approche TNM soit également utilisée pour caractériser le CPPC, plusieurs cliniciens utilisent encore l'approche développée par le *Veterans Administration Lung Study Group* (VALSG). Ce système de stadification, mis sur pied il y a plus de 50 ans est relativement simple, car il est basé sur deux stades : stade limité lorsque la tumeur et les ganglions lymphatiques affectés sont restreints au même côté latéral du thorax et stade avancé lorsque la maladie s'étend au-delà d'un hémithorax ou à l'extérieur d'un champ de radiothérapie.^{14,15}

1.1.4 Traitements

L'approche thérapeutique à préconiser dépend de différents éléments dont le diagnostic histologique du cancer, le stade de la maladie, l'état général du patient, mais également les volontés de ce dernier.¹⁶ Les différentes approches thérapeutiques incluent la chirurgie, la radiochirurgie stéréotaxique, la radiothérapie conventionnelle, la chimiothérapie ainsi que les thérapies ciblées. Ces dernières regroupent des molécules ainsi que des anticorps monoclonaux issus de la recherche en médecine personnalisée et conçus pour une population spécifique de patients.¹⁷

Des lignes directrices, dont celles de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP), sont disponibles dans le but guider les médecins quant aux prises de décisions relatives au traitement des patients atteints de cancer du poumon.¹⁸⁻²² En 2014, la Direction québécoise en cancérologie, en partenariat avec l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) et le comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), a publié un algorithme d'investigation, de traitement et de suivi pour le cancer du poumon.¹⁵

1.2 Le nodule pulmonaire

1.2.1 Définition

Lorsque détecté par imagerie médicale, le cancer du poumon peut prendre la forme d'un ou plusieurs nodules pulmonaires ou encore d'une masse pulmonaire. Un nodule pulmonaire solitaire se définit comme étant une opacité radiographique de forme sphérique, mesurant 3 cm ou moins, entièrement entourée de tissu pulmonaire.²³ Au-delà de cette taille, l'opacité prend plutôt le nom de masse pulmonaire. De par sa nature histologique, le CPPC prend la forme d'un nodule que dans approximativement 5% des cas.⁹ Ainsi, dans le cas où un nodule pulmonaire s'avère malin, il est plus fréquemment associé au CPNPC.

1.2.2 *Étiologie*

Si la détection d'un nodule pulmonaire peut faire craindre le pire, celui-ci peut également être bénin. En effet, la présence d'un nodule pulmonaire peut être reliée à une myriade de conditions telles une infection (p.ex. tuberculose, pneumonie), une maladie inflammatoire (p.ex. sarcoïdose, arthrite rhumatoïde) ou encore une néoplasie bénigne (p.ex. hamartome, fibrome).²⁴

1.2.3 *Détection et probabilité de malignité*

Bien que la détection de nodules pulmonaires soit fréquente et habituellement fortuite, l'incidence de détection en contexte de pratique réelle demeure incertaine. Une étude de Wahidi et collègues (2007), qui se veut une revue des données issues d'études menées dans un contexte de dépistage du cancer du poumon auprès de sujets asymptomatiques et à haut risque, a permis de déterminer que la prévalence des nodules pulmonaires varie entre 8 et 51% et que la probabilité de malignité de ceux-ci fluctue entre 1,1 et 12%. L'auteur mentionne également que les nodules détectés dans un contexte de dépistage diffèrent grandement de ceux détectés en pratique clinique. En effet, les nodules détectés lors du dépistage sont généralement plus petits que les nodules découverts en pratique clinique. De plus, la prévalence de nodules malins découverts en pratique clinique semble beaucoup plus élevée que celle observée dans les études de dépistage du cancer du poumon.²³

1.2.4 *Caractérisation du nodule pulmonaire*

Lorsqu'un nodule pulmonaire est détecté, la caractérisation de ce dernier est nécessaire avant d'entamer l'investigation. La caractérisation du nodule se fait par le biais de l'imagerie médicale. Bien que la radiographie conventionnelle permette d'évaluer certains caractères du nodule, la tomodensitométrie axiale calculée par ordinateur (TACO) est l'outil le plus fréquemment utilisé pour la caractérisation et le suivi de nodules.²⁵ Les lignes qui suivent décrivent les éléments généralement évalués lors de la caractérisation d'un nodule pulmonaire.

Taille du nodule

Les données accumulées jusqu'à ce jour ont permis de démontrer un lien étroit entre le diamètre d'un nodule pulmonaire et le risque de malignité de ce dernier. En effet, plus le diamètre d'un nodule augmente, plus le risque de malignité augmente.^{15,24,26,27} Cela dit, un cancer ne peut être exclu pour les nodules de petite taille. Le risque de malignité des nodules inférieurs à 0,5 cm est estimé inférieur ou égal à 1%. Pour un nodule variant entre 0,5 et 1,0 cm,

la probabilité que ce dernier soit malin varie entre 6% et 28%, tandis que pour un nodule variant entre 1,0 et 2,0 cm, cette probabilité se situe entre 20 et 45%. Pour les nodules mesurant plus de 2,0 cm, le risque de malignité varie entre 64% et 82%.¹⁵

Localisation du nodule

Bien qu'un nodule puisse se développer dans n'importe quelle région des poumons, le risque de malignité semble augmenter lorsque celui-ci est localisé du côté droit des poumons ainsi qu'au niveau des lobes supérieurs.²⁸ L'augmentation du risque de malignité des nodules situés au niveau des lobes supérieurs pourrait être expliquée par une concentration plus élevée d'agents cancérogènes inhalés contenus dans la cigarette, dans cette région des poumons.²⁹

Calcification du nodule

La calcification d'un nodule est un autre élément pouvant fournir un indice quant à la nature de celui-ci.²⁵ En effet, certains schémas de calcification sont associés à une étiologie bénigne (p.ex. calcification diffuse, centrale, laminée ou en forme de *pop-corn*), tandis que d'autres sont associés à une étiologie maligne (p.ex. calcification asymétrique). En raison de la faible sensibilité (50%) de la radiographie conventionnelle pour l'évaluation de la calcification, le recours à la TACO est souvent nécessaire pour observer ce phénomène.³⁰

Densité du nodule à la TDM

En fonction de leur densité observée à la TACO, les nodules pulmonaires peuvent être classés en trois catégories : les nodules solides, les nodules non-solides également appelés nodules en verre dépoli et les nodules semi-solides ou mixtes.²³ Le nodule solide possède une densité tissulaire qui estompe le contour des vaisseaux du parenchyme pulmonaire sous-jacent avec lesquels il est en contact. Le nodule non-solide, dit en verre-dépoli, possède une densité inférieure à celle des nodules solides permettant ainsi de visualiser les vaisseaux du parenchyme pulmonaire qui le juxtaposent. Le nodule semi-solide possède, quant à lui, une composante de densité tissulaire, mais également une composante en verre dépoli.³¹ Bien qu'un cancer du poumon puisse se présenter sous la forme d'un nodule pulmonaire solide, le risque de malignité pour ce type de nodule est moins élevé pour les nodules ayant une composante en verre dépoli.^{23,28}

Contours du nodule pulmonaire

Le contour d'un nodule peut également renseigner le clinicien sur la nature probable de celui-ci. Bien que perceptible sur la radiographie conventionnelle, la haute sensibilité de la TACO permet une meilleure appréciation du contour du nodule.²⁹ Les nodules ronds aux contours définis et réguliers sont généralement associés à un phénomène bénin. Cela dit, environ un tiers de ces lésions peuvent être de nature maligne. Les nodules aux contours lobulés ou spiculés sont, quant à eux, suggestifs d'un phénomène malin.²⁴

Croissance du nodule

Puisque l'évolution d'un nodule dans le temps peut renseigner sur la nature potentielle de celui-ci, la consultation de clichés pulmonaires précédents est fortement conseillée lorsque disponibles.²⁵ Tel que décrit dans les lignes directrices de l'ACCP, la stabilité d'un nodule solide sur une période de deux ans et la stabilité d'un nodule mixte sur une période de trois ans milite généralement en faveur d'un nodule bénin. La croissance d'un nodule sur une période relativement courte est habituellement suggestive d'une étiologie maligne. Ainsi, une mesure parfois utilisée pour suivre la croissance d'un nodule solide est le temps de doublement de volume.²⁵ Puisque le temps de doublement de volume des nodules solides d'un centimètre et plus s'avérant malin varient généralement entre 20 à 400 jours, les nodules doublant de volume en plus de 400 jours sont généralement bénins. Quant au nodule doublant de volume en moins de 20 jours, ceux-ci sont plus fréquemment associés à un processus infectieux.²⁴

1.2.5 Les outils diagnostiques

Le diagnostic d'un nodule peut être établi par confirmation histologique ou par suivi radiologique. Bien qu'en théorie la stadification du cancer soit l'étape menée suite au diagnostic histologique du nodule, ce paradigme n'est pas applicable dans tous les cas. En fait, la recherche ou le diagnostic de métastases est souvent entrepris parallèlement à l'investigation du nodule.²³ Il s'agit donc d'établir le stade de la maladie tout en investiguant le nodule. La présente section vise à décrire les outils les plus fréquemment utilisés pour le diagnostic et la stadification du cancer du poumon.

Imagerie médicale

Si l'imagerie médicale ne permet pas d'établir un diagnostic histologique, son utilisation est nécessaire tout au long de l'investigation. Elle permet de caractériser le nodule, mais également de surveiller son évolution. Dans le cadre de l'investigation, le clinicien peut avoir recours à plusieurs types d'examens, mais les plus utilisés sont la radiographie des poumons, la TACO du thorax et la tomographie par émission de positrons (TEP scan).

Radiographie des poumons

La radiographie est une technique d'imagerie basée sur l'absorption des rayons X qui permet de visualiser, en deux dimensions, un organe ou une partie du corps.³² Avec une sensibilité de 50% et une spécificité de 87% pour la détection de calcification des nodules, la radiographie permet difficilement de différencier les nodules bénins des nodules malins.²⁴

Tomodensitométrie axiale calculée par ordinateur du thorax

La TACO est un test d'imagerie médicale qui, tout comme la radiographie, est basée sur le phénomène d'absorption de rayons X. Cela dit, cette technique diffère de la précédente, car jumelée à la technologie informatique, elle permet la reconstruction, en deux ou trois dimensions, des clichés de la région examinée. Les reconstructions générées par la TACO possèdent une excellente résolution et permettent la différenciation des tissus anatomiques. L'administration d'un agent de contraste peut également être effectué afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité de la TACO en rehaussant le contraste entre les différentes structures anatomiques.³³ Bien que la sensibilité de la TACO (98%) pour la détection de nodules pulmonaires soit supérieure à celle de la radiographie, il est parfois difficile de déterminer la nature des anomalies détectées, et ce, en raison de sa faible spécificité (23%).²⁵

Tomographie par émission de positrons

La tomographie par émission de positrons (TEP), communément appelée TEP scan, est un examen d'imagerie fonctionnelle utilisant un analogue radioactif du glucose afin de mesurer l'absorption de sucre par les différents organes du corps. Il existe plusieurs analogues radioactifs, mais le plus fréquemment utilisé est le 2-désoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG). Ce test est basé sur le principe que l'activité incontrôlée des cellules cancéreuses nécessite un apport énergétique élevé. Le métabolisme du glucose par ces cellules est donc supérieur à celui observé chez les cellules saines. Le TEP scan permet de renseigner le clinicien sur la nature du nodule pulmonaire, mais également sur la présence de métastases. D'ordre général, l'examen

couvre la superficie du corps entre le cou et les genoux.³⁴ Le résultat de ce test est exprimé en valeur de fixation normalisée (SUV).³⁵ Cet index, correspond à la fixation de l'analogue radioactif utilisé normalisée par la dose injectée et rapportée à la masse du patient.³⁶ La valeur seuil de SUV généralement utilisée pour l'identification d'un nodule malin est définie comme celle supérieure à l'activité générale du médiastin, soit 2,5.²⁴ Puisque la sensibilité du TEP scan diminue de manière considérable pour les nodules de petite taille, cet outil est habituellement utilisé pour l'investigation de nodules supérieurs à 1cm.²⁴ Selon une étude de Gould et collègues, la sensibilité et la spécificité du PET scan lors de l'évaluation de nodules solides variant entre 1 et 3 cm est de 94% et 83% respectivement.²⁸ Bien qu'il s'agisse d'un examen crucial lors de l'investigation de nodules pulmonaires et la recherche de métastases, une simple inflammation peut parfois causer de faux positifs et les tumeurs ayant une faible activité métabolique peuvent engendrer de faux négatifs.

Biopsie non chirurgicale

La biopsie non chirurgicale peut être effectuée par biopsie transthoracique (BTT) ou par bronchoscopie. Le choix de la procédure dépend entre autres de la taille et la localisation du nodule, de l'état du patient, de la disponibilité de l'équipement ainsi que l'expérience du clinicien.³⁷

Biopsie transthoracique

La BTT consiste à ponctionner, à l'aide d'une aiguille, le nodule de nature indéterminé afin d'en obtenir un diagnostic histologique. Dans le but d'assurer un échantillon cytologique fiable, cette procédure est effectuée sous repérage scanographique.³⁸ Cette procédure est généralement utilisée pour les nodules situés en périphérie.³⁷ La taille du nodule est un facteur influençant la performance de ce test. Selon Gould et collègues (2013), la BTT permet d'obtenir un diagnostic définitif dans 70 à 80% des cas lorsque le nodule biopsié est de 15mm et moins et dans 90% des cas, lorsque le nodule est de plus de 15mm.²⁵ La localisation du nodule ainsi la taille de l'aiguille utilisée comptent également parmi les facteurs influençant la performance de la BTT. Cette procédure n'est pas sans risque. Les complications qui y sont associées incluent le saignement (1%), le pneumothorax (6% à 15%) et la mort (<1%).²⁵

Bronchoscopie

La bronchoscopie est effectuée à l'aide d'un endoscope. Cet instrument, qui peut être inséré par la bouche ou le nez, est en fait un tube à fibre optique flexible muni d'un conduit par lequel certains instruments peuvent être introduits pour des fins de prélèvement. Ainsi, ce test

permet non seulement de visualiser la trachée et les bronches, mais permet également la récolte de spécimens pour l'examen cytologique. Cela dit, en raison de la taille de l'instrument, cette procédure est utilisée pour les nodules situés dans la région centrale des poumons. Au cours de la bronchoscopie, un spécimen de tissu peut être prélevé par le biais de forceps ou par le biais d'une ponction transbronchique effectuée à l'aide d'une aiguille fine. Cette dernière porte le nom de TBNA pour *transbronchial needle aspiration*. Les spécimens pour l'analyse cytologique peuvent également être récoltés par brossage ou encore par lavage. Le brossage consiste à frotter à l'aide d'une brosse, les parois bronchiques afin d'y prélever des cellules.³⁹ Le lavage broncho-alvéolaire, quant à lui, permet le prélèvement de cellules par injection puis aspiration de solution saline.⁴⁰ Les complications associées à la bronchoscopie avec biopsie sont le saignement (2 à 5%), le pneumothorax (2 à 4%) et la mort (<1%). Bien que cette procédure permette, dans certains cas, d'établir un diagnostic histologique définitif, le taux de procédures non concluantes est relativement élevé. Qui plus est, le taux de faux négatifs relié à cette procédure varie entre 30% à 70%.²⁵ La sensibilité de la TBNA, influencée par la taille et la localisation du nodule serait estimée à 34% pour les nodules inférieurs à 2cm et à 63% pour les nodules supérieurs à 2cm.⁷

Au cours des dernières années, de nouvelles techniques endoscopiques ont vu le jour : l'ultrason endobronchial (EBUS : *endobronchial ultrasound*), et l'ultrason endoscopique (EUS : *endoscopic ultrasound*). Ces technologies utilisent un endoscope muni d'une sonde échographique permettant de visualiser les ganglions ou les anomalies qui ne sont pas visibles à la bronchoscopie standard. La sonde utilisée pour l'EBUS est insérée dans la trachée lors de la bronchoscopie, tandis que la sonde utilisée pour l'EUS est insérée dans l'oesophage lors d'une gastroscopie. Ces techniques permettent d'évaluer l'atteinte des nœuds lymphatiques et autres anomalies situées derrière la paroi oesophagienne pour l'EUS et derrière la paroi bronchique pour l'EBUS. Tout comme la bronchoscopie standard, l'EBUS permet la biopsie par aspiration transbronchique par aiguille fine. Ce type de biopsie porte le nom d'EBUS-TBNA. La biopsie par aiguille effectuée lors d'un EUS porte le nom de EUS-FNA (*endoscopic ultrasound fine needle aspiration*). Selon Rivera et collègues, l'EBUS-TBNA permettrait un diagnostic dans 73% des cas.⁷ La décision d'entreprendre un ou l'autre de ces examens est dictée par la localisation des anomalies ou nœuds lymphatiques visés par l'examen.

Biopsie chirurgicale

Dans certains cas, une chirurgie doit être effectuée afin d'obtenir un diagnostic définitif. Les biopsies chirurgicales comprennent la médiastinoscopie, la thoracotomie et la thoracoscopie. Les deux dernières interventions permettent également la résection du nodule, offrant ainsi un traitement curatif.

La médiastinoscopie

La médiastinoscopie est une procédure permettant d'évaluer s'il y a présence ou non de métastases dans la région supérieure du médiastin. Cette procédure est généralement effectuée suite à la détection d'anomalies lors d'une TACO.⁷ La médiastinoscopie est effectuée sous anesthésie générale par le biais d'un endoscope appelé médiastinoscope.⁴¹ Ce dernier est inséré dans une incision effectuée à la base du cou.⁴² Les complications reliées à la médiastinoscopie sont rares, mais comprennent le saignement, l'infection, le pneumothorax, un dommage des tissus ou des nerfs.⁴³

La thoracotomie

La thoracotomie consiste à effectuer une incision, entre deux côtes, permettant l'accès au poumon. Différents types d'interventions peuvent être effectués lors de cette chirurgie.⁴⁴ Les interventions les plus fréquemment effectuées sont la biopsie par résection en coin, la segmentectomie, la lobectomie et la pneumonectomie.⁴⁵ La thoracotomie permet également la biopsie ou l'exérèse de certains ganglions lymphatiques. D'ordre général, l'analyse histopathologique est effectuée lors de la chirurgie. De ce fait, lorsqu'un cancer est diagnostiqué, une intervention chirurgicale thérapeutique peut être effectuée. Le choix de l'intervention dépend entre autres de la nature du spécimen biopsié et de la fonction pulmonaire du patient. Les principales complications postopératoires reliées à la thoracotomie sont les complications infectieuses et pulmonaires avec un taux de survenue d'environ 25%. Bien qu'elle soit moins fréquente (5%), l'hémorragie per ou postopératoire est également une complication associée à la thoracotomie.⁴⁶

La thoracoscopie

La thoracoscopie également appelée VATS (*video-assisted thoracic surgery*) est une intervention chirurgicale effectuée à l'aide d'un endoscope. Le matériel chirurgical et l'endoscope sont insérés dans la cage thoracique par le biais d'incisions. Cette procédure est donc moins invasive que la thoracotomie. La biopsie par résection en coin, la segmentectomie, la lobectomie et la pneumonectomie peuvent également être effectuées par le biais de cette technique.⁴⁷ Dans certains cas, bien qu'un VATS soit débuté, le chirurgien doit parfois ouvrir davantage et effectuer une thoracoscopie. Comparativement à la thoracotomie, le VATS est associé à un plus petit nombre de complications et à un séjour à l'hôpital réduit.⁴⁸ Ceci dit, cette technique n'est pas pratiquée par tous les chirurgiens thoraciques.

1.2.6 L'investigation

En raison des caractéristiques du patient et du nodule, ainsi que des caractéristiques intrinsèques de chacun de ces outils, ces derniers ne sont pas indiqués dans toutes les situations. En fait, il n'existe à ce jour, aucun test applicable à tous, capable d'identifier à lui seul la nature d'un nodule de nature indéterminée. Qui plus est, puisque certains de ces outils ne permettent pas d'établir un diagnostic à tout coup, bon nombre de patients doivent subir plus d'une intervention avant de recevoir un diagnostic final.

Sachant que certaines des procédures décrites précédemment ne sont pas sans risque, la prise en charge doit toujours tenir compte des risques et bénéfices pour le patient. Plus précisément, il s'agit de balancer le risque des complications et la probabilité de malignité du nodule. Selon les lignes directrices de l'ACCP, la première action du clinicien suite à la détection d'un nodule consiste à évaluer la probabilité de malignité de celui-ci.²⁵ Cette analyse a priori est effectuée à partir de l'évaluation des facteurs de risque du patient ainsi que des caractéristiques du nodule. Cette évaluation peut être effectuée de manière quantitative, par le biais d'algorithmes validés ou encore de manière qualitative, en se basant sur l'expérience et le jugement du médecin.²⁵ Le calculateur de risque de malignité développé par la *Mayo Clinic* ou encore celui développé par le *Veterans Affairs Cooperative Study group* sont des exemples d'algorithmes prédictifs, basés sur des modèles de régression logistique multiple, pouvant être utilisés pour évaluer le risque a priori des patients présentant un nodule pulmonaire solitaire. Le calculateur de risque de la *Mayo Clinic* base son calcul à partir de l'âge du patient, son statut tabagique, son historique de cancer extrathoracique depuis plus de cinq ans, le diamètre du nodule, la présence de spéculations ainsi que la localisation du nodule.⁴⁹ Le modèle du

Veterans Affairs Cooperative Study inclut dans son calcul l'âge du patient, son statut tabagique, le diamètre du nodule ainsi que le temps écoulé depuis la cessation tabagique.⁴⁹

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un calculateur à proprement dit, le tableau 1, tiré de l'algorithme d'investigation, de traitement et de suivi en cancer du poumon publié par l'INESSS, présente les différents niveaux de risque ainsi que les facteurs associés à chacun.¹⁵

Tableau 1. Description des facteurs pouvant être utilisés pour évaluer la malignité d'un nodule

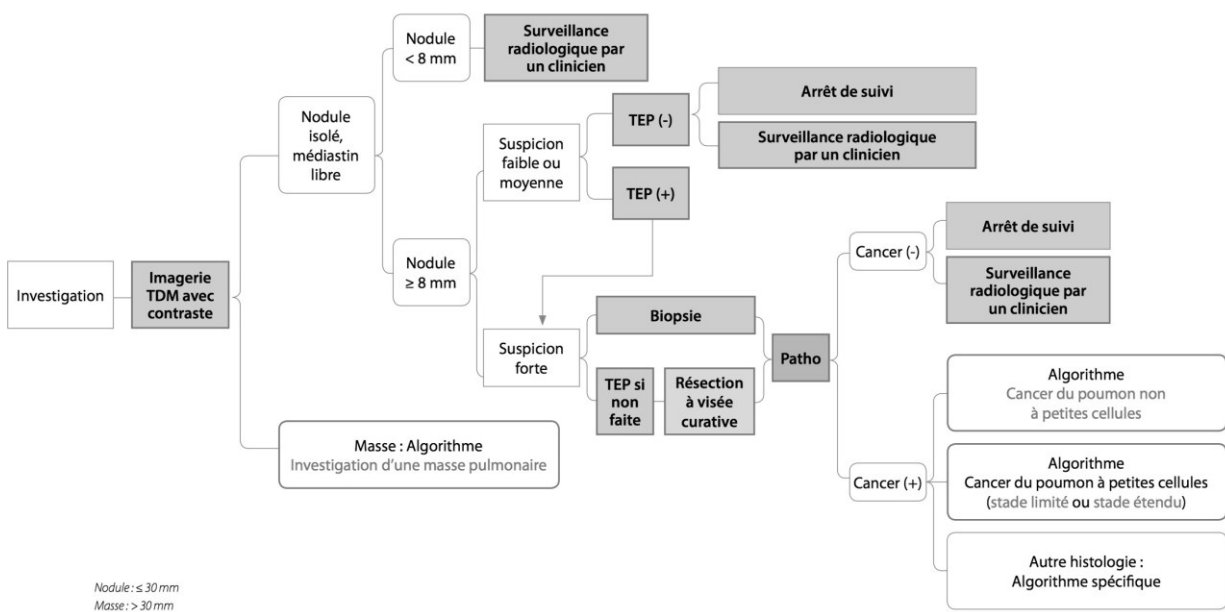
	Probabilité de malignité		
	Faible (<5%)	Intermédiaire (5% à 65%)	Élevé (>65%)
Facteurs cliniques seuls	<ul style="list-style-type: none"> • Jeune • Non-fumeur ou fumeur + • Nodule de petite taille • Localisation ailleurs que dans le lobe supérieur 	Mélange de facteurs de risque faible et élevé	<ul style="list-style-type: none"> • Âgé • Fumeur +++ • Antécédent de cancer • Nodule de grande taille • Marge du nodule irrégulières/spiculées • Localisation dans un lobe supérieur
FDG-TEP	Signal faible	Signal faible ou modéré	Signal intense
TACO de surveillance	<ul style="list-style-type: none"> • Résolution ou résolution complète • Diminution de la taille persistante ou progressive • Pas de croissance ≥ 2 ans (nodule solide) • Pas de croissance ≥ 3 à 5 ans (nodule sous-solide) 	---	Évidence claire de croissance

Source : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). *Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Cancer du poumon*. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet et Marie-Christine Paquin. Québec, Qc: INESSS et GEOQ; 2014 269p.

Qu'elle soit quantitative ou qualitative, ces deux approches visent le même objectif : identifier et quantifier la présence de certains facteurs de risque connus afin de dicter la démarche diagnostique à suivre. Selon le barème des lignes directrices de l'ACCP, un résultat de moins de 5% indique une faible probabilité de malignité, tandis qu'un résultat se situant entre 5 et 65% indique un risque intermédiaire. Un résultat de plus de 65% est quant à lui, lié à un risque élevé de cancer.²⁵

Une fois le risque de malignité établi, le clinicien peut entamer l'investigation. Dans le but de guider les cliniciens quant à la démarche à entreprendre, des organismes telles la Fleischner Society ainsi que l'ACCP, publient et mettent à jour des lignes directrices.^{25,27} La figure 1 présente l'algorithme d'investigation proposé aux cliniciens québécois et publié par l'INESSS en collaboration avec le CEPO et le GEOQ.¹⁵ Toutefois, malgré l'existence d'algorithmes et de lignes directrices, l'investigation de nodules pulmonaires de risque intermédiaire demeure un défi de taille pour les cliniciens.

Figure 1. Algorithme d'investigation pour les nodules pulmonaires



Source : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). *Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Cancer du poumon*. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet et Marie-Christine Paquin. Québec, Qc: INESSS et GEOQ; 2014 269p.

1.3 Protéomique, biomarqueurs et nouveaux tests diagnostiques en cancer du poumon

La protéomique est l'étude du protéome, c'est-à-dire l'ensemble des protéines exprimées au niveau d'une cellule, d'un organite, d'un tissu, d'un organe ou encore d'un organisme vivant dans des conditions données.^{50,51} Cette science tente d'identifier, de caractériser et de quantifier les protéines présentes, mais également d'établir leurs fonctions structurales, biochimiques et/ou cellulaires. Tel que le résumé Maes et collègues (2015), la protéomique clinique est l'étude du protéome dans le but de répondre à une question clinique et d'améliorer la pratique médicale. De par sa nature, la protéomique clinique vise donc à identifier et comprendre le rôle des protéines impliquées dans les différents processus pathologiques, mais aussi d'identifier les possibilités que peuvent apporter ces connaissances au niveau du diagnostic, du pronostic et du traitement de ces pathologies. Appliquer plus spécifiquement au domaine de l'oncologie, la protéomique clinique prend parfois le nom d'oncoprotéomique.⁵²

Depuis plus de 10 ans, de nombreux chercheurs se sont tournés vers l'oncoprotéomique et on concentré leur recherche sur l'identification de profils d'expression de protéines au sein de différents groupes dans le but d'identifier des biomarqueurs pouvant être utilisés pour le diagnostic, la stratification, le pronostic et le traitement en oncologie.⁵² Selon la définition proposée par le National Institute of Health, un biomarqueur est une « caractéristique mesurée de manière objective qui est évaluée en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ». ⁵³ La recherche a permis d'identifier des biomarqueurs associés au cancer du poumon et depuis, de nouveaux tests diagnostiques non-invasifs ont été développés dans le but d'identifier la nature d'un nodule pulmonaire suspect.⁵⁴⁻⁵⁶

En identifiant en début d'investigation la nature du nodule suspect (bénin ou malin) le test diagnostique protéomique non-invasif permettrait de guider le clinicien de manière objective quant à la démarche à suivre.⁵⁷ Ainsi, ce type de test éviterait d'exposer les patients porteurs d'un nodule bénin aux risques liés aux biopsies et aux chirurgies. Qui plus est, dans un contexte où le résultat indiquerait qu'un nodule est fort probablement cancéreux, ce type de test permettrait d'envisager d'emblée une biopsie ou une chirurgie thérapeutique. Dès lors, l'implémentation de ce genre de test pourrait libérer des ressources matérielles et humaines en soins de santé qui sont déjà limitées. De plus, dans un contexte où le résultat pourrait être acheminé rapidement aux cliniciens, les tests diagnostiques protéomiques pour le cancer du

poumon permettraient potentiellement de réduire le délai menant au diagnostic et assurer une prise en charge plus rapide des patients.

Le test EARLYCDT®-LUNG et le test Xpresys Lung™ sont deux tests diagnostiques protéomiques développés pour le cancer du poumon. Ces tests sont disponibles aux États-Unis, mais n'ont pas encore été commercialisés au Canada.

1.3.1 EARLYCDT®-LUNG

Développé par Oncimmune et commercialisé aux États-Unis en 2012, EARLYCDT®-LUNG est un test protéomique non-invasif visant à détecter, le plus tôt possible, un cancer du poumon chez les sujets à haut risque.⁵⁸ Par le biais de la méthode ELISA, ce test permet de détecter la présence d'un panel de sept antigènes associés au cancer du poumon. En fait, des études ont démontré que ces antigènes peuvent être présents dans le sérum jusqu'à cinq ans avant le diagnostic du cancer.⁵⁶ Bien que ce test est recommandé pour les fumeurs actifs et anciens fumeurs de 40 ans et plus à haut risque de cancer du poumon, il est également recommandé chez les sujets présentant un nodule pulmonaire de nature indéterminée.⁵⁸

Validité analytique

La validité analytique d'un test est en fait sa capacité de mesurer la propriété ou la caractéristique visée par le test. Il s'agit donc d'établir la sensibilité et la spécificité du test ainsi que sa fiabilité et sa robustesse lors de l'analyse. L'étude de validation analytique du test EARLYCDT®-LUNG, publié en 2009, a été menée auprès de 1 310 patients dont 655 étaient nouvellement diagnostiqués d'un cancer du poumon et 655 étaient des contrôles. Les analyses de validité analytique, effectuées sur un panel de six antigènes sur sept, ont démontré que la sensibilité du test pour le panel d'antigènes variait entre 35% et 37% et que la spécificité variait entre 90% et 91%. Les analyses menées pour mesurer la précision du test ont démontré que le coefficient de variation entre les répliques variait entre 7% et 15%. Les analyses de linéarité, qui permettent de déterminer la corrélation entre la concentration des antigènes présents dans le sérum et la force du signal détecté, ont démontré une corrélation généralement au-dessus de 0,8.⁵⁹

Validité clinique

Également appelée performance diagnostique, la validité clinique est le reflet de l'exactitude avec laquelle l'analyse permet de prédire ou d'identifier une issue clinique. La sensibilité et la spécificité clinique, la VPP ainsi que la VPN sont le reflet de la validité clinique. Bien qu'une étude de validité clinique ait été effectuée en 2011 à partir du panel de 6 antigènes, une seconde étude, parue en 2012, a été effectuée à partir du panel de 7 antigènes. Cette étude, menée auprès de 235 patients nouvellement diagnostiqués avec un cancer du poumon et de 235 patients contrôles, a démontré que la sensibilité du test à détecter le cancer du poumon était de 41% et que sa spécificité était de 91%. Il a également été démontré que, dans un contexte où la prévalence de cancer du poumon est de 2,4%, la VPP du test est de 14%.⁵⁶

Utilité clinique

L'utilité clinique permet de mesurer les bénéfices concrets apportés par le test pour les patients. En fait, elle permet d'établir l'impact positif ou négatif sur la santé du patient que peut avoir le résultat du test. Dans le cadre d'une étude effectuée sur les 1 699 premiers patients testés aux États-Unis (soit avec le panel de 6 antigènes ou le panel de 7 antigènes), 1 613 échantillons ont pu être analysés. En combinant les résultats du test EARLYCDT®-LUNG des deux panels (6 et 7 antigènes), 222 étaient positifs, 1 377 étaient négatifs et 14 étaient invalides. Des 222 patients ayant eu un résultat positif, 25 (11%) ont reçu un diagnostic de cancer du poumon (vrais positifs) dans les six mois suivants le test et 197 (89%) patients n'ont pas reçu de diagnostic de cancer du poumon (faux positifs). Quant aux 1 377 patients ayant reçu un résultat négatif au test EARLYCDT®-LUNG, 1 341 (97%) d'entre eux n'ont pas reçu de diagnostic de cancer du poumon dans les six mois suivants le test (vrais négatifs) et 36 (3%) ont reçu un diagnostic de cancer du poumon (faux négatifs).⁵⁸

1.3.2 Xpresys Lung™

Développé par Caprion Proteome et Integrated Diagnostic et commercialisé aux États-Unis en 2013, le test Xpresys Lung™ est un test diagnostique visant à déterminer la nature d'un nodule pulmonaire suspect. Il s'agit d'un test sanguin visant à identifier la présence de 11 protéines circulantes dans le sérum, et ce, par spectrométrie de masse. Originellement, ce test fut développé et validé dans le but d'identifier les nodules pulmonaires de nature indéterminée ayant une forte probabilité d'être bénin. Tel que décrit dans la capsule aide-mémoire, ce type de test est appelé *rule-out*. Ceci dit, des études de validation sont en cours dans le but d'ajouter à ce test une composante *rule-in*, c'est-à-dire, d'identifier les patients ayant une forte probabilité

d'être porteur d'un nodule malin. Cette deuxième composante ne serait effectuée que chez les patients pour lesquels le test *rule-out* serait indéterminé.

Validité analytique

Bien que le test Xpresys Lung™ soit basé sur l'analyse d'un panel de 11 protéines, l'étude de validation fut effectuée à partir d'un panel de 13 protéines. Les données publiées ne présentent pas la sensibilité ainsi que la spécificité de la technique pour le panel de protéines, mais présente la démarche analytique et statistique menant à la sélection de ces celles-ci. En fixant la valeur seuil à laquelle le test permet de classifier les nodules comme étant bénins, les auteurs démontrent que, dans un contexte où la prévalence de malignité est de 15%, la VPN du panel serait de 90%.⁵⁵

Validité clinique

Des 13 protéines utilisées pour l'étude de validation analytique, 11 furent sélectionnées pour l'étude de validité clinique. Une étude rétrospective de cas-témoins a été menée auprès de 195 patients âgés de 40 ans et plus. Ces patients présentaient un nodule pulmonaire de nature indéterminée entre 0,8 et 3,0 cm pour lequel un diagnostic histologique (bénin ou CPNPC) était disponible ou encore qui était stable à la tomodensitométrie sur une période de deux ans (bénin sans diagnostic histologique). Des 195 patients, 141 ont été retenus pour l'analyse. De ceux-ci, 78 avaient reçu un diagnostic de CPNPC et 63 étaient porteurs d'un nodule bénin. Les analyses démontrent que dans un contexte où la prévalence de cancer du poumon est de 23%, la VPN et la VPP du test *rule-out* sont de 90% et 26% respectivement et que la sensibilité et la spécificité du test sont de 92% et 20% respectivement.⁶⁰

Utilité clinique

Dans le cadre de l'étude à la fois prospective et rétrospective visant à démontrer l'utilité clinique, les auteurs ont choisi, comme issue clinique, la réduction du nombre de procédures invasives (BTT, bronchoscopie et chirurgie) ainsi que le nombre de patients porteurs d'un nodule malin assignés à une surveillance tomodensitométrique suite à un résultat négatif au test Xpresys Lung™ *rule-out*. Les patients inclus dans cette étude étaient âgés de 40 ans et plus, porteurs d'un nodule entre 0,8 et 3,0 cm et ayant subi une BTT ou une bronchoscopie ou pour qui une biopsie par chirurgie était planifiée. Des 353 patients inclus dans l'analyse, 66 (19%) étaient porteurs d'un nodule bénin et 287 (81%) ont reçu un diagnostic de CPNPC. L'issue clinique a été analysée en utilisant le résultat du test Xpresys Lung™ des 353 patients tout en stratifiant par catégorie de procédures subies : chirurgie diagnostique seulement, biopsie non concluante

puis chirurgie et biopsie diagnostique seulement. Les analyses démontrent que 31,8% des procédures invasives auraient pu être évitées par le test Xpresys Lung™ *rule-out* pour les patients porteurs d'un nodule bénin. Les auteurs concluent également que pour 24% des patients ayant un CPNPC un suivi tomodensitométrique aurait été suggéré suite à un résultat négatif du test Xpresys Lung™ *rule-out*.⁶¹

1.4 Évaluation économique – Notions théoriques

1.4.1 La raison d'être de l'évaluation économique

En santé comme dans plusieurs autres sphères, les ressources sont limitées. Dès lors, pour assurer la pérennité du système de soins, une allocation optimale des ressources est nécessaire.⁶² L'évaluation économique est une analyse permettant de mesurer et comparer les coûts et les conséquences des différentes alternatives étudiées dans le but d'identifier l'option la plus efficiente, c'est-à-dire l'option générant les meilleurs résultats par rapport aux ressources déployées.⁶² L'évaluation économique se veut donc un outil pour la prise de décision quant à l'allocation des ressources.

Au Québec, toute demande d'ajout à la liste des médicaments remboursés par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) doit être évaluée par l'INESSS. Une fois la valeur thérapeutique du médicament démontrée, l'INESSS évalue les critères suivants : la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament, les conséquences de l'inscription du médicament à la liste (tant sur la santé de la population que les autres composantes du système de santé) et l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général d'assurance médicament.⁶³ Une fois l'évaluation complétée, l'INESSS fait une recommandation au ministre de la Santé et des Services Sociaux qui lui, prend la décision finale d'approuver ou non la recommandation concernant l'inscription à la liste des médicaments.

Depuis décembre 2012, l'INESSS a également le mandat d'évaluer les nouvelles analyses de biologie médicale. Pour ce faire, les critères suivants sont évalués : l'utilité clinique, la validité clinique, la validité analytique, les enjeux économiques et les enjeux organisationnels éthiques, professionnels, juridiques et sociaux.⁶⁴

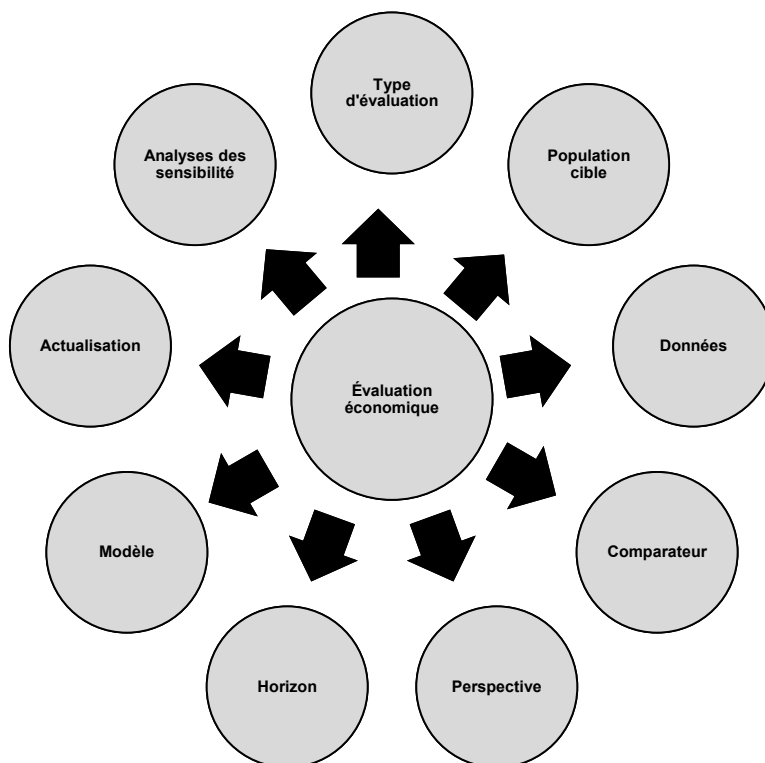
Dans les autres provinces du Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et sa division pour les médicaments en oncologie (le programme canadien d'évaluation des médicaments oncologiques (pCODR)) jouent un rôle similaire à celui de l'INESSS au Québec.

À ce jour, aucune évidence ne permet de démontrer qu'une demande d'évaluation pour le test EARLYCDT®-LUNG ou le test Xpresys Lung™ a été soumise à l'INESSS.

1.4.2 L'évaluation économique

Tel que mentionné dans lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada, publié par l'ACMTS, plusieurs éléments doivent être considérés lors d'une évaluation économique.⁶⁵ La figure 2 représente les principaux éléments d'une évaluation économique qui seront décrits dans la présente section.

Figure 2. Principaux éléments d'une évaluation économique



Type d'évaluation

On dénombre cinq types d'évaluation économique globale: l'analyse coûts-conséquences, l'analyse coûts-avantages, l'analyse de minimisation de coûts, l'analyse coût-efficacité et l'analyse coût-utilité.

L'analyse coûts-conséquences consiste à identifier et énumérer les coûts et les conséquences des différentes alternatives étudiées. Puisque les résultats de cette analyse ne sont pas présentés de manière globale, ceux-ci sont plus difficilement interprétables. L'analyse coût-avantage consiste, pour sa part, à mesurer et rapporter les coûts et les conséquences des alternatives étudiées en termes monétaires. Cette approche comporte une difficulté méthodologique puisqu'elle nécessite d'attribuer une valeur monétaire à une conséquence (p.ex. la valeur monétaire d'une année de vie sauvée). L'analyse de type minimisation de coûts est quant à elle, effectuée lorsque les conséquences des interventions étudiées sont considérées identiques et que l'objectif visé est d'identifier l'intervention la moins dispendieuse.⁶⁶ L'analyse coût-efficacité (ACE) permet de mesurer les coûts associés à différentes alternatives en fonction d'une conséquence principale commune mesurée en unité naturelle (p. ex. années de survie, décès ou cas évités, etc.). Le résultat de cette analyse est exprimé en terme de ratio coût-efficacité incrémental. Par exemple, le résultat d'une ACE peut exprimer le coût par année de vie sauvé. De par la nature de cette analyse, un gradient d'efficacité doit exister entre les différentes alternatives évaluées.^{65,66} L'analyse coût-utilité (ACU) est similaire à l'ACE, mais permet d'intégrer deux notions : la quantité de vie (mortalité) et la qualité de vie (morbidité). Pour ce faire, la conséquence de chaque alternative évaluée est mesurée en années de vie pondérées par la qualité de vie (quality adjusted life-year; QALYs). Dès lors, le résultat de cette analyse est exprimé en coût par QALY incrémental. Le QALY est obtenu en multipliant la durée de vie dans l'état de santé sous étude par l'utilité associée à cet état. L'utilité, qui est une mesure de préférence pour un état de santé, peut varier entre 0 et 1 où 0 représente la mort et 1, la parfaite santé. L'utilité peut être mesurée de façon directe ou indirecte. Les méthodes directes comprennent l'arbitrage temporel, le pari standard et l'échelle analogue visuelle. L'utilité peut également être mesurée de manière indirecte par le biais de questionnaires validés tels le EQ-5D et SF-6D.⁶²

Le choix quant au type d'évaluation à entreprendre dépend de plusieurs facteurs dont la nature de la question de recherche ainsi que la disponibilité des données nécessaires à l'évaluation.⁶⁵ Cela dit, les analyses coût-utilité et coût efficacité sont les analyses privilégiées par les agences d'évaluation des technologies en santé.

La population cible

La population cible est la population visée par les interventions comparées dans le cadre de l'évaluation économique.⁶⁵

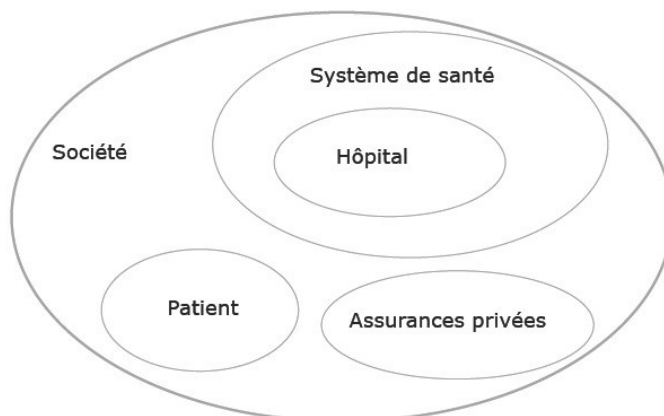
Le comparateur

Le ou les comparateurs sont les interventions alternatives utilisées chez la population cible, qui sont comparées à l'intervention d'intérêt. Il s'agit habituellement de l'intervention que vise à remplacer l'intervention d'intérêt. Fait à noter, l'intervention à remplacer peut, dans certains cas, être l'absence de traitement ou de test.^{65,67}

La perspective de l'étude

La perspective de l'évaluation économique est le point de vue adopté pour l'analyse et dicte du fait même, les coûts et les conséquences qui seront considérés lors de celle-ci. Par exemple, une évaluation économique peut être effectuée selon la perspective d'un patient, d'un hôpital, d'un assureur privé, d'un système de soins de santé ou encore de la société. Cette dernière englobe les coûts des toutes les perspectives précédemment énumérées, mais inclut également les coûts reliés à la perte de productivité. La figure 3 illustre différentes perspectives pouvant être envisagées et comment celles-ci sont inter-reliées. Bien que le choix de la perspective se doit d'être en lien avec la question de recherche, certains organismes tels l'ACMTS et l'INESSS ont leur préférence quant à la perspective à adopter. Selon l'ACMTS, l'analyse devrait être effectuée selon la perspective du système de soins de santé, tandis que pour l'INESSS, la perspective sociétale devrait être privilégiée.⁶⁵

Figure 3. Perspectives des évaluations économiques



L'horizon temporel

L'horizon temporel est en fait la période de temps sur laquelle les coûts et les conséquences sont mesurés. Tel que recommandé par les lignes directrices de l'ACMTS, «l'horizon doit être suffisamment long pour saisir les différences significatives entre l'intervention et les comparateurs sur le plan des coûts et des résultats». Le choix de l'horizon temporel est donc étroitement lié à la technologie évaluée. En effet, l'évaluation économique d'un traitement indiqué pour une maladie chronique ou d'un traitement ayant un impact sur la mortalité des patients requiert généralement un horizon temporel correspondant à la durée de vie des patients.⁶⁵

Modélisation

Lorsque l'analyse à effectuer est simple, que l'horizon temporel est relativement court et que les données nécessaires sont disponibles, un arbre décisionnel peut être utilisé. Toutefois, lorsque les données réelles à long terme quant aux conséquences et coûts de nouvelles technologies ne sont pas disponibles, le recours à la modélisation est souvent nécessaire. Il existe différents types de modèles, mais le plus fréquemment rencontré est le modèle de Markov.

Actualisation

L'actualisation des coûts et des résultats permet de tenir compte des préférences temporelles des individus pour le moment présent. Les lignes directrices de l'ACTMS estiment que le taux standard d'actualisation pour l'analyse principale devrait être de 5%. Des analyses

de sensibilité devraient quant à elle, évaluer l'effet de l'actualisation en utilisant des taux de 0% et de 3%.⁶⁵

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité ont pour but d'évaluer et de mesurer l'impact de l'incertitude associée à certains paramètres clés de l'évaluation économique sur les résultats de l'analyse principale. Pour ce faire, des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste sont effectuées.

L'analyse de sensibilité déterministe consiste à faire varier, un à un, différents paramètres du modèle en utilisant les valeurs minimales et maximales. Les analyses de sensibilité probabilistes consistent quant à elle, à faire varier simultanément, différents paramètres du modèle en fonction d'une distribution de probabilité pour chacun de ces paramètres. Les simulations de Monte Carlo sont généralement utilisées pour effectuer les analyses de sensibilité déterministe.

1.5 Impact économique d'un nouveau test diagnostique protéomique en cancer du poumon

Une revue de la littérature a été effectuée afin de déterminer si l'évaluation d'un test diagnostique sanguin pour l'investigation de nodules pulmonaires avait déjà été effectuée dans le passé. La revue, couvrant la période du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2015, a été réalisée à partir des bases de données électroniques suivantes : EMBASE, MEDLINE, EMB reviews (Health technology Assessment) et PubMed. Les bases de données des agences d'évaluation des technologies de la santé ont également été consultées. Les tableaux 2 à 5 présentent les stratégies de recherche utilisées pour les différentes bases de données.

Tableau 2. Recherche EMBASE

Mots-Clés - Embase	Nombre d'articles
1. Health-economics/	35 430
2. exp economic-evaluation/	242 231
3. exp "health-care-cost"/	233 278
4. p pharmacoeconomics/	0
5. 1 or 2 or 3 or 4	431346
6. (econom\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	73 275

Mots-Clés - Embase	Nombre d'articles
7. (expenditure\$ not energy).ti,ab.	28 474
8. (value adj2 money).ti,ab.	1 701
9. budget\$.ti,ab.	28 348
10. 6 or 7 or 8 or 9	762 912
11. 5 or 10	959 713
12. (metabolic adj cost).ti,ab.	1 077
13. ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	3 513
14. ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	23 933
15. 12 or 13 or 14	27 628
16. 11 not 15	953 918
17. exp lung nodule/	12 676
18. pulmonary nodule.mp.	3007
19. 17 or 18	13 544
20. lung cancer.mp.	203 208
21. exp lung cancer/	202 026
22. 20 or 21	270 079
23. (diagnosis or investigation).mp.	3 269 136
24. exp cancer diagnosis/ or exp diagnosis/ or exp delayed diagnosis/ or exp differential diagnosis/	5 425 949
25. 23 or 24	6 449 660
26. 16 and 25 and (19 or 22)	4 576
27. limit 26 to ((english or french) and yr="2000 - 2015")	3 792
28. limit 27 to human	3 534
29. limit 28 to full text	761

Tableau 3. Recherche MEDLINE

Mots-Clés - MEDLINE	Nombre d'articles
1. Economics/	26 711
2. exp "costs and cost Analysis"/	197 737
3. economics, dental/	1 878
4. exp "economics, hospital"/	21 442
5. economics, medical/	8 870
6. economics, Nursing/	3 937
7. economics, Pharmaceutical/	2619
8. (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab.	551 044
9. (expenditure\$ not energy).ti,ab.	21 468
10. (value adj1 money).ti,ab.	28
11. budget\$.ti,ab.	21 862
12. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	685 114
13. ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	3 232
14. (metabolic adj cost).ti,ab.	998

Mots-Clés - MEDLINE	Nombre d'articles
15. ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	19 307
16. 13 or 14 or 15	22 733
17. 12 not 16	679 958
18. Letter.pt.	915 827
19. Editorial.pt.	402 363
20. Historical article.pt.	330 733
21. Animals/ not humans/	4 212 378
22. 18 or 19 or 20 or 21	5 795 280
23. 17 not 22	609 837
24. (pulmonary nodule or Multiple Pulmonary Nodules).mp.	4 984
25. exp Solitary Pulmonary Nodule/ or exp Multiple Pulmonary Nodules/	3 691
26. 24 or 25	4 984
27. exp Lung Neoplasms/	193 135
28. lung cancer.mp.	108 676
29. 27 or 28	220 595
30. (diagnosis or investigation).mp.	1 921 093
31. exp Diagnosis/ or exp Delayed Diagnosis/ or exp Diagnosis, Differential/	7 093 410
32. 30 or 31	7 910 745
33. 23 and 32 and (26 or 29)	2 204
34. limit 33 to (yr="2000 - 2015" and (english or french))	1 547

Tableau 4. Recherche EMB reviews – NHS Economic Evaluation Database

Mots-Clés – EMB reviews	Nombre d'articles
1. Lung Neoplasms/	244
2. (pulmonary nodule or Multiple Pulmonary Nodules).mp.	14
3. (diagnosis or investigation).mp.	4 548
4. 1 or 2	249
5. 3 and 4	91
6. limit 5 to yr="2000 - 2015"	61

Tableau 5. Recherche PubMed

Mots-Clés - PubMed	Nombre d'articles
((("Solitary Pulmonary Nodule"[Mesh] OR "Multiple Pulmonary Nodules"[Mesh] OR "Lung Neoplasms"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Economics"[Mesh] AND ("loattrfull text"[sb] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND ("loattrfull text"[sb] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	594

La revue de la littérature a permis d'identifier 2 963 articles. Ceci dit, aucune évaluation économique d'un test diagnostique sanguin pour l'investigation de nodules pulmonaires n'a pu être identifiée.

1.6 Conclusion sur l'état des connaissances

L'investigation de nodules pulmonaires de risque intermédiaire est un défi de taille pour les cliniciens. L'arrivée de nouveaux tests diagnostiques non-invasifs issus de la protéomique pourrait faciliter la tâche des médecins quant à l'évaluation du risque de malignité du nodule. En offrant une valeur objective quant au risque de malignité d'un nodule, ce type de test permettrait d'éviter une biopsie ou une chirurgie chez un patient ayant un nodule bénin ou d'opter d'emblée pour une biopsie ou une chirurgie lorsque le test indique qu'il s'agit d'un nodule malin. Cela dit, l'impact économique d'un tel test demeure inconnu.

2 Objectifs

L'objectif de ce projet était de mesurer, dans un milieu de pratique réelle, l'utilisation de ressources en soins de santé pour l'investigation de nodules pulmonaires entre 0,8 et 3,0 cm puis, de développer un modèle générique permettant d'évaluer l'impact économique au Québec de nouveaux tests protéomiques pour l'investigation de ces nodules.

Aux fins de l'analyse, l'évaluation économique menée dans le cadre de ce projet de recherche a été effectuée à partir d'un test fictif basé sur les données du test Xpresys Lung™ disponibles dans la littérature ainsi que des hypothèses. Dès lors, les caractéristiques du test sélectionnées pour ce projet ne reflètent pas nécessairement les valeurs utilisées par le fabricant.

3 Méthode

Bien que des lignes directrices et des recommandations pour l'investigation de nodules pulmonaires soient disponibles, celles-ci ne reflètent pas nécessairement la prise en charge réelle des patients.⁶⁸ Ainsi, avant de développer le modèle économique, une étude rétrospective de revue de dossiers patients a été effectuée afin de mesurer l'utilisation des ressources en soins de santé pour l'investigation de nodules pulmonaires mesurant entre 0,8 et 3,0 cm au

Québec. La présente section vise donc à décrire la méthodologie utilisée pour la revue de dossiers patients ainsi que celle utilisée pour l'évaluation économique d'un nouveau test diagnostique fictif.

3.1 Revue de dossiers patients

3.1.1 Sites participants

La revue de dossiers patients a été effectuée dans trois centres hospitaliers du Québec, soit l'Hôtel-Dieu du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), l'hôpital régional de Saint-Jérôme et l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM). Ces sites ont été sélectionnés suite à court sondage mené auprès de médecins généralistes. Bien qu'il s'agisse de trois centres affiliés à l'Université de Montréal, ceux-ci desservent une clientèle différente de par leur géolocalisation ainsi que leur vocation. L'approbation du comité d'éthique à la recherche ainsi que l'approbation du directeur des services professionnels ont été obtenues pour chaque site participant avant d'entreprendre la revue de dossiers.

3.1.2 Nombre de patients

La taille de l'échantillon a été basée sur le fait que cette étude était observationnelle et descriptive et qu'aucun test statistique n'était prévu. Le nombre de patients à inclure a donc été choisi de façon à assurer la représentativité des résultats tout en assurant la faisabilité de l'étude dans un délai raisonnable. Ainsi, le nombre de patients à inclure a été fixé à 150, soit 50 par site.

3.1.3 Éligibilité des patients

Les critères suivants ont été utilisés pour la sélection des patients.

Critères d'inclusion

- 40 ans et plus
- Détection d'un ou plusieurs nodules pulmonaires de nature indéterminée mesurant entre 0,8 et 3,0 cm à partir du 1^{er} janvier 2008¹
- Dossier médical complet relatif à l'investigation du nodule

¹ Cette date, bien qu'arbitraire, a été établie afin d'assurer un reflet de la pratique courante.

Critères d'exclusion

- Antécédent de cancer du poumon
- Antécédent de cancer au cours des cinq années avant la détection du nodule pulmonaire investigué

3.1.4 Période de l'étude

Puisque le jour exact de la détection du nodule n'était pas disponible pour tous les patients, la date d'entrée dans l'étude, également appelée date index, fut définie comme étant la date à laquelle la première ressource fut utilisée suite à la détection d'un nodule variant entre 0,8 et 3,0 cm. La date de fin d'étude fut définie comme étant la date à laquelle les patients recevaient un diagnostic histologique. Pour les patients commençant un traitement anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie, etc.) sans diagnostic histologique, la date de fin d'étude fut définie comme étant la date à laquelle la décision fut prise par le médecin traitant ou le comité interdisciplinaire des tumeurs de traiter le patient. Pour les patients sous surveillance tomodensitométrie, la date de fin d'étude fut définie comme étant la date d'arrêt d'investigation (p. ex. en raison de la diminution en taille ou la disparition du nodule) ou la date de la dernière ressource utilisée jusqu'à deux ans (\pm 1 mois) après le début de l'investigation.

3.1.5 Identification des patients

Puisqu'aucun système informatique ne permettait la recherche par code diagnostique, des logiciels administratifs (p. ex. calendrier électronique des rendez-vous de la clinique de pneumologie) ont été utilisés pour l'identification des patients. Cela dit, puisque la disponibilité de ces différents logiciels variait d'un hôpital à l'autre, la présente section décrit la méthodologie utilisée dans chaque établissement pour l'identification des patients.

Hôtel-Dieu du CHUM

Le dossier électronique des patients ayant consulté la clinique de pneumologie à partir du 1^{er} janvier 2011 a été révisé afin de vérifier si ceux-ci respectaient les critères de sélection. Cette date a été définie en fonction de la mise en place au CHUM du dossier clinique informatisé OACIS. Puisque ce dernier fut implanté au début 2011, seuls les rendez-vous à partir de cette date étaient disponibles dans OACIS. Les dossiers ont été vérifiés de façon consécutive jusqu'à l'atteinte de l'objectif, soit environ 50 patients.

Hôpital régional de Saint-Jérôme

Le calendrier électronique des rendez-vous de la clinique de pneumologie a été consulté à partir du 1^{er} janvier 2011 en parallèle avec le logiciel d'imagerie médicale afin de déterminer si le patient avait eu un examen d'imagerie pour l'investigation d'un nodule pulmonaire. Cette méthodologie permettait un premier tri des patients avant la requête des dossiers aux archives. Les dossiers ont été vérifiés de façon consécutive jusqu'à l'atteinte de l'objectif, soit environ 50 patients.

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Pour des raisons logistiques, le calendrier des rendez-vous de 2011 ne pouvait être consulté. Seule la liste des patients ayant eu une TACO entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 mars 2013 était disponible. Cette liste a donc été consultée afin de déterminer si les patients avaient eu un examen pour l'investigation d'un nodule pulmonaire. Les dossiers ont été sélectionnés de façon consécutive jusqu'à l'atteinte de l'objectif, soit environ 50 patients.

3.1.6 Collecte des données

Afin de répondre à l'objectif de l'étude, une liste de variables à collecter a été préalablement établie. La collecte de données a été effectuée à l'aide d'une grille d'extraction électronique développée à l'aide du logiciel FileMaker (version 13). Les variables suivantes ont été extraites lors de la revue de dossiers patients :

- Caractéristiques du patient
 - Ethnicité
 - Sexe
 - Date de naissance
 - Poids (kg)
 - Taille (m)
 - Indice de masse corporel (IMC)
 - Statut tabagique (fumeur actif, ancien fumeur, jamais fumé)
- Caractéristique du nodule
 - Taille du nodule (plus grand diamètre)
 - Localisation du nodule
- Utilisation des ressources
 - Visites médicales/ visite à l'urgence

- Hospitalisation
- Services médicaux en interne et en externes (tests d'imagerie, bronchoscopie, etc.)

3.1.7 Analyses statistiques

Les analyses descriptives ont été effectuées afin de décrire la population à l'étude et de mesurer les ressources utilisées lors de l'investigation. Les moyennes et/ou distributions ont été calculées pour les variables continues. Pour les variables catégorielles, les proportions ont été calculées. Ces analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 21.

3.2 Évaluation économique

3.2.1 Type d'évaluation

À l'heure actuelle, les analyses de type coût-efficacité et coût-utilité sont les analyses privilégiées par les organismes tels l'ACMTS et l'INESSS. Pour réaliser ces analyses, une des interventions doit se différencier en terme d'efficacité ou d'impact sur la qualité de vie. Cela dit, puisque les deux interventions comparées (approche avec le test et celle sans le test) dans le cadre de cette étude n'ont pas été évaluées quant à leur impact sur la qualité de vie des patients, l'analyse de type coût-utilité n'a pu être retenue. De plus, puisque le test effectué en début d'investigation permet de déterminer la démarche à suivre, l'efficacité du test, c'est-à-dire, sa capacité de détecter les cas malins et bénins à la fin du suivi a été jugée identique à celle de l'approche courante. Ainsi, l'analyse de type coût-efficacité n'a pu être retenue. Les conséquences des alternatives comparées ont donc été considérées identiques et une analyse de minimisation de coûts a été jugée la plus appropriée.

3.2.2 Population cible

La population cible de cette évaluation était constituée de patients âgés de 40 ans et plus qui, suite à la détection d'un nodule pulmonaire mesurant entre 0,8 et 3,0 cm, ont été pris en charge par un service de pneumologie dans le but de déterminer la nature du nodule.

3.2.3 Intervention

L'intervention étudiée est un test diagnostique protéomique non-invasif fictif effectué avant d'entamer l'investigation d'un nodule afin de déterminer si celui-ci est bénin ou s'il s'agit d'un CPNPC. En fait, il s'agit d'une combinaison de deux tests menés de manière séquentielle. Le premier test, dit *rule-out*, permet d'identifier les patients ayant un nodule bénin. Le second test, dit *rule-in*, permet d'identifier les patients ayant un nodule malin (CPNPC) parmi les patients ayant eu un résultat indéterminé au premier test. Ainsi, en réponse au premier test, le second test peut être effectué. Tel que mentionné précédemment, les caractéristiques du test fictif ont été tirées des données disponibles sur le test Xpresys Lung™ dans la littérature ainsi qu'à partir d'hypothèses. Les caractéristiques du test fictif retenues aux fins de l'analyse sont présentées dans la section 3.2.7 du présent document.

3.2.4 Comparateur

L'investigation intégrant le test fictif a été comparée à la modalité courante d'investigation, c'est-à-dire celle sans le test. L'approche courante représente la prise en charge des patients chez qui un ou plusieurs nodules pulmonaires mesurant entre 0,8 et 3,0 cm ont été détectés. Celle-ci inclue, en autres, le suivi tomодensitométrique à fréquence prédéterminée, la bronchoscopie, la BTT et la chirurgie. Elle se veut un reflet du suivi encouru par les patients suite à la détection d'un nodule, et ce, jusqu'au diagnostic, tout en faisant une distinction entre l'investigation d'un nodule bénin et d'un nodule malin. Les données relatives à l'approche courante d'investigation ont été tirées de la revue de dossiers patients.

3.2.5 Perspective

L'analyse de minimisation de coûts a été effectuée selon une perspective du Ministère de la Santé. Bien qu'une analyse selon la perspective sociétale ait également été envisagée, celle-ci n'a pu être réalisée en raison de l'absence de données quant aux coûts associés à la perte de productivité lors de l'investigation.

3.2.6 Modèle

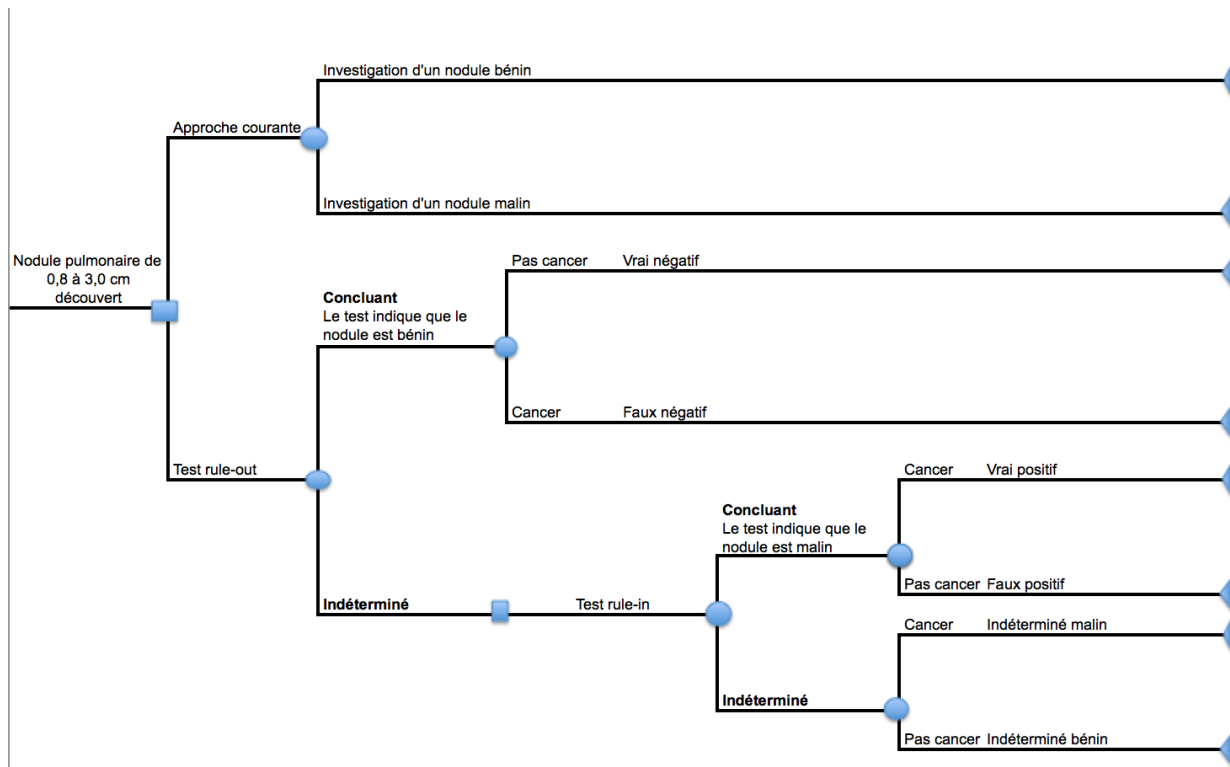
3.2.6.1.1 Structure du modèle

Tel qu'illustré à la figure 4, le modèle développé pour l'analyse de minimisation de coûts est un arbre décisionnel permettant de comparer les coûts des deux modalités d'investigation, soit l'approche courante et celle intégrant le test, dans le but d'identifier l'approche la moins dispendieuse.

La section de l'arbre associée à l'approche intégrant le test a été développée à partir des valeurs de performance intrinsèque des tests *rule-in* et *rule-out*, c'est-à-dire la sensibilité et la spécificité de chacun. La section de l'arbre associée à l'approche intégrant le test permet donc d'estimer un coût moyen d'investigation, et ce, pour toutes les possibilités de résultat c'est-à-dire :

- Vrai négatif au test *rule-out*
 - Le test indique une forte probabilité que le nodule soit bénin et le nodule s'avère réellement bénin
- Faux négatif au test *rule-out*
 - Le test indique une forte probabilité que le nodule soit bénin, mais le nodule s'avère malin
- Vrai positif au test *rule-in*
 - Le test indique une forte probabilité que le nodule soit un malin et le nodule s'avère réellement malin
- Faux positif au test *rule-in*
 - Le test indique une forte probabilité que le nodule soit un malin, mais le nodule s'avère bénin
- Indéterminé au test *rule-in* - *Bénin*
 - Le résultat du test est non concluant (indéterminé) et le nodule s'avère bénin
- Indéterminé au test *rule-in* - *Malin*
 - Le résultat du test est non concluant (indéterminé) et le nodule s'avère malin

Figure 4. Arbre décisionnel pour l'analyse de minimisation de coûts



3.2.6.1.2 Hypothèses relatives à l'utilisation des ressources en réponse au test protéomique

Il est convenu que le recours au test protéomique aura un impact sur la prise en charge des patients. Cela-dit, puisqu'il n'existe aucune donnée relative à cette prise en charge suite à l'utilisation du test protéomique, les hypothèses suivantes ont été formulées pour chacun des résultats possibles.

Test rule-out

Résultat concluant

Tel que recommandé par les lignes directrices de l'ACCP, un suivi par TACO est effectué entre le 3^e et le 6^e mois, entre le 9^e et le 12^e mois et entre le 18^e et le 24^e mois. En plus, l'hypothèse qu'une consultation avec un pneumologue suivant chaque examen (test protéomique et TACO) a été émise. Ainsi, pour ce groupe de patients, le coût du suivi englobe le coût du test protéomique, le coût de trois TACO ainsi que le coût de quatre consultations avec un pneumologue.

Lorsqu'une progression du nodule est observée lors d'un examen tomodensitométrique de suivi (advenant un résultat faux négatif au test *rule-out*), une investigation est entreprise. Pour ce groupe de patients l'investigation mènera à un diagnostic de cancer du poumon ou à la décision d'entamer un traitement sans diagnostic définitif. Ainsi, pour ce groupe de patients, l'hypothèse émise est qu'ils entreprendront la même investigation que celle observée pour le groupe malin lors de la revue de dossiers patients. Le coût associé aux patients avec un résultat faux négatif est donc celui du test protéomique en plus de coût relié à l'investigation d'un nodule malin.

Résultat indéterminé au test *rule-out*

Le test *rule-in* est effectué pour tous les patients dont le résultat est indéterminé au test *rule-out*.

Test *rule-in*

Résultat concluant

Le patient ayant un résultat positif au test *rule-in* passe un TEP scan et une BTT sous guidage tomodensitométrique (TACO) afin de confirmer la nature maligne du nodule. Pour cette branche, nous supposons que le résultat du TEP scan révèle la présence d'un nodule malin et que tous les patients sont en mesure de subir une BTT sous guidage scanographique. Pour ce groupe de patients, le coût du suivi englobe donc le coût du test ainsi que le coût d'un TEP scan et d'une BTT sous TACO.

Le patient ayant un résultat positif au test *rule-in*, mais dont le nodule ne démontre aucune activité au PET scan (faux-positif au test *rule-in*) est mis sous surveillance tomodensitométrique, tel que proposé par les lignes directrices de l'ACCP. Pour ce groupe de patients, le coût du suivi englobe donc le coût du test protéomique, le coût d'un TEP scan, le coût de trois TDM ainsi que le coût relié à quatre consultations avec un pneumologue.

Résultat indéterminé

Pour les patients ayant un résultat indéterminé, une investigation est entreprise. Pour certains de ces patients, celle-ci mènera à un diagnostic de cancer ou au traitement sans diagnostic histologique tandis que pour d'autres patients, le nodule s'avèrera bénin. Le coût relié à cette branche de l'arbre englobe donc le coût du test protéomique ainsi que le coût de l'investigation d'un nodule bénin ou d'un nodule malin.

Il a également été assumé que tous les patients porteurs d'un nodule pulmonaire entre 0,8 et 3,0 cm passeraient le test protéomique avant d'entamer l'investigation. De plus, il a été assumé que dans 100% des cas, le médecin traitant prendrait en compte le résultat du test.

3.2.7 Paramètres et données du modèle

3.2.7.1.1 Utilisation des ressources

L'utilisation des ressources comptabilisées lors de la revue de dossiers patients et présentée au tableau 17 de la section 4.1 du présent document a été utilisée pour estimer le coût relié à l'investigation d'un nodule bénin et l'investigation d'un nodule malin.

3.2.7.1.2 Probabilité de malignité du nodule

Pour l'analyse principale, la probabilité de malignité d'un nodule mesurant entre 0,8 et 3,0 cm a été tirée des observations faites lors de la revue de dossiers patients. Le taux de malignité des nodules investigués utilisé pour l'analyse principale est de 52% (se référer au tableau 14 de la section 4.1). En raison de la perte au suivi des patients à faible risque de malignité, le taux de malignité observé lors de la revue de dossiers patients a probablement été surestimé en raison d'un biais de sélection. Sachant que la VPP et la VPN dépendent de l'incidence de la maladie, une analyse de sensibilité a été menée afin de déterminer l'impact économique du test protéomique dans un contexte où la probabilité de malignité des nodules investigués serait inférieure.

3.2.7.1.3 Caractéristiques du test protéomique

Les valeurs de sensibilité et de spécificité du test protéomique *rule-out*, présentées au tableau 6 ont été tirées de l'article de Vachani et collègues, publié en 2015.⁶⁰ L'annexe 1 présente les valeurs de performance figurant dans le matériel supplémentaire de l'article de Vachani et collègues. Ce tableau a été utilisé pour déterminer de manière arbitraire la valeur de spécificité et la valeur de sensibilité associée pour le test *rule-out*. Quant au test *rule-in*, aucune étude de validation effectuée chez les patients ayant eu un résultat indéterminé au test *rule-out* n'était disponible dans la littérature. Dès lors, une hypothèse a été émise à partir des données présentées au tableau en annexe 1. Le choix de la sensibilité et de la spécificité du test *rule-in* ont été basé sur le fait que, pour un test comme celui-ci, plus la valeur de spécificité augmente,

plus le taux de faux positif diminue. Le tableau 7 présente la valeur de spécificité la plus haute du tableau en annexe 1 et la valeur de sensibilité qui y est associée.

Tableau 6. Valeurs de sensibilité et spécificité du test *rule-out*

Mesure de performance	Valeur
Sensibilité	0,921
Spécificité	0,204

Tableau 7. Valeurs de sensibilité et spécificité du test *rule-in*

Mesure de performance	Valeur
Sensibilité	0,695
Spécificité	0,480

Les valeurs présentées aux tableaux 8 et 9 ont été calculées à partir des formules décrites dans la capsule aide-mémoire en utilisant la proportion de cas malins et des cas bénins observée lors de la revue de dossiers patients ainsi que les valeurs de sensibilité et de spécificité présentées aux tableaux 6 et 7 respectivement. Par exemple, la probabilité qu'un résultat négatif au test *rule-out* corresponde à un nodule bénin a été calculée de la façon suivante :

spécificité = $d/(b+d)$
$d = \text{spécificité} * (b+d)$
$d = 0,204 * 0,48$
$d = 0,10$

Tableau 8. Probabilités pour chaque résultat possible au test *rule-out*

	Cancer	Pas cancer	Total
Test positif *	0,48	0,38	0,86
Test négatif †	0,04	0,10	0,14
Total	0,52	0,48	1,00

* Renommé « résultat indéterminé » dans l'arbre décisionnel

† Renommé « résultat concluant » dans l'arbre décisionnel

Tableau 9. Probabilités pour chaque résultat possible au test protéomique *rule-in*

	Cancer	Pas cancer	Total
Test positif †	0,33	0,20	0,53
Test négatif *	0,15	0,18	0,33
Total	0,48	0,38	0,86

† Renommé « résultat concluant » dans l'arbre décisionnel

* Renommé « résultat indéterminé » dans l'arbre décisionnel

3.2.7.1.4 Probabilité de survenue des complications

Les examens minimalement invasifs et invasifs tels la bronchoscopie, la BTT et la chirurgie peuvent engendrer des complications et la prise en charge de certaines de ces complications peut s'avérer onéreuse. Les complications retenues pour la présente analyse sont : 1) un pneumothorax suite à une bronchoscopie avec biopsie (bronchoscopie conventionnelle, EBUS et EUS), 2) un pneumothorax suite à une BTT, qu'elle soit ou non sous TDM, 3) un pneumothorax nécessitant la pose d'un drain thoracique suite à une BTT et finalement, 4) une pneumonie au cours des jours suivants une thoracoscopie ou une thoracotomie. Les probabilités de survenu des différentes complications liées aux procédures médicales mentionnées ci-haut ont été tirées de l'article de Gould et collègues, publié en 2013.²⁵ Ce choix a été motivé par deux raisons. Tout d'abord, le nombre restreint de patients inclus dans la revue de dossiers a fait en sorte que certaines complications plus rares n'ont pu être observées. De plus, l'information aux dossiers des patients ne permettait pas nécessairement d'identifier les ressources déployées spécifiquement pour la prise en charge des complications. Les probabilités de survenue des différentes complications liées aux procédures sont présentées au tableau 10.

Tableau 10. Probabilité de survenue des complications liées à l'investigation

Procédure	Complication	Valeur pour le scénario de base	Valeur minimale	Valeur maximale
Bronchoscopie avec biopsie	Pneumothorax	3,0%	2,0%	4,0%
BTT	Pneumothorax	15,0%	11,3%	18,8%
BTT	Pneumothorax nécessitant la pose d'un drain thoracique	6,5%	6,0%	7,0%
Chirurgie	Infection (pneumonie)	4,5%	1,0%	8,0%

3.2.7.1.5 Coûts unitaires

Menée selon une perspective du Ministère de la Santé, les coûts inclus dans le cadre de la présente analyse sont les suivants : coût du test diagnostique protéomique, coût relié aux consultations médicales, coût des tests et procédures médicales reliés à l'investigation de nodules pulmonaires ainsi qu'à la prise en charge des complications.

Le coût des tests génomiques et protéomiques en oncologie varie généralement entre quelques centaines de dollars et quelques milliers de dollars.⁶⁹ Dans le cadre de la présente analyse, le coût du test a été fixé 0\$ afin de déterminer les économies réalisées par le test. Du fait même, le modèle permet de déterminer à partir de quel prix le test ne permet plus de générer une économie par rapport à l'approche courante.

Coûts unitaires - Consultations médicales

Les honoraires reliés aux consultations médicales avec les différents spécialistes lors de l'investigation ont été tirés du manuel de facturation des médecins spécialistes de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et sont présentés au tableau 11.⁷⁰

Tableau 11. Coût unitaire des consultations avec les différents spécialistes

Spécialité	Coût par consultation	Source	Code RAMQ
Pneumologie	56,50\$	RAMQ - Manuel des médecins spécialistes	09162
Cardiologie	64,50\$	RAMQ - Manuel des médecins spécialistes	09162
Hémato-oncologie	50,80\$	RAMQ - Manuel des médecins spécialistes	15020
Radio-oncologie	32,40\$	RAMQ - Manuel des médecins spécialistes	09162
Chirurgie thoracique	94,40\$	RAMQ - Manuel des médecins spécialistes	09162
Médecine d'urgence	34,45\$	RAMQ - Manuel des médecins spécialistes	15209
Anesthésiologie	15,80\$	RAMQ - Manuel des médecins spécialistes	09162
Médecine interne	51,85\$	RAMQ - Manuel des médecins spécialistes	00042

Coûts unitaires - Tests et procédures médicales reliés à l'investigation

Le coût unitaire des procédures médicales reliées à l'investigation a été tiré de l'étude de Cressman et collègues, publiée en 2014.⁷¹ Dans le cadre de cette étude, intitulée *Resource Utilization and Costs during the Initial Years of Lung Cancer Screening with Computed Tomography in Canada*, les auteurs ont estimé le coût unitaire de chacune des procédures reliées au dépistage du cancer du poumon, à l'investigation de nodules pulmonaires, ainsi qu'au traitement du cancer du poumon. Il s'agit de la seule publication recensée dans la littérature présentant le coût unitaire le plus complet et le plus détaillé de chacune des procédures médicales. Qui plus est, les coûts présentés dans cette étude sont des coûts canadiens. Ces coûts de 2013 ont été actualisés pour l'année 2015 en fonction de l'indice de prix à la consommation en santé et soins personnels du Canada.⁷² Pour les procédures comptabilisées lors de la revue de dossiers patients, mais ne figurant pas dans la publication de Cressman et collègues, les sources suivantes ont été utilisées : le manuel des médecins spécialistes services de laboratoire en établissement, le manuel des médecins spécialistes ainsi que l'Ontario Health Insurance Plan (OHIP) Schedule of Benefits and Fees.^{70,73,74} Il est à noter que puisque le coût unitaire de la bronchoscopie par EUS ne figurait pas dans l'article de Cressman et collègues, son coût a été fixé à celui de la bronchoscopie par EBUS. Ce choix a été motivé par le fait qu'il s'agit de procédures endoscopiques similaires basées sur la même technologie. Le tableau 12 présente le coût unitaire des tests et procédures reliés à l'investigation de nodules pulmonaires.

Tableau 12. Coût unitaire des tests et procédures reliés à l'investigation de nodules pulmonaires

Ressource en soins de santé	Coût unitaire	Inclusion	Source	Code
Spirométrie	29,30\$	- Honoraire du médecin - Frais techniques	OHIP ⁷⁵	J304
Bilan respiratoire	63,00\$	- Honoraire du médecin	RAMQ ⁷⁰	08479
Épreuve d'effort respiratoire (Jones 1)	100,00\$	- Honoraire du médecin	RAMQ ⁷⁶	08464
Test de sputum	40,00\$	- Honoraire du médecin	RAMQ ⁷⁶	08486
Électrocardiogramme (ECG)	24,34\$	- Honoraire du médecin - Frais de la procédure	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	ECG
ECG à l'effort	66,60\$	- Honoraire du médecin	RAMQ ⁷⁰	00339
Radiographie pulmonaire	65,93\$	- Honoraire du médecin - Installations - Équipement/fournitures	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	CXR
TACO sans contraste (1 organe)	162,30\$	- Honoraire du médecin - Installations - Équipement	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	CT

Ressource en soins de santé	Coût unitaire	Inclusion	Source	Code
TACO avec contraste (1 organe)	201,86\$	- Honoraire du médecin - Installations - Équipement - Agent de contraste	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	CT+
TACO sans contraste (2-3 organes)	206,93\$	- Honoraire du médecin - Installations - Équipement	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	2-CT
TACO avec contraste (2-3 organes)	237,36\$	- Honoraire du médecin - Installations - Équipement - Agent de contraste	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	2-CT+
TACO cérébrale sans contraste	103,46\$	- Honoraire du médecin - Installations - Équipement	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	CT-Head†
TACO cérébrale avec contraste	133,90\$	- Honoraire du médecin - Installations - Équipement - Agent de contraste	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	CT-Head
Angioscan du thorax	105,00\$	- Honoraire du médecin	RAMQ ⁷⁰	08436
Scintigraphie pulmonaire	451,39\$	- Honoraire du médecin - Frais techniques	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	VQS
Scintigraphie osseuse	228,23\$	- Frais techniques - Frais de la procédure	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	BONESCAN
Scintitomographie myocardique	34,70\$	- Honoraire du médecin	RAMQ ⁷⁶	08667
Échographie	107,52\$	- Frais techniques - Frais de la procédure	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	US
Tomographie par émission de positron (TEP scan)	1 380,54\$	- Honoraire du médecin - Frais techniques	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	PET
Imagerie à résonance magnétique (IRM)	285,03\$	- Honoraire du médecin - Installations - Équipement	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	MRI
Bronchoscopie (sans prélèvement)	737,44\$	- Honoraire du médecin - Frais de la procédure - Soins ambulatoires - Équipement	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	AFB
Bronchoscopie avec prélèvement	793,23\$	- Honoraire du médecin - Frais de la procédure - Soins ambulatoires - Équipement	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	AFB-B
Bronchoscopie par échographie endoscopique (EUS)	1 285,19\$	- Honoraire du médecin - Frais de la procédure - Soins ambulatoires - Équipement	Hypothèse	EBUS
Bronchoscopie par échographie endobronchique (EBUS)	1 285,19\$	- Honoraire du médecin - Frais de la procédure - Soins ambulatoires - Équipement	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	EBUS
BTT sous TACO	1 069,13\$	- Frais de procédures pré et post-biopsie - Honoraire du médecin - Soins ambulatoires - Équipement	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	CT-B

Ressource en soins de santé	Coût unitaire	Inclusion	Source	Code
BTT	919,01\$	- Honoraire du médecin - Frais de la procédure - Soins ambulatoires - Équipement/fournitures	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	CT-B*
Médiastinoscopie	963,64\$	- Honoraire du médecin - Frais de la procédure - Soins ambulatoires - Équipement	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	MED
Thoracoscopie	16 595,91\$	- Honoraire du médecin - Frais de la procédure - Soins durant l'hospitalisation	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	THOROSCOPIC RESECTION
Thoracotomie	18 447,12\$	- Honoraire du médecin - Frais de la procédure - Soins durant l'hospitalisation	Cressman et collègues (2014) ⁷¹	THOROCOTOMY

†Coût de la TDM cérébral sans contraste = coût CT HEAD – 30\$ (frais relié à l'agent de contraste) (une fois la soustraction faite, le coût a été actualisé)

*Coût de la BTT = coût CT-B moins 94\$ (frais reliés à la TDM avant la biopsie) moins 54,\$ (la moitié des frais relié à l'assistance par un radiologiste) (une fois la soustraction faite, le coût a été actualisé)

Coût unitaire – Prise en charge des patients lors de complications

Les coûts des complications ont été tirés de l'article de Cressman et collègues et de l'Ontario Case Costing Initiative (OCCI) et sont présentés au tableau 13. Les coûts tirés de l'étude de Cressman et collègues (2014) ont été actualisés pour l'année 2015 en fonction de l'indice de prix à la consommation en santé et soins personnels du Canada.

Tableau 13. Coûts reliés à la prise en charge des complications

Procédure	Complication	Coût par événement (\$CA 2015)	Inclusion	Source	Code de la complication
Bronchoscopie avec biopsie	Pneumothorax	310,39\$	<ul style="list-style-type: none"> • Soins de courte durée pour un pneumothorax • Radiographie des poumons 	Cressman et collègues (2014)	COMP-MI-PNEUMOTHORAX
BTT BTT sous TACO	Pneumothorax	310,39\$	<ul style="list-style-type: none"> • Soins de courte durée pour un pneumothorax • Radiographie des poumons 	Cressman et collègues (2014)	COMP-MI-PNEUMOTHORAX

Procédure	Complication	Coût par événement (\$CA 2015)	Inclusion	Source	Code de la complication
BTT BTT sous TACO	Pneumothorax nécessitant la pose d'un drain thoracique	2 970,04\$	<ul style="list-style-type: none"> • Procédure médicale • Honoraire radiologiste • Honoraire anesthésiste (30 minutes) • Soins hospitaliers d'un jour pour pneumothorax • Radiographie des poumons • CT scan avec et sans agent de contraste pour pneumothorax 	Cressman et collègues (2014)	COMP-I-PNEUMOTHORAX
Thoracotomie Thoracoscopie	Pneumonie	7 945,00\$	<ul style="list-style-type: none"> • Soins d'urgence pour pneumonie • Soins hospitaliers d'une journée pour pneumonie 	OCCI	J189

3.2.8 Analyse de sensibilité

Le but de l'analyse de sensibilité déterministe est de tester l'incertitude associée à certains paramètres clés du modèle et de mesurer l'impact que peut engendrer cette incertitude sur les résultats de l'analyse principale. Dans le cadre de l'analyse, les paramètres retenus pour l'analyse de sensibilité sont la proportion de cas malins, l'utilisation des ressources ainsi que la probabilité de survenue des différentes complications.

3.2.8.1.1 Utilisation des ressources

L'analyse de sensibilité pour l'utilisation des ressources a été menée en utilisant l'écart-type relié à l'usage moyen des ressources comptabilisées lors de la revue de dossiers patients. Ces données sont présentées au tableau 17 de la section 4.1.

3.2.8.1.2 Probabilité de malignité du nodule

Sachant que l'incidence de la maladie peut avoir un impact sur la VPP et la VPN d'un test, une analyse de sensibilité a été effectuée. Pour l'analyse principale la probabilité de malignité du nodule a été basée sur le taux malignité recensé lors de la revue de dossiers patients. Cela dit, en raison du biais de sélection potentiel associé à la revue de dossiers patients, ce taux est possiblement surestimé par rapport à la réalité clinique. De ce fait, la

prévalence de CPNPC chez les patients porteurs d'un nodule variant entre 0,8 et 3,0 cm, calculée par Vachani et collègues a été utilisée pour l'analyse de sensibilité. Ce taux est de 23,1%.⁶⁰

3.2.8.1.3 Probabilité de survenue des différentes complications

Les valeurs minimales et maximales quant à la probabilité de survenue des complications utilisées pour l'analyse de sensibilité sont celles présentées au tableau 10. Tel que mentionné précédemment, ces valeurs ont été tirées de l'article de Gould et collègues (2013). Puisque la valeur minimale et maximale quant à la probabilité de survenue d'un pneumothorax relié à la BTT n'était pas mentionnée, une variation de plus ou moins 25% de la valeur moyenne a été appliquée.

4 Résultats

4.1 Revue de dossiers patients

Des 5 497 cas considérés, c'est-à-dire les rendez-vous pour l'Hôtel-Dieu du CHUM et l'hôpital régional de Saint-Jérôme et les examens TACO pour l'HSCM, 151 patients (2,7%) ont été inclus. Les patients exclus l'ont été soit parce qu'ils ne satisfaisaient pas les critères de sélection ou parce qu'il s'agissait de dossiers déjà analysés (duplicata). Des 151 patients inclus, 74 (49,0%) ont reçu un diagnostic de cancer suite à l'investigation et quatre (2,6%) ont entamé un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie sans diagnostic histologique. Aux fins de l'analyse, ces patients ont été regroupés dans la catégorie « malin ». Le tableau 14 présente le nombre de patients inclus dans chaque établissement ainsi que la proportion de cas bénins et malins. On constate que la proportion de cas malins était plus élevée au CHUM.

Tableau 14. Nombre de patients dans chaque établissement et proportion de cas bénins et malins

	Bénins		Malins		Total	
	Nombre de patients	Proportion	Nombre de patients	Proportion	Nombre de patients	Proportion
Hôtel-Dieu du CHUM	13	28%	34	72%	47	100%
Hôpital régional de Saint-Jérôme	23	46%	27	54%	50	100%
HSCM	37	69%	17	31%	54	100%
Total	73	48%	78	52%	151	100%

Tel que mentionné précédemment, 74 patients (49,0%) ont reçu un diagnostic de cancer. Le tableau 15 présente les différents diagnostics histologiques de cancer ainsi que la proportion de ceux-ci.

Tableau 15. Diagnostic histologique des cancers confirmés

Diagnostic histologique	Nombre de patients (%)
CPNPC	
Adénocarcinome	49 (66,2)
Carcinome épidermoïde	8 (10,8)
Carcinome à grandes cellules	2 (2,7)
Carcinome adénoquameux pulmonaire	1 (1,4)
Non spécifié	9 (12,2)
Tumeur carcinoïde typique	2 (2,7)
Tumeur carcinoïde atypique	1 (1,4)
Autres	
Hépatocarcinome métastatique	1 (1,4)
Leucémie lymphocytaire chronique	1 (1,4)
Total	74 (100%)

Le tableau 16 présente les caractéristiques des patients inclus dans l'étude. La moyenne d'âge (écart-type (ET)) des patients inclus dans l'étude était de 64 (10) ans. La plupart des cas de cancer ont été diagnostiqués chez des fumeurs actifs ou d'anciens fumeurs. La proportion de patients ayant un eu cancer plus de 5 ans avant la détection du nodule pulmonaire était plus élevée pour le groupe malin (15,4 % pour le groupe malin versus 4,1% pour le groupe bénin). La taille moyenne des nodules investigués était de 1,6 cm et la majorité des cas de cancer ont été diagnostiqués au niveau des lobes supérieurs des poumons.

Tableau 16. Caractéristiques des patients inclus dans la revue de dossiers patients

Caractéristique	Bénin n= 73	Malin n= 78	Total n=151
Sexe			
Femmes, n (%)	35 (47,9%)	44 (56,4%)	79 (52,3%)
Âge (années)			
Âge moyen (ET)	63,2 (10,5)	64,9 (10,2)	64,0 (10,4)
40-49 ans, n (%)	7 (9,6%)	6 (7,7%)	13 (8,6%)
50-59 ans, n (%)	15 (20,5%)	17 (21,8%)	32 (21,2%)
60-69 ans, n (%)	34 (46,6%)	26 (33,3%)	60 (39,7%)
70-79 ans, n (%)	11 (15,1%)	23 (29,5%)	34 (22,5%)
80-89 ans, n (%)	6 (8,2%)	6 (7,7%)	12 (7,9%)
Statut tabagique			
Fumeur actif, n (%)	20 (27,4%)	40 (51,3%)	60 (39,7%)
Ancien fumeur, n (%)	37 (50,7%)	28 (35,9%)	65 (43,0%)
Jamais fumé, n (%)	10 (13,7%)	7 (9,0%)	17 (11,3%)
Inconnu, n (%)	6 (8,2%)	3 (3,8%)	9 (6,0%)
Historique de cancer[†], n (%)	3 (4,1%)	12 (15,4%)	15 (9,9%)
Taille du nodule (cm)			
Taille moyenne (ET)	1,3 (0,5)	1,8 (0,6)	1,6 (0,6)
Localisation du nodule			
Lobe supérieur droit, n (%)	18 (24,7%)	32 (41,0%)	50 (33,1%)
Lobe inférieur droit, n (%)	22 (30,1%)	12 (15,4%)	34 (22,5%)
Lobe supérieur gauche, n (%)	14 (19,2%)	23 (29,5%)	37 (24,5%)
Lobe inférieur gauche, n (%)	14 (19,2%)	10 (12,8%)	24 (15,9%)
Lobe moyen, n (%)	4 (5,5%)	1 (1,3%)	5 (3,3%)
Inconnu, n (%)	1 (1,4%)	0 (-)	1 (0,7%)

† : Historique de cancer plus de 5 ans avant la détection du ou des nodules pulmonaires

Les ressources utilisées pour l'investigation de nodules pulmonaires avec un diamètre variant entre 0,8 et 3,0 cm sont présentées au tableau 17. Pour chacun des groupes, c'est-à-dire bénin et malin, la proportion de patients ayant eu recours à la ressource ainsi que l'usage moyen chez ces mêmes patients et l'écart-type sont présentés. Ce tableau permet de constater que bien que le pneumologue soit au centre de l'investigation d'un nodule pulmonaire, d'autres spécialistes sont également impliqués. Dans la majorité des cas, ceux-ci sont consultés dans le but d'évaluer la santé globale du patient avant une biopsie ou une chirurgie. Malgré le rôle important du TEP scan lors de l'investigation d'un nodule pulmonaire, seuls quelques centres hospitaliers au Québec en sont dotés. Les cliniciens pratiquant dans un centre hospitalier n'offrant pas ce test sur place doivent référer leurs patients dans un centre où le service est disponible afin qu'ils y passent l'examen. D'ordre général, un délai d'environ un mois est à prévoir entre l'envoi de la requête et la réception du résultat. Parmi les centres sélectionnés pour

cette étude, seul le CHUM était doté d'un TEP scan. Bien que les résultats par site ne soient pas présentés, ceci explique pourquoi la proportion de patients ayant subi un TEP scan au CHUM est plus élevée que dans les deux autres centres. Il est également possible de constater que la majorité des procédures minimalement invasives et invasives ont été effectuées chez les patients porteurs d'un nodule malin.

Tableau 17. Utilisation des ressources pour l'investigation de nodules pulmonaires de 0,8 à 3,0 cm

Ressource en soins de santé	Bénin (n= 73)		Malin (n=78)	
	Nombre de patients (%)	Usage moyen (ET)	Nombre de patients (%)	Usage moyen (ET)
Consultations				
Pneumologue	73 (100,0)	3,8 (1,7)	77 (98,7)	2,9 (1,4)
Cardiologue	1 (1,4)	1,0 (0)	3 (3,8)	1,3 (0,6)
Hémato-oncologue	0 (-)	-	3 (3,8)	1,7 (1,2)
Radio-oncologue	1 (1,4)	2,0 (0)	7 (9,0)	1,4 (0,8)
Chirurgien thoracique	9 (12,3)	1,1 (0,3)	35 (44,9)	1,5 (0,7)
Urgentologue	1 (1,4)	1,0 (0)	0 (-)	-
Anesthésiologiste	0 (-)	-	1 (1,3)	1,0 (0)
Interniste	2 (2,7)	1,0 (0)	7 (9,0)	1,0 (0)
Tests respiratoires et cardiovasculaires				
Spirométrie	17 (23,0)	1,0 (0)	20 (25,6)	1,0 (0,0)
Bilan respiratoire	30 (41,1)	1,2 (0,6)	55 (70,5)	1,0 (0,1)
Épreuve d'effort respiratoire (Jones 1)	8 (11,0)	1,0 (0)	21 (26,9)	1,1 (0,2)
Test de sputum	4 (5,5)	1,5 (0,6)	7 (9,0)	1,0 (0,0)
Électrocardiogramme (ECG)	1 (1,4)	1,0 (0)	3 (3,8)	1,0 (0,0)
ECG à l'effort	0 (-)	-	1 (1,3)	1,0 (0,0)
Imagerie				
Radiographie pulmonaire	50 (68,5)	2,1 (1,4)	46 (59,0)	1,5 (0,8)
TACO sans contraste (1 organe)	72 (98,6)	2,4 (1,1)	60 (76,6)	1,5 (1,0)
TACO avec contraste (1 organe)	4 (5,5)	1,5 (1,0)	1,0 (1,3)	1,0 (0)
TACO sans contraste (2-3 organes)	0 (-)	-	4 (5,1)	1,0 (0)
TACO avec contraste (2-3 organes)	0 (-)	-	1 (1,3)	1,0 (0)
TACO cérébrale sans contraste	2 (2,7)	1,5 (0,7)	16 (20,5)	1,1 (0,3)
TACO cérébrale avec contraste	2 (2,7)	1,0 (0)	3,0 (3,8)	1,0 (0)
Angioscan du thorax	2 (2,7)	1,0 (0)	1 (1,3)	1,0 (0)
Scintigraphie pulmonaire	0 (-)	-	6 (7,7)	1,0 (0)
Scintigraphie osseuse	2 (2,7)	1,0 (0)	10 (12,8)	1,0 (0)
Scintitomographie myocardique	0 (-)	-	2 (2,6)	1,0 (0)
Échographie	1 (1,4)	1,0 (0)	3 (3,8)	1,0 (0)

Ressource en soins de santé	Bénin (n= 73)		Malin (n=78)	
	Nombre de patients (%)	Usage moyen (ET)	Nombre de patients (%)	Usage moyen (ET)
Tomographie par émission de positron (TEP scan)	38 (52,1)	1,1 (0,2)	53 (67,9)	1,1 (0,4)
Imagerie à résonance magnétique	0 (-)	-	1 (1,3)	1,0 (0)
Procédures minimalement invasives				
Bronchoscopie (sans prélèvement)	3 (4,1)	1,0 (0)	2 (2,6)	1,0 (0)
Bronchoscopie avec prélèvement	37 (50,7)	1,1 (0,3)	70 (89,7)	1,1 (0,2)
Bronchoscopie par échographie endoscopique (EUS)	0 (-)	-	2 (2,6)	1,0 (0)
Bronchoscopie par échographie endobronchique (EBUS)	0 (-)	-	7 (9,0)	1,0 (0)
BTT sous TACO	12 (16,4)	1,1 (0,9)	41 (52,6)	1,1 (0,3)
BTT	0 (-)	-	2 (2,6)	1,5 (0,7)
Procédures invasives				
Médiastinoscopie	0 (-)	-	9 (11,5)	1,0 (0)
Thoracoscopie	6 (8,2)	1,0 (0)	17 (21,8)	1,0 (0)
Thoracotomie	1 (1,4)	1,0 (0)	13 (16,7)	1,0 (0)

Le tableau 18 présente le sommaire des coûts pour l'investigation, et ce, en fonction du diagnostic. Ces coûts ont été calculés à partir de l'utilisation des ressources présentées au tableau 17, des probabilités de complication (si applicable) présentées au tableau 10 ainsi que des coûts présentés aux tableaux 12 et 13. Par exemple, le coût relié à la bronchoscopie avec prélèvement pour le groupe bénin a été calculé comme suit :

$$\begin{aligned} \text{Coût} &= (\text{Proportion de patients ayant une bronchoscopie avec prélèvement} * \text{usage moyen} * \\ &\quad \text{coût de la bronchoscopie}) \\ &\quad + \\ &(\text{Proportion de patients ayant une bronchoscopie avec prélèvement} * \text{usage moyen} * \text{probabilité} \\ &\quad \text{de survenue d'un pneumothorax} * \text{coût relié à la prise en charge du pneumothorax}) \\ \text{Coût} &= (0,51 * 1,1 * 793,23\$) + (0,51 * 1,1 * 0,03 * 310,39\$) \\ \text{Coût} &= 445\$ + 5\$ \\ \text{Coût} &= 450\$ \end{aligned}$$

Tableau 18. Sommaire des coûts d'investigation

Ressource en soins de santé	Coûts (\$CA)	
	Bénin	Malin
Consultations		
Pneumologue	216,71\$	163,68\$
Cardiologue	0,90\$	3,27\$
Hémato-oncologue	-	3,22\$
Radio-oncologue	0,91\$	4,17\$
Chirurgien thoracique	12,90\$	61,76\$
Urgentologue	0,48\$	-
Anesthésiologiste	-	0,21\$
Interniste	1,40\$	4,67\$
Tests respiratoires et cardiovasculaires		
Spirométrie	6,74\$	7,50\$
Bilan respiratoire	30,07\$	45,24\$
Épreuve d'effort respiratoire (Jones 1)	11,00\$	28,25\$
Test de sputum	3,30\$	3,60\$
Électrocardiogramme (ECG)	0,34\$	0,92\$
ECG à l'effort	-	0,87\$
Imagerie		
Radiographie pulmonaire	92,98\$	59,19\$
TACO sans contraste (1 organe)	382,29\$	184,41\$
TACO avec contraste (1 organe)	16,57\$	2,62\$
TACO sans contraste (2-3 organes)	-	10,55\$
TACO avec contraste (2-3 organes)	-	3,09\$
TACO cérébrale sans contraste	4,19\$	22,53\$
TACO cérébrale avec contraste	3,62\$	5,09\$
Angioscan du thorax	2,84\$	1,37\$
Scintigraphie pulmonaire	-	34,76\$
Scintigraphie osseuse	6,16\$	29,21\$
Scintitomographie myocardique	-	0,90\$
Échographie	1,51\$	4,09\$
Tomographie par émission de positron (TEP scan)	756,16\$	1 063,56\$
Imagerie à résonance magnétique	-	3,71\$
Procédures minimalement invasives		
Bronchoscopie (sans prélèvement)	30,24\$	19,17\$
Bronchoscopie avec prélèvement	450,87\$	760,99\$
Bronchoscopie par échographie endoscopique (EUS)	-	33,66\$
Bronchoscopie par échographie endobronchique (EBUS)	-	116,51\$

Ressource en soins de santé	Coûts (\$CA)	
	Bénin	Malin
BTT sous TDM	232,51\$	738,79\$
BTT	-	45,19\$
Procédures invasives		
Médiastinoscopie	-	110,26\$
Thoracoscopie	1 390,18\$	3 677,61\$
Thoracotomie	263,27\$	3 140,38\$
Coût total	3 918,21\$	10 413,75\$

La revue de dossiers a également permis de constater que pour le groupe malin, le temps moyen (ET) entre la date index et date de fin d'étude était de 159 (152) jours et que la médiane était de 109 jours. Sachant qu'un suivi tomодensitométrique sur une période prédéfinie est recommandé pour les nodules à faible risque de malignité, le temps entre la date index et la date de fin d'étude n'a pas été calculé pour le groupe bénin.

4.2 Évaluation économique

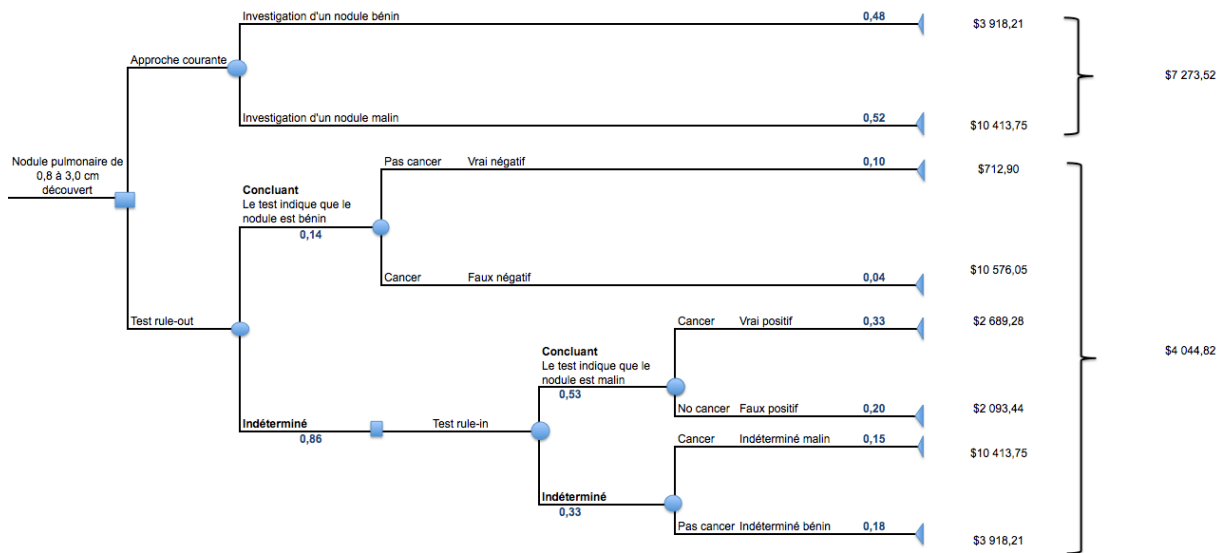
4.2.1 Analyse principale

L'analyse principale compare l'approche courante à l'approche intégrant un test protéomique fictif et ce, pour l'investigation de nodules pulmonaires de 0,8 à 3,0 cm. Les résultats de l'analyse sont présentés en terme de différence de coûts entre l'approche intégrant le test et l'approche courante. Un résultat négatif implique que le test permet une économie par rapport à l'approche courante. Le tableau 19 présente les résultats pour chacune des branches de l'arbre comparées et permet de constater que l'approche intégrant le test protéomique fictif engendre une économie de 3 228,70\$ par rapport à l'approche courante. En fait, en adaptant l'investigation du nodule au résultat du test, celui-ci permet d'économiser 681\$ pour l'investigation d'un nodule bénin et 2 547,43\$ pour l'investigation d'un nodule malin. Ainsi, afin de générer des économies, le coût du test fictif devrait être inférieur à 3 228,70\$. La figure 5 présente, quant à elle, l'arbre décisionnel avec les probabilités et coûts reliés à chaque branche.

Tableau 19 – Résultat de l'analyse principale

Approche courante	Bénin	3 918,21\$	0,48	1 894,23\$	7 273,52\$	- 3 228,70\$
	Malin	10 413,75\$	0,52	5 379,29\$		
Test protéomique	Vrai négatif (<i>rule-out</i>)	712,90\$	0,10	70,31\$	4 044,82\$	
	Faux négatif (<i>rule-out</i>)	10 576,05\$	0,04	431,59\$		
	Vrai positif (<i>rule-in</i>)	2 689,28\$	0,33	889,20\$		
	Faux positif (<i>rule-in</i>)	2 093,44\$	0,20	418,91\$		
	Indéterminé bénin (<i>rule-in</i>)	10 413,75\$	0,15	1 511,07\$		
	Indéterminé malin (<i>rule-in</i>)	3 918,21\$	0,18	723,75\$		

Figure 5. Arbre décisionnel – Résultat de l'analyse principale



À l'aide des formules présentées dans la capsule aide-mémoire et des probabilités de l'arbre décisionnel présentées aux tableaux 8 et 9, la VPN du test *rule-out* et la VPP du test *rule-in* ont été calculées. Par exemple la VPN du test *rule-out* a été calculée comme suit :

$\text{VPN} = d / (c + d)$ $\text{VPN} = 0,10 / (0,14)$ $\text{VPN} = 0,71$

La VPN du test *rule-out* (tableau 20) indique que lorsqu'un nodule pulmonaire est identifié comme étant bénin au test *rule-out*, il est exact dans 71% des cas. Dans le même ordre d'idée, lorsque le test *rule-in* indique qu'un nodule est malin, il est exact dans 62% des cas.

Tableau 20. VPN du test *rule-out* et VPP du test *rule-in*

Mesure	Valeur
VPN du test <i>rule-out</i>	0,71
VPP du test <i>rule-in</i>	0,62

4.2.2 Analyse de sensibilité déterministe

Tout comme les résultats de l'analyse principale, les résultats de l'analyse de sensibilité sont présentés en terme de différence de coûts entre l'approche intégrant le test protéomique et l'approche courante. La ligne grise de chaque tableau fait référence aux résultats de l'analyse principale.

Les résultats obtenus suite à la variation de l'utilisation des ressources pour l'investigation de nodules entre 0,8 et 3,0 cm sont présentés au tableau 21. Il est possible de constater que, dans un contexte où utilisation des ressources est plus élevée, le test protéomique permet une plus grande économie.

Tableau 21. Résultats de l'analyse de sensibilité – Utilisation des ressources

Utilisation des ressources	Branche	Coût	Différence de coût
Analyse principale	Approche courante	7 273,52\$	- 3 228,70\$
	Test protéomique	4 044,82\$	
Valeur minimale	Approche courante	6 969,64\$	-3 037,43\$
	Test protéomique	3 932,20\$	
Valeur maximale	Approche courante	7 577,40\$	-3 419,96\$
	Test protéomique	4 157,44\$	

Le tableau 22 présente les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe obtenus suite à la variation du taux de malignité. Il est possible de constater que le test génère moins d'économie lorsque celui-ci est effectué dans une pratique où le nombre de cas malins est inférieur à celui utilisé pour l'analyse principale.

Tableau 22. Résultats de l'analyse de sensibilité – Probabilité de malignité des nodules investigués

Probabilité de malignité	Branche	Coût	Différence de coût
0,52	Approche courante	7 273,52\$	- 3 228,70\$
	Test protéomique	4 044,82\$	
0,23	Approche courante	5 412,18\$	-2 219,34\$
	Test protéomique	3 192,84\$	

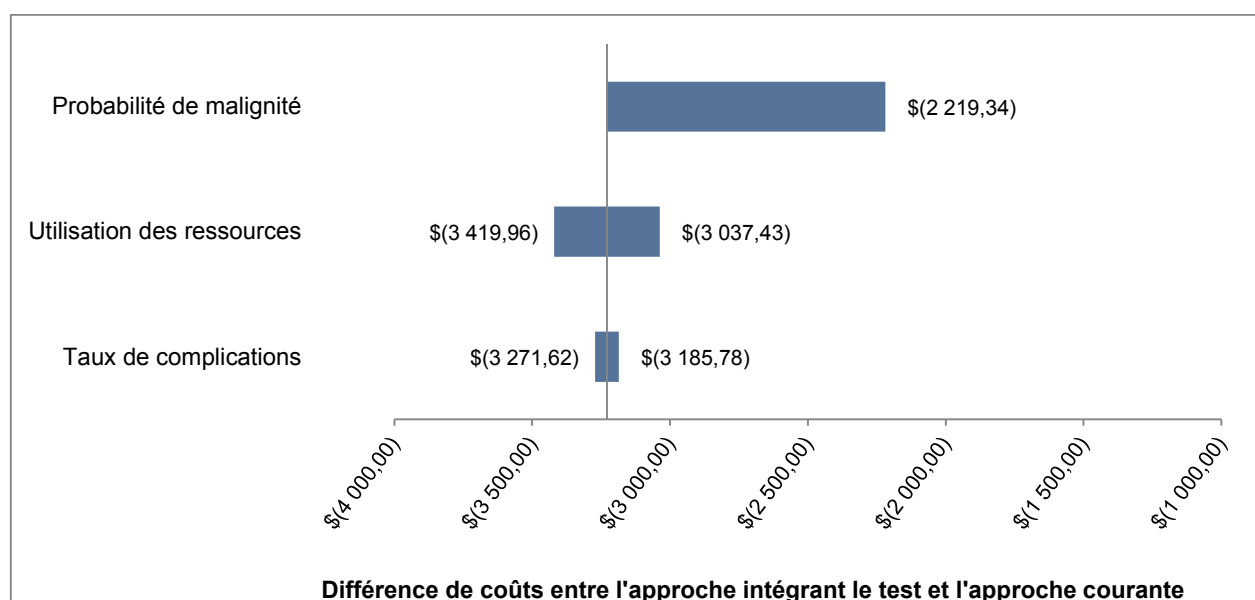
Le tableau 23 présente les résultats obtenus en variant les probabilités de survenue des complications reliées à la bronchoscopie, la BTT ainsi qu'à la chirurgie. Il est possible de constater que le test protéomique permet une économie légèrement plus élevée lorsque le taux de complications est plus élevé.

Tableau 23. Résultats de l'analyse de sensibilité – Probabilité de survenue des complications

Probabilité de complication	Branche	Coût	Différence de coût
Analyse principale	Approche courante	7 273,52\$	- 3 228,70\$
	Test protéomique	4 044,82\$	
Valeur minimale	Approche courante	7 192,23\$	-3 185,78\$
	Test protéomique	4 006,45\$	
Valeur maximale	Approche courante	7 354,81\$	-3 271,62\$
	Test protéomique	4 083,19\$	

Le diagramme de Tornado, présenté à la figure 6, permet de visualiser l'impact des différents paramètres sélectionnés pour l'analyse de sensibilité. Il est possible de constater que le taux de malignité au sein de la population visée par le test est l'élément ayant le plus grand impact par rapport aux résultats de l'analyse principale. En diminuant la probabilité de malignité de 52% à 23%, les économies faites par le test sont passées de 3 228,70\$ à 2 219,34\$, soit une diminution de 1009,36\$. Bien qu'une variation des économies engendrées par le test soit observée en variant l'utilisation des ressources ainsi que le taux de complications, ces variables semblent avoir un impact moins important que la probabilité de malignité.

Figure 6. Diagramme de Tornado



5 Discussion

Le séquençage du génome humain, entrepris au début des années 90, a ouvert la voie à la médecine personnalisée. Cette dernière se veut une approche focalisée sur le patient en adaptant les décisions cliniques en fonction des besoins spécifiques de celui-ci. En oncologie, les avancées scientifiques en génomique et en protéomique ont permis de développer des tests permettant d'évaluer le risque de développer certains cancers, d'établir un diagnostic, de déterminer le pronostic ou encore de guider le traitement.

En cancer du poumon, les avancées ont permis de développer différents tests, dont le Myriad myPlan® Lung Cancer, permettant d'évaluer l'agressivité de la tumeur ainsi que le risque de mortalité à cinq ans. Chez les patients atteints d'un cancer du poumon de stade limité, ce test permet d'identifier les individus susceptibles de bénéficier d'un traitement plus agressif.⁷⁷ La médecine personnalisée permet également d'identifier les patients susceptibles de répondre à certaines thérapies ciblées. L'utilisation du gefitinib ou de l'erlotinib chez les patients atteints d'un CPNPC dont le gène EGFR (epidermal growth factor receptor) est muté ainsi que l'utilisation du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC dont le gène ALK (anaplastic lymphoma kinase) est muté sont deux autres exemples de l'application de la médecine personnalisée en cancer du poumon.⁷⁸

De nombreuses recherches sont en cours afin de développer un test permettant le diagnostic du cancer du poumon à un stade précoce.⁵⁴ Le test protéomique fictif évalué dans le cadre de ce projet de recherche vise à déterminer la nature du nodule suspect afin de guider la prise en charge menant au diagnostic définitif. Ce type de test pourrait contribuer à une meilleure utilisation des ressources en soins de santé. Pour les patients porteurs d'un nodule s'avérant bénin, ce test permettrait de minimiser l'exposition à des complications encourues lors d'une biopsie ou d'une chirurgie. Pour les patients porteurs d'un nodule fort probablement malin, ce test permettrait d'envisager d'emblée une biopsie ou une chirurgie. Dans le cadre de l'investigation de nodules considérés à haut risque de malignité, les cliniciens tentent d'établir un diagnostic le plus rapidement possible. D'ordre général, un délai de 4 à 6 semaines suivant le début de l'investigation est nécessaire. Ceci dit, la revue de dossiers patients a permis de constater que l'accès limité à certaines ressources peut prolonger ce délai. En permettant une meilleure utilisation des ressources, ce test pourrait donc libérer des ressources pour des patients dans le besoin et peut-être réduire le délai menant au diagnostic.

À ce jour, aucun test protéomique visant l'évaluation de nodules pulmonaires n'a été commercialisé au Québec. Bien que la médecine personnalisée vise à offrir les bons soins aux bons patients, cette approche n'est pas un gage d'économie voir d'efficience. En fait, les résultats d'une étude publiée par Phillips et collègues tendent à démontrer qu'environ 64% des tests en médecine personnalisée seraient coût-efficace selon un seuil de 50 000/QALY.⁷⁹ Dès lors, en raison des contraintes financières auxquelles fait face le système de soins de santé, il devient primordial d'évaluer l'impact économique que peut avoir un nouveau test en médecine personnalisée. Ainsi, l'objectif de ce projet était de mesurer, dans un milieu de pratique réelle, l'utilisation de ressources en soins de santé pour l'investigation de nodules pulmonaires entre 0,8 et 3,0 cm puis, de développer un modèle générique permettant d'évaluer l'impact économique au Québec de nouveaux tests protéomiques pour l'investigation de ces nodules.

5.1 Revue de dossiers patients

5.1.1 Résumé et interprétation des résultats

Avant d'entamer l'évaluation économique, une revue de dossiers patients a été entreprise afin de mesurer l'utilisation des ressources déployées pour l'investigation de nodules pulmonaires de 0,8 à 3,0 cm. Cette étude serait la première effectuée dans un milieu de pratique réelle visant à décrire l'investigation de nodules pulmonaires au Québec.

Cette revue de dossiers démontre qu'une quantité importante de ressources en soins de santé est déployée pour l'investigation de nodules pulmonaires et qu'en raison des caractéristiques des patients et des caractéristiques intrinsèques de chacune des procédures, la prise en charge varie d'un patient à l'autre. Bien que les résultats relatifs à l'utilisation des ressources aient été présentés de façon agrégée, la revue a également permis de constater que la pratique variait d'un établissement à l'autre. Cette différence pourrait, entre autres, s'expliquer par la disponibilité des équipements.

La proportion élevée de cas malins recrutés à l'Hôtel-Dieu du CHUM par rapport à l'hôpital régional de Saint-Jérôme et l'HSCM (72% versus 54% et 31% respectivement) laisse présager que les cas les plus à risque de cancer sont probablement référés dans des établissements spécialisés tel le CHUM. Ainsi, la clientèle desservie d'un établissement varie en fonction de la vocation de celui-ci.

La revue de dossiers patients démontre également que les biopsies et les chirurgies sont, dans la majorité des cas, utilisées pour l'investigation de nodules s'avérant malins.

5.1.2 Forces

Tout d'abord, la revue de dossiers patients a permis de mesurer l'utilisation des ressources en soins de santé en milieu de pratique réelle. Ceci s'avère fort pertinent, car bien que des lignes directrices soient disponibles, la pratique courante n'est pas toujours le reflet de ces recommandations. Une étude américaine, publiée en 2014, visant, en autres, à déterminer si la pratique courante concordait avec les lignes directrices, a démontré que le suivi ou l'investigation était souvent inconsistant avec les lignes directrices. À vrai dire, cette étude, menée auprès de 300 patients et englobant 15 sites, a permis de constater que bien que le phénomène de sur-investigation ait diminué suite à la publication des lignes directrices de la Fleischner Society, 18% des patients ayant été investigués après la publication de ces lignes directrices ont subi une sur-investigation et que 27% ont été sous-investigués. De ce fait, la méthodologie employée pour mesurer l'utilisation des ressources permet de dresser un portrait représentatif de la réalité clinique au Québec.

Le nombre de patients inclus dans l'étude ainsi que la sélection de trois différents établissements ont permis d'assurer une certaine représentativité de la pratique. En effet, bien que l'HSCM et l'Hôpital régional de Saint-Jérôme soient des établissements affiliés à l'Université de Montréal, la pratique ainsi que la clientèle desservie diffèrent d'un établissement à l'autre.

5.1.3 Limites

Premièrement, puisque la collecte de données est limitée à l'information présente dans le dossier de l'établissement, la revue ne permet pas de capter les ressources utilisées à l'extérieur pour l'investigation et dont il n'est pas mention dans le dossier. De ce fait, il est possible que la revue ait sous-estimé les ressources déployées pour l'investigation ou le suivi de nodules pulmonaires.

Deuxièmement, en raison des informations parfois manquantes aux dossiers, des inférences ont dû être faites quant à l'attribution des ressources pour l'investigation. Dès lors, il est possible que certaines ressources aient été comptabilisées pour l'investigation tandis

qu'elles ne l'étaient pas ou encore que des ressources utilisées pour l'investigation n'aient pas été comptabilisées.

Troisièmement, en raison de la perte au suivi des patients à faible risque de cancer, le taux de malignité observé lors de la revue de dossiers patients a probablement été surestimé. Pour connaître l'impact de ce biais de sélection sur les résultats de l'évaluation économique, une analyse de sensibilité a été effectuée.

Quatrièmement, le temps de suivi pour les patients sous surveillance tomodensitométrique a été fixé à deux ans plus ou moins un mois. Ce temps de suivi est suggéré pour les nodules solides à caractères bénins. Toutefois, les lignes directrices suggèrent un suivi de 3 à 5 ans pour les nodules en verre dépoli. Ainsi, le devis de l'étude n'a permis de collecter qu'une portion des ressources déployées pour les patients suivis au-delà de deux ans et un mois.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une faiblesse à proprement dit, la sélection des patients aurait grandement été facilitée par la disponibilité d'un système informatique centralisé, permettant la recherche par code diagnostique (p.ex. l'utilisation de la classification internationale des maladies (CIM)). Par ailleurs, connaissant les facteurs de risques (âge, statut tabagique, taille du nodule, contour du nodule, calcification du nodule, antécédent de cancer, etc.) considérés lors de l'évaluation avant de débiter l'investigation, il aurait été intéressant de stratifier le coût d'investigation en fonction du risque à priori. Cependant, bien que l'évaluation du risque de malignité soit la première étape avant d'entamer l'investigation, les impressions du médecin traitant n'étaient pas toujours inscrites au dossier. De plus, en raison de la disparité entre patients quant aux facteurs de risque disponibles dans le dossier avant d'entamer l'investigation, les calculateurs de risques validés n'ont pu être utilisés.

5.2 Évaluation économique

5.2.1 Résumé et interprétation des résultats

La présente analyse tend à démontrer que l'utilisation du test non-invasif fictif, tel que décrit précédemment, en début d'investigation d'un nodule pulmonaire de 0,8 et 3,0 cm pourrait générer des économies à partir du moment où le coût du test est inférieur à 3 228,70\$. Les résultats illustrent qu'au sein d'une population où la prévalence de cancer est de 52%, une sensibilité de 0,921 et une spécificité de 0,204 au test *rule-out* confèrent à celui-ci une VPN de

0,71 et que pour une sensibilité de 0,695 et une spécificité de 0,480, la VPP du test *rule-in* est de 0,62. Ceci signifie que lorsque le test identifie un nodule comme étant bénin, il est exact dans 71% des cas et que lorsque le test *rule-in* identifie un nodule comme étant malin, il est exact dans 62% des cas. Au total, 24% des patients ont un résultat erroné, c'est-à-dire un faux-négatif au test *rule-out* et un faux-positif au test *rule-in*. De plus, pour 33% des patients, aucune information supplémentaire quant à la nature du nodule peut être fournie par le test (résultat indéterminé au test *rule-in*).

La diminution du taux de malignité (de 52% à 23%) permet d'augmenter la VPN du test *rule-out* à 90%, mais diminue la VPP du test *rule-in* à 32%. En raison du coût élevé relié à la prise en charge des patients ayant un résultat indéterminé, l'économie engendrée par le test est diminuée lorsque la prévalence diminue. Ainsi, dans un contexte où la probabilité de cancer diminue à 23%, le coût du test doit être inférieur à 2 219,34\$ pour que des économies soient faites.

Plus la quantité de ressources déployées pour le suivi et l'investigation est importante, plus le test protéomique permet de faire des économies. Ceci dit, bien qu'une variation des économies engendrées par le test soit observée en variant le taux de complications et l'utilisation des ressources, ces variables ne semblent pas avoir un impact majeur.

La revue de dossiers patients a permis de mettre en lumière une différence quant à l'utilisation des ressources entre les trois centres étudiés. Cette différence laisse donc présager que l'impact du test pourrait varier d'un établissement à l'autre.

5.2.2 Forces

Tout d'abord, le modèle développé pour cette analyse se veut un modèle générique. C'est-à-dire qu'il a été créé de manière à pouvoir modifier les données relatives au test (coût, sensibilité et spécificité) afin d'évaluer l'impact sur le système de soins de santé québécois de tout nouveau test protéomique non-invasif utilisé en début d'investigation d'un nodule pulmonaire entre 0,8 et 3,0 cm.

De plus, les données relatives à l'utilisation des ressources colligées lors de la revue de dossiers patients ont permis de construire un arbre décisionnel représentatif de l'utilisation réelle des ressources pour l'investigation de nodules pulmonaires au Québec.

5.2.3 Limites

Le modèle développé dans le cadre de cette analyse présente quelques limites. Tout d'abord, le modèle assume que tous les patients présentant un nodule pulmonaire de 0,8 et 3,0 cm passeraient le test protéomique. Toutefois, en pratique réelle il est probable que le clinicien ne fasse pas passer le test à tous les patients présentant de type de nodule.

De plus, le test évalué dans le cadre de ce projet de recherche est un test sanguin basé sur l'analyse de protéines circulantes associées au CPNPC. Bien que pour le cancer du poumon le nodule pulmonaire soit habituellement relié au CPNPC, un nodule peut également être relié à un autre type de cancer (p.ex. métastase d'un cancer colorectal, léiomyome, etc.). Lors de la revue de dossiers patients, deux des patients ayant reçu un diagnostic histologique ont été diagnostiqués avec un cancer autre qu'un CPNPC. Aux fins de l'évaluation économique, ces patients ont été inclus, car ils auraient passé un test au début de l'investigation. Cependant, la capacité du test à identifier d'autres cancers que le CPNPC demeure inconnue.

Tel que mentionné précédemment, puisque certains patients sont parfois suivis plus de deux, il est possible que le coût d'investigation ait été sous-estimé. De ce fait, il est possible d'envisager que les économies engendrées par le test pourraient être plus élevées.

6 Conclusion

Le modèle développé dans le cadre de ce projet de recherche ce veut un modèle générique reflétant la réalité clinique au Québec. Dès lors, ce modèle pourrait être utilisé pour l'évaluation de nouveaux tests diagnostiques ayant la même visée que celui décrit dans le présent travail.

Un test diagnostique est dit cliniquement utile lorsqu'il permet d'améliorer l'issue clinique pour le patient par le biais d'une prise en charge efficace suite au résultat du test.⁸⁰ Cela dit, l'utilité clinique n'est pas un gage d'efficacité. Au-delà de la validité analytique et de la validité clinique d'un test, le défi quant au développement d'un test diagnostique consiste à trouver l'équilibre afin d'assurer l'utilité clinique, mais également l'efficacité du test. Il s'agit donc de faire des compromis entre la sensibilité, la spécificité, la population ciblée (prévalence de la maladie) et l'impact que peut avoir une bonne et une mauvaise classification de la maladie par le test.⁸¹

L'évaluation économique suggère que l'utilisation du test non-invasif fictif, tel que décrit dans le présent document, permettrait une meilleure utilisation des ressources en soins de santé et d'engendrer des économies pour le système de soins. Ceci dit, l'impact clinique réel au Québec de ce type de test demeure inconnu. Par conséquent, des études prospectives en milieu de pratique réelle permettraient de mesurer l'impact clinique, mais également l'impact sur la qualité de vie des patients. Ces données permettraient d'évaluer l'efficacité d'un tel test dans notre système de soins.

En 2011, une étude clinique américaine sur le dépistage du cancer du poumon (The National Lung Screening Trial) menée auprès de 53 454 individus a démontré que comparativement à une radiographie annuelle, le dépistage par trois examens tomodensitométrique à faible dose par année chez les patients à haut risque de développer un cancer permettait une réduction de la mortalité de 20%.⁸² Ceci dit, en raison du phénomène de surdiagnostic et du nombre important de faux positifs, le dépistage peut mener à une surinvestigation. Bien que le dépistage du cancer du poumon ne soit pas encore implanté au Québec, il serait intéressant d'évaluer si un test protéomique non-invasif capable d'identifier la probabilité de malignité d'un nodule chez les sujets ayant un résultat positif au dépistage permettrait une meilleure utilisation des ressources en soins de santé.

Bibliographie

1. Nendaz MR, Perrier A. [Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of a diagnostic test]. *Revue des maladies respiratoires*. Apr 2004;21(2 Pt 1):390-393.
2. Université d'Ottawa. Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et rapports de vraisemblance. http://www.med.uottawa.ca/sim/data/Sensitivity_f.htm. Accessed 13 septembre, 2015.
3. Statistique Canada, Agence de la santé publique du Canada, Registres provinciaux et territoriaux du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer. 2015; https://http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer_information/cancer_101/Canadian_cancer_statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2015-FR.pdf. Accessed May 20th, 2016.
4. Canadian partnership against cancer. The 2014 Cancer System Performance Report. 2014; http://www.cancerview.ca/idc/groups/public/documents/webcontent/sp_report_2014.pdf. Accessed May 20th, 2016.
5. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e1S-29S.
6. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General*. . Atlanta, GA.: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health;2006.
7. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e142S-165S.
8. Gold KA, Glisson BS, Moran C. Chapter 14. Small Cell Carcinoma of the Lungs. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2e*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
9. World Health Organization. Classification of Tumors - Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart;2004.
10. Dowell JE, Gerber DE, Johnson DH. Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Treatment, and Natural History. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, et al., eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5e*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
11. Gibbons D, Pisters KM, Johnson F, Eapen GA. Chapter 15. Non-Small Cell Lung Cancer. In: Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2e*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
12. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e191S-210S.
13. American Joint Committee on Cancer. Lung Cancer Staging - 7th edition. 2009; <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf>.
14. Micke P, Faldut A, Metz T, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung cancer*. Sep 2002;37(3):271-276.
15. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet et Marie-Christine Paquin. Québec.2014.

16. Société canadienne du cancer. Cancer du poumon -Traitement. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/treatment/?region=qc>. Accessed March 23rd, 2015.
17. Deatrick KB, Long J, Chang AC. Thoracic Wall, Pleura, Mediastinum, & Lung. In: Doherty GM, ed. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Surgery, 14e*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
18. Wisnivesky JP, Yung RC, Mathur PN, Zulueta JJ. Diagnosis and treatment of bronchial intraepithelial neoplasia and early lung cancer of the central airways: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e263S-277S.
19. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e278S-313S.
20. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e314S-340S.
21. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e341S-368S.
22. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 Suppl):e369S-399S.
23. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. September 2007;132(3 SUPPL.):94S-107S.
24. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest*. Mar 2013;143(3):825-839.
25. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May 2013;143(5 SUPPL):e93S-e120S.
26. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Archives of internal medicine*. Apr 28 1997;157(8):849-855.
27. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. Nov 2005;237(2):395-400.
28. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*. Apr 2006;239(1):34-49.
29. Soubani AO. The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Postgraduate medical journal*. Sep 2008;84(995):459-466.
30. Leung A, Smithuis R. Solitary pulmonary nodules: benign versus malignant - Differentiation with CT and PET-CT. 2007; <http://www.radiologyassistant.nl/en/p460f9fcd50637/solitary-pulmonary-nodule-benign-versus-malignant.html>. Accessed December 17th, 2015.
31. Beigelman-Aubry C, Hill C, Grenier PA. Management of an incidentally discovered pulmonary nodule. *European radiology*. Feb 2007;17(2):449-466.

32. Porter S. FJ, Lawson J., Lynch T., . Diagnosis Lung Cancer on the Chest Radiograph - Pitfalls and Pearls. 2008.
33. Roper W, Abbuhl S. Chapter e299.2. Computed Tomography. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, et al., eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7e*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
34. Gomella LG, Haist SA. Chapter 15. Imaging Studies. *Clinician's Pocket Reference: The Scut Monkey, 11e*. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2007.
35. El-Haddad G, Hess S, Worsley D, Alavi A. Physiologic and Metabolic Study of Pulmonary Disorders Using Conventional Imaging Techniques and Positron Emission Tomography. In: Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5e*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
36. Buvat I. Les limites du SUV. *Médecine Nucléaire*. 2007;31:165-172.
37. Weinberger SE. Diagnostic evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. 2015; <http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-and-management-of-the-solitary-pulmonary-nodule>. Accessed December 9th, 2015.
38. Cliniques universitaires Saint-Luc (Bruxelles). Ponction-biopsie transthoracique. <http://www.saintluc.be/services/medicaux/pneumologie/ponction-transthoracique.php>. Accessed 3 avril 2015.
39. Vachani A, Serman DH. Diagnostic Bronchoscopy, Transthoracic Needle Biopsy, and Related Procedures. In: Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 5e*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
40. Société canadienne du cancer. Bronchoscopie. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bronchoscopy/?region=qc>. Accessed March 23, 2015.
41. Fuhlbrigge AL, Choi AMK. Diagnostic Procedures in Respiratory Disease. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
42. Department of surgery - University of California San Fransisco. Mediastinoscopy. <http://www.surgery.ucsf.edu/conditions--procedures/mediastinoscopy.aspx>. Accessed 21 décembre 2015.
43. CHU de Liège. La médiastinoscopie. 2010; http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_1482425/la-mediastinoscopie. Accessed 21 décembre, 2015.
44. CHU Rouen. Voies d'abord du thorax. http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/DCB08E34-31E9-4519-9E41-71592B894316/4433/VOIES_D_ABORD_DU_THORAX.pdf. Accessed 22 décembre, 2015.
45. Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Chirurgie thoracique. 2006; http://biblio.hmr.qc.ca/ciup/Publications_pdf/C/chirurgie_thoracique_chr006.pdf. Accessed 21 décembre, 2015.
46. CHU Rouen. Suites opératoires en chirurgie thoracique: Simples et compliquées. http://www3.chu-rouen.fr/NR/rdonlyres/DCB08E34-31E9-4519-9E41-71592B894316/4434/Suites_operatoires_en_chirurgie_thoracique.pdf. Accessed 22 décembre, 2015.
47. Merritt RE. Diagnostic Thoracic Surgical Procedures: Thoracoscopy, VATS, and Thoracotomy. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, et al., eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
48. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. Jul 2009;138(1):11-18.
49. Gould MK, Ananth L, Barnett PG, Veterans Affairs SCSG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest*. Feb 2007;131(2):383-388.

50. Université de Picardie - Plateforme d'ingénierie cellulaire et analyses des protéines. Protéomique. https://http://www.u-picardie.fr/plateforme/icap/pres_proteomique.php. Accessed 21 décembre, 2015.
51. Miguet L. *Nouvelles méthodologies dans l'analyse protéomique par spectrométrie de masse. Application à la recherche de biomarqueurs dans le cadre des leucémies*. Strasbourg, Université de Strasbourg; 2006.
52. Maes E, Mertens I, Valkenburg D, Pauwels P, Rolfo C, Baggerman G. Proteomics in cancer research: Are we ready for clinical practice? *Critical reviews in oncology/hematology*. Aug 12 2015.
53. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Mar 2001;69(3):89-95.
54. Hassanein M, Callison JC, Callaway-Lane C, Aldrich MC, Grogan EL, Massion PP. The state of molecular biomarkers for the early detection of lung cancer. *Cancer prevention research*. Aug 2012;5(8):992-1006.
55. Li XJ, Hayward C, Fong PY, et al. A blood-based proteomic classifier for the molecular characterization of pulmonary nodules. *Science translational medicine*. Oct 16 2013;5(207):207ra142.
56. Chapman CJ, Healey GF, Murray A, et al. EarlyCDT(R)-Lung test: improved clinical utility through additional autoantibody assays. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. Oct 2012;33(5):1319-1326.
57. Patz EF, Jr., Campa MJ, Gottlin EB, et al. Biomarkers to help guide management of patients with pulmonary nodules. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Aug 15 2013;188(4):461-465.
58. Jett JR, Peek LJ, Fredericks L, Jewell W, Pingleton WW, Robertson JF. Audit of the autoantibody test, EarlyCDT(R)-lung, in 1600 patients: an evaluation of its performance in routine clinical practice. *Lung cancer*. Jan 2014;83(1):51-55.
59. Murray A, Chapman CJ, Healey G, et al. Technical validation of an autoantibody test for lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Aug 2010;21(8):1687-1693.
60. Vachani A, Pass HI, Rom WN, et al. Validation of a multiprotein plasma classifier to identify benign lung nodules. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. Apr 2015;10(4):629-637.
61. Vachani A, Hammoud Z, Springmeyer S, et al. Clinical Utility of a Plasma Protein Classifier for Indeterminate Lung Nodules. *Lung*. Dec 2015;193(6):1023-1027.
62. Drummond MF, Sculpher M.J., Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Introduction to economic evaluation. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed: Oxford University Press; 2015.
63. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Processus et critères d'évaluation des médicaments. <https://http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/processus-et-criteres-devaluation.html>. Accessed 21 décembre, 2015.
64. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Processus et critères d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. <https://http://www.inesss.qc.ca/activites/procedures-de-biologie-medicale/processus-et-criteres-devaluation.html>. Accessed 21 décembre, 2015.
65. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé. 3e ed2006.
66. Lachaine J, Beauchemin C. Méthodes d'évaluation économique. SBP3030 - Faculté de pharmacie, Université de Montréal. ed2012.

67. Beauchemin C. *Impact clinique et économique de la transplantation cornéenne lamellaire postérieure*: Médicament et Santé des Populations - Faculté de pharmacie, Université de Montréal; 2009.
68. Wiener RS, Gould MK, Slatore CG, Fincke BG, Schwartz LM, Woloshin S. Resource use and guideline concordance in evaluation of pulmonary nodules for cancer: too much and too little care. *JAMA internal medicine*. Jun 2014;174(6):871-880.
69. Goldstein DA, Shaib WL, Flowers CR. Costs and effectiveness of genomic testing in the management of colorectal cancer. *Oncology*. Mar 2015;29(3):175-183.
70. Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel de facturation des médecins spécialistes - Mise à jour 88, juillet. 2015; http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/150-facturation-specialistes/000_complet_acte_spec.pdf. Accessed September 29th, 2015.
71. Cressman S, Lam S, Tammemagi MC, et al. Resource utilization and costs during the initial years of lung cancer screening with computed tomography in Canada. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. Oct 2014;9(10):1449-1458.
72. Statistics Canada. CANSIM (database). Table 326-0020 - Consumer Price Index (CPI). 2015. Accessed May 25th, 2015.
73. Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel de facturation des médecins spécialistes - Services de laboratoire en établissement - Mise à jour 65, juillet. 2015; http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/170-sle-specialistes/000_manuel_complet_sle_spec.pdf. Accessed September 28th, 2015.
74. Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Health Insurance (OHIP) - Schedule of Benefits, Physician Services under the Health Insurance Act, September 28th 2015; http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohip/sob/physsserv/sob_master20151001.pdf. . Accessed October 3rd, 2015.
75. Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Health Insurance (OHIP) - Schedule of Benefits, Physiscian Services under the Health Insurance Act, September 28,. 2015; http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohip/sob/physsserv/sob_master20151001.pdf. Accessed October 3rd, 2015.
76. Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécilalistes - Services de laboratoire en établissement - Mise à jour 65, juillet. 2015; http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/170-sle-specialistes/000_manuel_complet_sle_spec.pdf. Accessed September 29th, 2015.
77. Bueno R, Hughes E, Wagner S, et al. Validation of a molecular and pathological model for five-year mortality risk in patients with early stage lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. Jan 2015;10(1):67-73.
78. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. Jul 2013;15(4):415-453.
79. Phillips KA, Ann Sakowski J, Trosman J, Douglas MP, Liang SY, Neumann P. The economic value of personalized medicine tests: what we know and what we need to know. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. Mar 2014;16(3):251-257.
80. Grosse SD, Khoury MJ. What is the clinical utility of genetic testing? *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. Jul 2006;8(7):448-450.

81. Boyko EJ. Ruling out or ruling in disease with the most sensitive or specific diagnostic test: short cut or wrong turn? *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. Apr-Jun 1994;14(2):175-179.
82. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*. Aug 4 2011;365(5):395-409.

Annexe 1 Valeurs de sensibilité et spécificité utilisées pour déterminer la performance du test diagnostique

Score	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV
0.47	0.695	0.480	0.840	0.286
0.46	0.731	0.444	0.846	0.283
0.45	0.758	0.415	0.851	0.280
0.44	0.765	0.408	0.852	0.279
0.43	0.779	0.393	0.855	0.278
0.42	0.792	0.377	0.858	0.276
0.41	0.805	0.362	0.861	0.275
0.40	0.825	0.339	0.866	0.273
0.39	0.838	0.323	0.869	0.271
0.38	0.875	0.274	0.879	0.266
0.37	0.904	0.231	0.889	0.261
0.36	0.921	0.204	0.896	0.258
0.35	0.932	0.185	0.901	0.256
0.34	0.937	0.176	0.903	0.255
0.33	0.947	0.157	0.908	0.252
0.32	0.966	0.117	0.921	0.247
0.31	0.979	0.085	0.932	0.243
0.30	0.979	0.085	0.932	0.243
0.29	0.983	0.074	0.937	0.242
0.28	0.987	0.063	0.942	0.240
0.27	0.990	0.052	0.947	0.239
0.26	0.994	0.040	0.953	0.237
0.25	0.994	0.040	0.953	0.237
0.24	0.996	0.027	0.961	0.235
0.23	0.996	0.027	0.961	0.235
0.22	0.999	0.014	0.972	0.233
0.21	1.000	0.000	0.980*	0.231
0.20	1.000	0.000	0.980*	0.231
0.19	1.000	0.000	0.980*	0.231
0.18	1.000	0.000	0.980*	0.231

*Since no sample had a classifier score in this range, the value of 0.980 was set as the ceiling of the last value (0.972) with actual data.

Source :

Vachani A, Pass HI, Rom WN, Midhun DE, Edell ES, Laviolette M, et al. Validation of a multiprotein plasma classifier to identify benign lung nodules. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(4):629-37.