

OCTOBRE 2017

AVIS

PEPTIDE INTESTINAL VASOACTIF

(RÉFÉRENCE - 2017.01.001)

Transmission au ministre : 3 août 2017

Publication officielle : 2 octobre 2017

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

PEPTIDE INTESTINAL VASOACTIF (RÉFÉRENCE - 2017.01.001)

Avis d'évaluation

1 INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1 Demandeur : CHUM – Hôpital St-Luc
- 1.2 Date de transmission de l'avis au ministre : 3 août 2017
- 1.3 Date de publication de l'avis : 2 octobre 2017

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes en charge de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflit d'intérêts

Tous les membres du comité ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^r Prosanto Chaudhury, (Chirurgien oncologue, CUSM);
- D^r André Bégin, (Chirurgien hépatobiliaire et pancréatique, CHUS).

2 RÉSUMÉ

Le peptide intestinal vasoactif (VIP de l'anglais *vasoactive intestinal peptide*) joue un rôle important dans la régulation de la motilité et de la fonction intestinale. Il est sécrété à des taux élevés (à partir de 200 pg/ml) par des VIPomes qui sont des tumeurs intra ou extra pancréatiques. Leur présence stimule la sécrétion d'eau et d'électrolytes dans l'intestin grêle en causant une diarrhée profuse ou sécrétoire accompagnée d'une hypokaliémie ou parfois d'une achlorhydrie. Celles-ci sont en majorité malignes malgré leur faible incidence s'évaluant à un cas sur 10 millions d'habitants.

Plusieurs rapports de cas évoquent l'utilisation de la concentration du VIP comme marqueur biologique indiquant la présence d'un VIPome, sa résection, ou même une récurrence de la tumeur après résection. Environ 90 % des cas d'augmentation anormale de la concentration du VIP sont associés à la présence d'une tumeur. La concentration de cette hormone est déterminée par un dosage radio-immunologique mettant en compétition l'hormone marquée et l'hormone non marquée du plasma pour un anticorps spécifique.

En moyenne, la concentration préopératoire de VIP de 410,7 pg/ml rapportée lors d'une étude de cas chez des patients atteints d'un VIPome passait à moins de 44,3 pg/ml après la résection de la tumeur. Un mois après la résection, la concentration moyenne était de 33 pg/ml chez les patients évalués.

Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network recommandent l'analyse des concentrations plasmatiques du VIP et des électrolytes avant l'établissement d'un diagnostic de VIPome. Il est également conseillé de recourir à l'imagerie de routine afin d'identifier des tumeurs plus grandes ou des métastases.

3 ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1 Nom et objectif de l'analyse

L'analyse quantitative du VIP par une technique radio-immunologique (RIA) a pour but de détecter un VIPome chez les patients qui en présentent les symptômes.

3.2 Description de la méthode

Le demandeur propose d'utiliser le test RIA de la compagnie Euro Diagnostica pour la détection du VIP dans le plasma humain.

Le VIP est analysé par le dosage radio-immunologique compétitif à l'aide d'anticorps dirigés contre un conjugué VIP-albumine. Le VIP, présent dans les échantillons et les témoins, entre en compétition avec le VIP radioactif marqué à l'iode-125 (¹²⁵I) dans la liaison aux anticorps. La liaison du VIP marqué est inversement proportionnelle à celle du VIP présent dans les échantillons ou les témoins. Une incubation séquentielle sera effectuée afin d'accroître la sensibilité du dosage. Le VIP ¹²⁵I lié à l'anticorps est séparé de la fraction non liée par la technique de précipitation au polyéthylène glycol à double anticorps. La radioactivité des précipités est mesurée. L'antisérum utilisé dans cette trousse commerciale est dirigé contre la région C-terminale de la molécule de VIP.

3.3 Modalité d'administration du test selon le demandeur

Le prélèvement des échantillons sanguins est effectué à l'unité de soins de l'hôpital St-Luc ou dans un autre centre hospitalier. Les échantillons sont rapidement transférés au

laboratoire de biochimie de l'hôpital St-Luc, où ils sont centrifugés. Le plasma est ensuite décanté et congelé jusqu'au moment de l'analyse. Les résultats de cette analyse sont obtenus après un délai de six semaines.

3.4 Société ou concepteur

Trousse commerciale : VIP (Vasoactive intestinal polypeptide) EURIA^{MC}, de la compagnie Euro Diagnostica.

3.5 Homologation

La trousse commerciale utilisée pour effectuer l'analyse n'a pas été homologuée par Santé Canada ni par la FDA. Toutefois, elle est conforme à l'ensemble des réglementations européennes auxquelles elle est soumise et est attestée par l'apposition d'un marquage CE (conformité européenne).

3.6 Valeur pondérée : 65,34

4 CONTEXTE

4.1 Patients ciblés

Les patients ciblés par cette analyse sont ceux qui sont atteints :

- d'un VIPome ;
- d'une diarrhée sécrétoire chronique avec hypokaliémie (figure 1) (syndrome WDHA¹).

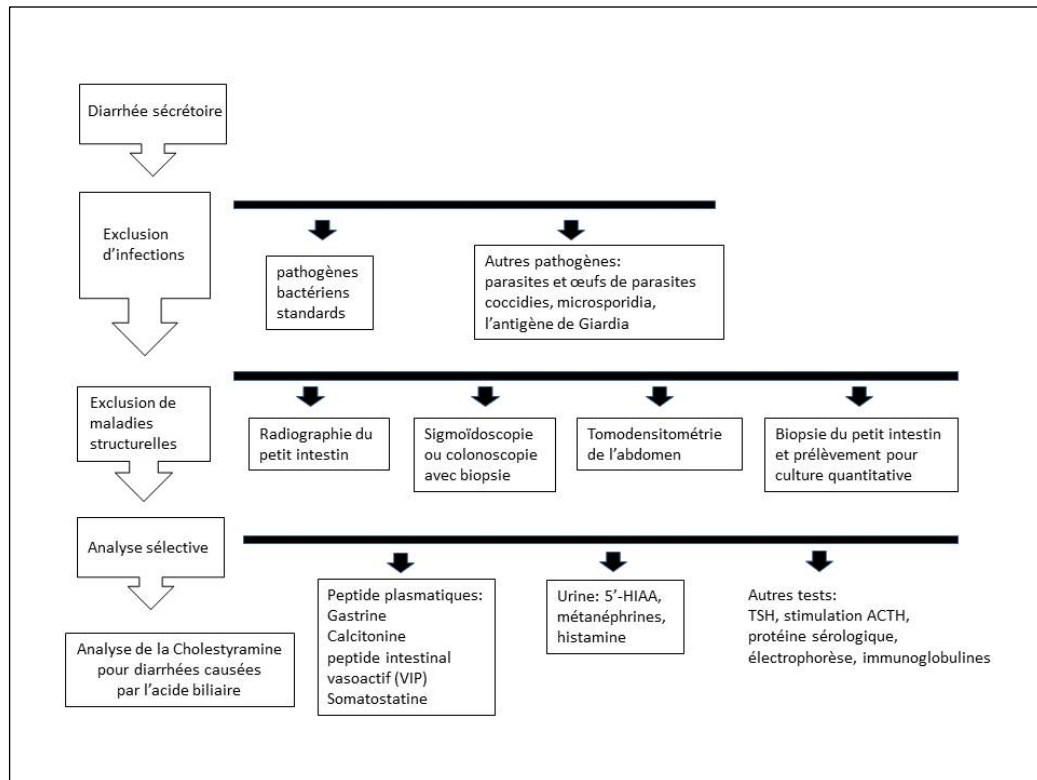


Figure 1 : Algorithme pour l'identification étiologique de la diarrhée sécrétoire

Abréviations : ACTH (*Adenocorticotrophic hormone*) : Hormone adrénocorticotrope; 5'-HIAA: Acide 5'-hydroxy-indol-acétique de l'anglais *5'-Hydroxyindoleacetic acid* ; TSH (*thyroid-stimulating hormone*): Hormone pour stimulation thyroïdienne; VIP : peptide intestinal vasoactif traduit de l'anglais *vasoactive intestinal peptide*

Source : Diagramme adapté de [Schiller, 2004]

¹ Le syndrome WDHA, de l'anglais Water Diarrhoea Hypokalemia and Achlorhydria syndrome, est caractérisé par la production d'un volume important de diarrhée hydrique conduisant à la déshydratation, l'hypokaliémie et l'achlorhydrie [Anderson et Bennett, 2016].

4.2 Description de la maladie visée

Le peptide intestinal vasoactif (VIP) est présent dans les neurones du système gastro-intestinal, et les neurones des systèmes nerveux central et périphérique. Il joue un rôle important dans la régulation de la motilité et de la fonction intestinale. En présence d'un VIPome, le VIP est sécrété à partir de 200 pg/ml (environ 60 pmol/l) et stimule la sécrétion d'eau et d'électrolytes dans l'intestin grêle en causant une diarrhée profuse avec hypokaliémie et excédant ainsi les capacités de réabsorption colique [NIH-NCI, 2015; Szymanowicz et al., 2011]. Il existe des VIPomes pancréatiques et extrapancréatiques incluant les ganglioneuroblastomes, les ganglioneuromes et les neuroblastomes [Smith et al., 1998; Bloom, 1978].

Cette tumeur survient à tout âge avec un pic d'incidence dans la quatrième décennie et est trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. L'incidence annuelle des VIPomes est d'environ 1 cas pour 10 millions d'habitants de la population générale [Szymanowicz et al., 2011].

Chez les adultes, 90 % des VIPomes sont des tumeurs primaires du pancréas, tandis qu'elles sont le plus souvent localisées dans les glandes surrénales et les ganglions sympathiques chez les enfants. La plupart des VIPomes sont des tumeurs solitaires avec un diamètre moyen de 2 cm. En clinique, 70 % à 90 % des VIPomes sont malins et 60 % à 80 % de ces derniers ont déjà développé des métastases au moment du diagnostic [Anderson et Bennett, 2016]. Aux États-Unis, 5 % des VIPomes sont associés au syndrome héréditaire de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) [Ramage et al., 2012; Szymanowicz et al., 2011].

Dans le processus de traitement de patients atteints d'un VIPome locorégional, les niveaux sanguins de glucose sont stabilisés et le déséquilibre électrolytique (K^+ , Mg^{2+} , HCO_3^-) est ajusté, suivi d'un traitement anti-tumoral systémique, à base d'analogues à la somatostatine : des octréotides par voie intramusculaire ou des lanréotides par voie sous-cutanée [NCCN, 2017]. Toujours dans le cadre d'un traitement systémique, la chimiothérapie cytotoxique ainsi que les antinéoplasiques sont également adéquats au traitement des patients atteints de VIPomes. Selon la localisation distale de la tumeur ou sa présence dans la tête du pancréas, une pancréatectomie distale avec splénectomie ou une pancréatoduodénectomie est requise dans le cas échéant [NCCN, 2017].

4.3 Nombre prévu d'analyses et de patients visés

Le demandeur estime le nombre d'analyses à 120 par an pour les trois prochaines années au Québec. Le temps de réponse attendu est de six semaines.

4.4 Brève description de la situation actuelle

Selon les experts consultés, la détermination de la concentration en peptide intestinal vasoactif permet de confirmer la présence d'un VIPome, sa résection, ou même une récurrence de cette tumeur après résection². Même si le niveau sérique du VIP est élevé dans 90 % des cas de VIPome, une sécrétion normale de ce neuropeptide n'en exclut pas le diagnostic [Reindl et al., 2004]. Il est à noter que cette analyse est actuellement effectuée hors Québec. Le diagnostic d'un VIPome doit entre autres être confirmé par l'imagerie (endoscopie pancréatique endoluminale ou scintigraphie) et exclure la présence d'une néoplasie endocrinienne de type 1 (figure 1) [NCCN, 2017]. Un suivi du patient de trois à douze mois après la résection de la tumeur est requis, et inclut le contrôle des niveaux de marqueurs biochimiques tels que le VIP [NCCN, 2017].

4.5 Données médico-administratives

À ce jour, l'analyse proposée n'est pas inscrite dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après *Répertoire*). Les analyses envoyées hors Québec pour les années 2013 à 2016 sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 Analyses effectuées hors Québec pour déterminer la concentration plasmatique du peptide intestinal vasoactif

ANNÉES	NOMBRES D'ANALYSES	COÛT TOTAL (\$)	LABORATOIRES
2013 - 2014	29	3 590	MML, ISI
2014 - 2015	24	3 850	MML, HICL, ISI
2015 - 2016	22	2 500	MML, HICL

Abréviations : MML Mayo Medical Laboratories; HICL : Hospital In-Common Laboratories; ISI: Inter Science Institute
nd: non déterminé

4.6 Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, l'introduction de cette analyse dans le *Répertoire* comblerait les besoins des envois hors Québec.

4.7 Assurance qualité

Selon le demandeur, des échantillons analysés dans les laboratoires Mayo (Mayo Medical Laboratories) seront également analysés localement en vue d'assurer l'obtention de résultats identiques.

² Communication personnelle avec le D^r. André Bégin le 10 mai 2017.

5 DONNÉES PROBANTES

Afin d'évaluer l'utilité et la validité cliniques de la détection du VIP par la méthode RIA, les données présentées sont essentiellement issues de rapports de cas. En effet, la revue de la littérature n'a pas permis de repérer d'étude de cohorte contrôlée.

5.1 Valeur diagnostique

5.1.1 Association entre les diarrhées sécrétoires et la présence de VIPomes chez les adultes

Dans une étude prospective menée en 1978, Bloom et ses collaborateurs ont pour la première fois évaluée l'association entre la présence d'un VIPome et celle de diarrhées chroniques chez les patients admis dans un centre hospitalier sur une période de 5 années. Pour ce faire, une étude observationnelle a été menée sur 1 000 patients atteints de différentes formes de diarrhée. Les taux plasmatiques de VIP supérieurs à 60 pmol/l ou 200 pg/ml, indiquaient la présence d'une tumeur sécrétant cette hormone [Bloom, 1978].

Des 1 000 patients observés, les 39 dont les niveaux plasmatiques de VIP étaient élevés et accompagnés de diarrhée hydrique grave présentaient des tumeurs localisées dans le pancréas ou hors de celui-ci. Leur concentration en VIP variait entre environ 60 pmol/l et 300 pmol/l (200 pg/ml et 1 000 pg/ml) [Bloom, 1978]. Onze patients avaient des diarrhées graves malgré des taux plasmatiques de VIP normaux et l'absence des tumeurs, et trois autres présentaient des fluctuations de concentration plasmatique en VIP accompagnées de diarrhées intermittentes sans formation de tumeur (tableau 2) [Bloom, 1978].

Les auteurs concluent qu'une augmentation de la concentration en VIP demeure un indicateur de la présence d'un VIPome sous forme de tumeur pancréatique chez l'adulte ou de ganglioneuromes et ganglioneuroblastomes chez l'enfant. Ils soulignent également que les VIPomes représentent un faible pourcentage des causes potentielles de diarrhée chronique [Bloom, 1978].

Tableau 2 Niveaux plasmatiques de VIP chez les patients souffrant de diarrhées chroniques et ceux présentant des VIPomes.

PARAMÈTRES CLINIQUES	NOMBRE DE PATIENTS
Diarrhées chroniques	50
Concentration élevée de VIP en présence de VIPome	39
Concentration élevée de VIP en l'absence de VIPome	0
Présence de diarrhée chronique en l'absence de VIPome	11

Source : adapté de Bloom, 1978; Abréviation : VIP : peptide intestinal vasoactif.

Lors d'une étude rétrospective menée pendant une quinzaine d'années auprès des patients ayant développé des VIPomes, Smith et ses collaborateurs [1998] ont identifié 18 patients parmi lesquels 9 hommes et 9 femmes âgés de 23 ans à 74 ans étaient affectés d'une diarrhée sécrétoire, et deux autres patients ont développé des VIPomes associés à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1. Le diagnostic de VIPome était basé sur l'augmentation des niveaux sérologiques de VIP qui variait de 15 à 5 975 pg/ml (tableau 3). En tout, 16 des 18 patients (89 %) ayant une diarrhée sécrétoire présentaient un VIPome [Smith *et al.*, 1998].

Les auteurs recommandent d'effectuer la vérification des taux plasmatiques de VIP pendant les épisodes symptomatiques, étant donné que les valeurs rapportées entre les épisodes de diarrhée sécrétoire sont souvent normales [Smith *et al.*, 1998].

De même, une étude rapportant 31 cas de patients atteints de diarrhée sécrétoire persistante et d'hypokaliémie a montré des concentrations préopératoires de VIP allant de 67,6 pg/ml à 2 100 pg/ml comme indicateur de la présence d'un VIPome (tableau 3) [Peng *et al.*, 2004]. Toutefois, des 31 cas de VIPomes rapportés, 28 (90 %) étaient de nature maligne et 3 étaient bénins. La détection du VIP était effectuée dans le sérum des patients.

Les auteurs soulignent l'importance de l'imagerie et des concentrations en VIP dans le diagnostic d'un VIPome [Peng *et al.*, 2004]. Le rapport de cas décrit par Song et ses collaborateurs [2009] a observé quatre cas de patients dont l'âge moyen était de 51,6 ans (écart-type : $\pm 8,6$). Tous étaient atteints de diarrhées chroniques accompagnées d'hypokaliémie sévère, persistante et irréversible. Les concentrations en VIP mesurées chez deux patients étaient 1 490 pmol/l et 390 pmol/l. Les résultats d'histopathologie ont confirmé une sécrétion plus élevée de VIP que des autres hormones présentes dans les tissus tumoraux (tableau 3) [Song *et al.*, 2009].

Selon les auteurs, la prise en compte des symptômes évocateurs d'un VIPome et la détermination des taux de VIP peuvent contribuer de manière efficace à poser un diagnostic dans les meilleurs délais [Song *et al.*, 2009].

Tableau 3 Niveaux plasmatiques de VIP chez les patients souffrant de diarrhées chroniques et ceux présentant des VIPomes.

PARAMÈTRES CLINIQUES	SMITH [1998] N = 18	PENG [2004] N = 31	SONG [2009] N = 4
Diarrhées sécrétoires	16	31	4
Concentration élevée de VIP /présence de VIPome	17	15	2
Absence de diarrhées chroniques / présence de VIPome	2*	n.d	s.o
Concentration normale de VIP/présence de VIPome	n.d.	15	2

Abréviations : n.d : non déterminée, s.o : sans objet; VIP : peptide intestinal vasoactif.

* : les deux patients avaient un VIPome associé à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

Par ailleurs, un rapport de cas portant sur quatre patients a décrit une moyenne de concentration préopératoire en VIP de 683 pg/ml accompagnée de tumeurs chez tous les patients. Les caractéristiques des patients rapportées dans cette étude sont présentées dans le tableau 4 [Ghaferi *et al.*, 2008].

Tableau 4 Caractéristiques de patients atteints de VIPomes

CAS	GENRE / ÂGE	TAILLE DE LA TUMEUR* (cm)	TYPE DE CHIRURGIE	SYMPTÔMES	VIP (pg/ml)	TDD (mois)
1	Homme / 74 ans	14,5	PD, S	DA, HK, A, HC, D	293	17
2	Femme / 50 ans	4,5	PD, S, RH, BC	DA, HK, V, A, HC	770	96
3	Homme / 66 ans	5	PD, S, RH	DA, HK	169	68
4	Homme / 68 ans	14	PDD, S	DA, HK, HC, PP	1 500	22

Source : Adapté de Ghaferi et coll., 2008

* : Les tumeurs étaient détectées par tomodensitométrie.

Abréviations : A : achlorhydrie, BC : bloc coeliaque, DA : diarrhée aqueuse, HC : hypercalcémie, HK : hypokaliémie, PD : pancréatectomie distale, PDD : pancréatoduodénectomie, RH : résection hépatique, TDD : temps depuis diagnostic, S : splénectomie, v : vomissements.

5.1.2 Association entre les diarrhées sécrétoires et la présence de VIPomes chez les enfants

De l'étude réalisée par Bloom et ses collaborateurs [1978], 7 des 39 patients, dont quatre enfants, présentaient des tumeurs extrapancréatiques (ganglioneuromes et ganglioneuroblastomes).

L'étude de cas rapportée par Murphy et ses collaborateurs comportait 6 enfants âgés de 8 à 24 mois atteints de diarrhées prolongées. La concentration plasmatique de VIP déterminée chez quatre d'entre eux était au-dessus de la valeur normale (tableau 5). De plus, ces quatre enfants présentaient également une hypokaliémie. À cause du temps mis pour établir un diagnostic chez ces enfants, une période de un à dix mois pouvait s'écouler entre la première consultation et le diagnostic de VIPome dont ils étaient atteints [Murphy *et al.*, 2000].

Les auteurs concluent que les tumeurs sécrétant le VIP sont généralement révélées par des diarrhées prolongées ou sécrétoires accompagnées d'une augmentation des taux plasmatiques de VIP [Murphy *et al.*, 2000].

Tableau 5 Observations cliniques et temps requis pour un diagnostic de VIPome chez six enfants atteints de diarrhée sécrétoire

CAS	AGE DU PATIENT (MOIS)		DURÉE TOTALE DE LA DIARRHÉE (mois)	HYPOKALIÉMIE	CONCENTRATION DE VIP (pmol / l)
	À LA 1 ^{ÈRE} CONSULTATION	AU DIAGNOSTIC			
1	18	28	18	non	n.d.
2	12	16	6	oui	140
3	24	24	4	non	n.d
4	8	9	2,5	oui	130
5	16	26	16	oui	145
6	12	13	1,5	oui	153

Source : tableau adapté de l'article Murphy *et al.*, 2000

Abréviations : VIP : peptide intestinal vasoactif; n.d. : non déterminé.

* : Des six enfants présentés dans l'étude, des ganglioneuromes chez quatre enfants et des ganglioneuroblastomes chez deux enfants.

De même, une étude de cas présentant un garçon de 15 mois affecté de diarrhée hydrique persistante ou chronique et d'hypokaliémie avec une concentration sérologique en VIP anormale de 187 pg/ml a été rapportée. Un diagnostic final de tumeur sécrétant le VIP a été posé chez l'enfant [Huysentruyt, 2013].

Selon les auteurs, une diarrhée qui persiste chez un enfant après le jeûne constitue un indice pour un cas de diarrhée sécrétoire. Une détermination des niveaux plasmatiques de VIP et l'imagerie éviteraient au patient de subir des symptômes de la maladie sur une longue période, à cause d'un long temps d'investigation avant d'établir le bon diagnostic [Huysentruyt, 2013].

5.2 Valeur pronostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif de prévoir l'évolution de la maladie ou d'anticiper un changement futur de l'état de santé.

5.3 Valeur thérapeutique

5.3.1 Les effets du traitement d'un VIPome sur la concentration périopératoire de VIP

Des 31 cas présentés par Peng et ses collaborateurs, les 15 patients qui avaient une valeur plasmatique élevée de VIP sont passés d'une moyenne de VIP préopératoire de 963,2 pg/ml (intervalle : 67,6 pg/ml à 2 100 pg/ml) à une moyenne postopératoire de 131,9 pg/ml (intervalle : 20 pg/ml à 450 pg/ml) [Peng *et al.*, 2004]. La difficulté à contrôler la diarrhée après la résection de la tumeur chez l'un des patients a été causée par une absence de réponse au traitement postopératoire. De plus, ce patient était atteint de métastases multiples dans le foie [Peng *et al.*, 2004].

En outre, l'étude de Ghaferi et ses collaborateurs portant sur quatre patients a démontré une amélioration de la condition du patient et des taux plasmatiques de VIP après une résection tumorale (tableau 6) [Ghaferi *et al.*, 2008].

Tableau 6 Concentrations périopératoires du VIP chez les patients atteints de VIPomes

PATIENT	GENRE / ÂGE	VIP PRÉOPÉRATOIRE (pg/ml)	VIP POSTOPÉRATOIRE (pg/ml)
1	Homme / 74 ans	293	40
2	Femme / 50 ans	770	< 35
3	Homme / 66 ans	169	58
4	Homme / 68 ans	1 500	n.d.

Source adapté de Ghaferi *et al.*, 2008.

Abréviations : n.d. : non déterminé; VIP : peptide intestinal vasoactif.

5.3.2 Mesure des fluctuations du VIP en fonction de la réponse au traitement

Un rapport de cas de Bourcier et ses collaborateurs a décrit la condition d'un garçon de 12 ans atteint d'un VIPome et d'une femme de 70 ans présentant un paragangliome métastatique. Les deux patients étaient traités avec des analogues de la somatostatine et un inhibiteur de tyrosine kinase [Bourcier et Vinik, 2013]. Dans le premier cas, une modulation des niveaux plasmatiques en VIP en fonction de la quantité de l'inhibiteur de tyrosine kinase administrée au fil des mois a été rapportée. La concentration plasmatique préopératoire en VIP était de 134,5 pg/ml et est passée à 51,5 pg/ml cinq mois après la résection et le premier régime de traitement incluant l'inhibiteur de tyrosine kinase. Un mois après l'augmentation des doses de traitement, la concentration en VIP a chuté à 25 pg/ml avec une augmentation de la qualité de vie du patient. Toutefois, le retour des symptômes émergeait simultanément avec une fluctuation du niveau de VIP entre 52,2 pg/ml et 302,1 pg/ml. L'administration renouvelée d'octréotide a stabilisé le niveau de VIP à 98 pg/ml.

Les auteurs ont souligné l'importance de contrôler les fluctuations endocriniennes lors du traitement de VIPomes chez les enfants [Bourcier et Vinik, 2013].

5.4 Validité analytique

Validation d'un dosage radio-immunologique (RIA) de VIP

Fahrenkrug et ses collaborateurs [1977] ont développé un essai RIA spécifique à la détection du VIP avec un conjugué radioactif (^{125}I -VIP) servant à mesurer la quantité de VIP liée aux anticorps ou libre. Un VIP porcin purifié servait d'échantillon de référence pour la courbe de calibration [Fahrenkrug et Schaffalitzky de Muckadell, 1977].

Pour une concentration de VIP fixée à 18,3 pmol/l, la reproductibilité intra-essais et inter-essais variait de 1,6 pmol/l et de 2,3 pmol/l respectivement (tableau 7). La valeur médiane des concentrations de VIP dans le plasma chez 74 sujets normaux et à jeun était de 7,3 pmol/l (intervalle : 0 à 20 pmol/l) [Fahrenkrug et Schaffalitzky de Muckadell, 1977].

Tableau 7 Précision inter et intra-essais des mesures de VIP plasmatique

CONCENTRATION DE VIP (pmol/l)	PRÉCISION*	
	ÉCART-TYPE (pmol/l) (CV, %)	
	INTRA-ESSAI	INTER-ESSAI
10,7	1,5 (14,0)	1,8 (16,8)
18,3	1,6 (8,7)	2,3 (12,6)
43,7	3,2 (7,3)	6,5 (14,9)

Abréviations : VIP : peptide intestinal vasoactif.

* Chaque échantillon de plasma était utilisé dans quatre analyses à raison de cinq triplicatas par analyse.

Le taux moyen de recouvrement mesuré en ajoutant des concentrations de VIP variant de 15 à 60 pmol/l dans le plasma avant extraction était de 68,2 % (écart-type de 6,1 %). La spécificité de cet essai a été évaluée par l'aptitude des molécules telles que la sécrétine, le glucagon pancréatique, l'entéroglucagon et la somatostatine à concurrencer avec le ^{125}I -VIP pour se lier aux anticorps. Les anticorps n'ont présenté aucune affinité ou réactivité croisée à une molécule autre que le VIP. Le seuil de détection du VIP était de 3,3 pmol/l dans le plasma. En dehors de l'aprotinine concentrée à 10^6KIU/l qui interférait avec la liaison de l'antigène aux anticorps, aucune interférence n'a été observée avec le glucose, l'héparine, le chlorure de sodium ou l'urée [Fahrenkrug et Schaffalitzky de Muckadell, 1977].

5.5 Données fournies par le demandeur

Le demandeur n'a fourni aucune donnée de validation analytique. Selon lui, la trousse commerciale utilisée contient un composant radioactif à demi-vie limitée. De ce fait, la trousse ne sera produite par le fabricant qu'une fois que le demandeur introduira sa commande auprès de la compagnie. Une fois la trousse reçue, les données de validation de la méthode seront produites au fur et à mesure que les échantillons seront prélevés chez le patient, et à partir des contrôles fournis.

6. IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire considère les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de l'analyse permettant la mesure quantitative du peptide intestinal vasoactif (VIP) par RIA. Les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. L'évaluation des coûts est présentée au tableau 8. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Cette analyse vise les patients atteints d'un VIPome ou d'une diarrhée sécrétoire chronique avec hypokaliémie (syndrome WDHA).
- En 2015-2016, 22 analyses ont fait l'objet d'envoi hors Québec pour un coût moyen de 114 \$. Le rapatriement de l'ensemble de ces tests est prévu dès la première année suivant l'ajout de l'analyse au *Répertoire*.
- Ainsi, il est estimé que 30, 35 et 40 analyses seraient effectuées pour chacune des trois prochaines années, respectivement.
- Ces analyses représenteraient 100 % des analyses prévues pour les patients du système de santé public québécois.
- La valeur pondérée proposée par le demandeur est de 65,34.

Tableau 8 Coûts liés à l'introduction au *Répertoire* de l'analyse permettant la mesure quantitative du VIP par RIA

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base : sans l'ajout de l'analyse permettant la mesure quantitative du VIP au <i>Répertoire</i>				
Analyses hors Québec	22	22	22	66
Coûts	2 500 \$	2 500 \$	2 500 \$	7 500 \$
Nouveau scénario : avec l'ajout de l'analyse permettant la mesure quantitative du VIP au <i>Répertoire</i>				
Analyses RIA	30	35	40	105
Coûts	1 960 \$	2 287 \$	2 614 \$	6 861 \$
Impact net	-540 \$	-213 \$	114 \$	-639 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, réduction de coûts la plus élevée			-1 620 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			341 \$

Ainsi, l'ajout de l'analyse permettant la mesure quantitative du VIP par RIA pourrait générer une réduction des coûts d'environ 640 \$ pour le total des trois premières années.

7. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Comparativement aux autres hormones, le VIP peut être sécrété à de faibles concentrations chez les patients atteints d'un syndrome de diarrhée hydrique ou d'une pathologie très rare telle que le VIPome [Szymanowicz *et al.*, 2011]. La difficulté à déterminer la concentration en VIP réside principalement dans son instabilité dans le plasma où il est exposé à la protéolyse. De ce fait, le prélèvement et la conservation des échantillons doit être menée avec grande minutie afin d'en préserver l'intégrité [Bloom, 1978]. La présence de diarrhée profuse et sécrétoire chez des cas pédiatriques peut persister de 1,5 mois à 18 mois avant qu'un diagnostic de VIPome ne soit établi [Murphy *et al.*, 2000].

8. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

National Comprehensive Cancer Network

Selon les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network émises le 29 mars 2017, l'analyse des concentrations du peptide intestinal vasoactif et des électrolytes est recommandée en cas de suspicion d'un VIPome, une fois qu'un diagnostic de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 est écarté. Toutefois, l'utilisation d'autres outils diagnostiques tels que l'imagerie s'avère utile pour l'identification des grandes tumeurs ou des métastases [NCCN, 2017].

Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (Société nationale française de gastro-entérologie)

Sous l'égide du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines, la Société nationale française de gastro-entérologie a émis des recommandations sur la prise en charge des tumeurs neuroendocrines digestives comme suit : un syndrome sécrétoire ou un changement de sécrétion (en dehors de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1) peuvent survenir au cours du suivi des tumeurs neuroendocrines. Un cas de suspicion clinique d'un VIPome doit être confirmé par un dosage adapté [GTE-SNFGE, 2016].

National Cancer Institute (National Institutes of Health)

Dans un guide adressé aux professionnels de la santé sur le traitement des tumeurs pancréatiques endocrines, le National Cancer Institute relève la faible incidence des VIPomes et évoque une concentration de VIP supérieure à 200 pg/ml (environ 60 pmol/l) comme étant indicatrice d'un diagnostic de VIPome. Toutefois, une recommandation explicite sur l'importance d'analyser les taux plasmatiques de VIP n'a pas été émise [NIH-NCI, 2015].

9. RECOMMANDATION DE L'INESSS

Peptide intestinal vasoactif (VIP)

La recommandation de l'INESSS

- ☐ Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*
- ☒ Refus d'introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Aucun gain n'est prévu avec la présente analyse en raison notamment de la faible utilisation du test (rareté de la maladie) et de la nature des réactifs de la trousse (perte des réactifs radioactifs).
- ✓ Toutefois, les membres du comité reconnaissent l'utilité de l'analyse du point de vue clinique pour la population ciblée. Considérant l'importance de ne pas pénaliser les patients qui ont besoin de ce test, le comité recommande au MSSS de maintenir la possibilité que cette analyse soit disponible hors Québec.

RÉFÉRENCES

- Anderson CW et Bennett JJ. Clinical presentation and diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(2):363-74.
- Bloom SR. Vasoactive intestinal peptide, the major mediator of the WDHA (pancreatic cholera) syndrome: Value of measurement in diagnosis and treatment. *Am J Dig Dis* 1978;23(4):373-6.
- Bourcier ME et Vinik AI. Sunitinib for the treatment of metastatic paraganglioma and vasoactive intestinal polypeptide-producing tumor (VIPoma). *Pancreas* 2013;42(2):348-52.
- Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, Lombard-Bohas C, et al. 11. Tumeurs neuroendocrines digestives [site Web]. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Paris, France : Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE); 2016. Disponible à : <http://www.snfge.org/content/11-tumeurs-neuroendocrines-digestives>.
- Fahrenkrug J et Schaffalitzky de Muckadell OV. Radioimmunoassay of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in plasma. *J Lab Clin Med* 1977;89(6):1379-88.
- Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, Cameron JL, Yeo CJ. Pancreatic VIPomas: Subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg* 2008;12(2):382-93.
- Huysentruyt K, Arts W, van der Werff ten Bosch J, Van de Casseye W, Lemmens F, De Koster J, et al. VIP-Secreting ganglioneuroblastoma as an unusual cause of watery diarrhoea in childhood. *J Med Cases* 2013;4(4):234-6.
- Murphy MS, Sibal A, Mann JR. Persistent diarrhoea and occult vipomas in children. *BMJ* 2000;320(7248):1524-6.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Neuroendocrine tumors of the pancreas. Version 2.2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2017. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. Pancreatic neuroendocrine tumors (islet cell tumors) treatment (PDQ^R) – Health professional version [site Web]. Bethesda, MD : National Cancer Institute (NCI); 2015. Disponible à : <https://www.cancer.gov/types/pancreatic/hp/pnet-treatment-pdq>.
- Peng SY, Li JT, Liu YB, Fang HQ, Wu YL, Peng CH, et al. Diagnosis and treatment of VIPoma in China: (case report and 31 cases review) diagnosis and treatment of VIPoma. *Pancreas* 2004;28(1):93-7.
- Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61(1):6-32.
- Reindl T, Degenhardt P, Luck W, Riebel T, Sarioglu N, Henze G, Driever PH. [The VIP-secreting tumor as a differential diagnosis of protracted diarrhea in pediatrics] (article en allemand). *Klin Padiatr* 2004;216(5):264-9.

- Schiller LR. Chronic diarrhea. *Gastroenterology* 2004;127(1):287-93.
- Smith SL, Branton SA, Avino AJ, Martin JK, Klingler PJ, Thompson GB, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: A 15-year experience and review of the literature. *Surgery* 1998;124(6):1050-5.
- Song S, Shi R, Li B, Liu Y. Diagnosis and treatment of pancreatic vasoactive intestinal peptide endocrine tumors. *Pancreas* 2009;38(7):811-4.
- Szymanowicz A, Eyraud P-Y, Neyron M-J. Quand penser au diagnostic de vipome ? *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* 2011;26(4):212-16.