

PANEL LEUCÉMIE PRÉDISPOSITION FAMILIALE : SÉQUENÇAGE DES GÈNES *RUNX1 (AML1)*, *PAX5* ET *TP53* (RÉFÉRENCE – 2014.02.07)

Avis d'évaluation

1. INFORMATION GÉNÉRALE

- 1.1. **Demandeur** : CHU Sainte-Justine
- 1.2. **Date de transmission de la demande d'examen au MSSS** : 21 janvier 2014
- 1.3. **Date de réception de la demande à l'INESSS** : 9 juin 2014
- 1.4. **Date de transmission de l'avis au ministre** : 31 octobre 2014

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information scientifique et commerciale déposée par le demandeur ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

2. TECHNOLOGIE, SOCIÉTÉ ET LICENCE

2.1 Nom de la technologie

Séquençage bidirectionnel des gènes *RUNX1 (AML1)*, *PAX5* et *TP53* par la méthode de Sanger.

2.2 Description brève de la technologie et précisions techniques et cliniques

L'analyse est réalisée sur l'ADN génomique isolé de cellules tumorales et non tumorales. Une amplification par réaction en chaîne de la polymérase (*Polymerase Chain Reaction* ou PCR) est d'abord réalisée afin d'amplifier les exons et les points de jonction exon-intron de *RUNX1* ou de *PAX5* et *TP53*, selon le cas. Les amplicons sont ensuite séquencés par la méthode de Sanger. Le choix du ou des gènes sera orienté par le diagnostic (*RUNX1* si leucémie myéloblastique aigüe et *PAX5/TP53* si leucémie lymphoblastique aigüe hypodiploïde).

2.3 **Société ou développeur** : protocole fourni par le demandeur

2.4 **Licence** : ne s'applique pas.

2.5 Brevet, le cas échéant : ne s'applique pas.

2.6 Statut d'homologation (Santé Canada, FDA) : ne s'applique pas.

2.7 Valeurs pondérées : *PAX5* et *TP53* : 865,79; *AML1 (RUNX1)*: 501,53

3. INDICATIONS CLINIQUES, MILIEUX DE PRATIQUE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

3.1 Patients ciblés

Patients pédiatriques atteints d'une leucémie myéloblastique aigüe ou lymphoblastique aigüe nécessitant une greffe de moelle osseuse allogénique de même que les membres de la fratrie considérés comme donneurs potentiels.

3.2 Description des maladies visées

Les leucémies aigües sont des hémopathies malignes caractérisées par la prolifération médullaire de progéniteurs des lignées myéloïde ou lymphoïde et une atteinte de l'hématopoïèse. La classification franco-américano-britannique distingue deux grands types : les leucémies lymphoblastiques aigües (LLA) et les leucémies myéloblastiques aigües (LMA), et elle les classe en plusieurs groupes en se basant sur des critères cytologiques et cytochimiques. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a développé une autre classification selon des critères génétiques [Vardiman *et al.*, 2009].

Les leucémies aigües sont causées par des mutations génétiques des précurseurs des lignées hématopoïétiques et par des anomalies fonctionnelles des facteurs de transcription. Par conséquent, on observe une prolifération anormale de ces lignées dans la moelle osseuse, associée à une perte de capacité de différenciation cellulaire précoce responsable d'une insuffisance médullaire avec accumulation excessive de cellules immatures (blastés) dans la moelle osseuse, le sang périphérique ou d'autres tissus [Jacinthe, 2008].

Les signes cliniques sont associés à l'insuffisance médullaire : anémie, thrombopénie avec signes hémorragiques et neutropénie avec des signes infectieux, et ils se rapportent à la prolifération blastique (adénopathies, splénomégalie ou hépatomégalie). Le diagnostic biologique est basé sur un hémogramme anormal, la présence de blastés à l'examen cytologique du frottis de sang périphérique et la présence d'une blastose médullaire ($\geq 20\%$) avec des critères morphologiques typiques de la LLA ou de la LMA dans un myélogramme. D'autres outils diagnostiques permettent la classification des leucémies aigües : la cytochimie, l'immunophénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire. Les deux derniers ont également un intérêt pronostique. Le traitement repose sur une polychimiothérapie qui vise la rémission complète (phase d'induction), la prévention des rechutes (phase de consolidation) et la possibilité d'une greffe de moelle osseuse [HAS et INCa, 2011].

Tableau 1 Données épidémiologiques canadiennes concernant les leucémies pédiatriques

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES (0-14 ANS)	LEUCÉMIE LYMPHOÏDE	LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÛE
Nouveaux cas (5 ans, de 2006 à 2010)	1 145	200
Taux d'incidence normalisé selon l'âge (par million de personnes pour 1 an)	41,7	7,1
Contribution des leucémies au total des décès par cancer (2005-2009)	26 % (soit 166/640 décès totaux par cancer)	
Survie à 5 ans	91 % [IC à 95 % : 89-93]	73 % [IC à 95 % : 65-79]

Données tirées des Statistiques canadiennes sur le cancer 2014 [SCC, 2014].

Nombre de patients visés

Cinq nouveaux cas par année, et leur famille (comme donneurs de moelle apparentés).

Spécialités médicales et autres professionnels concernés

Hémato-oncologie, pédiatrie, conseil génétique, diagnostic moléculaire.

Modalités d'administration du test

L'analyse s'effectue conjointement sur l'ADN tumoral et non tumoral provenant d'une biopsie de moelle osseuse ou d'un prélèvement de sang périphérique avec une concentration élevée de blastes et d'un échantillon de tissu normal comme un frottis buccal. L'analyse sera réalisée au laboratoire de diagnostic moléculaire du centre demandeur. Actuellement, les demandes d'analyse moléculaire par séquençage sur des biopsies de moelle osseuse concernant les gènes *RUNX1*, *TP53* et *PAX5* sont envoyées à l'extérieur du Québec. Selon les données du ministère de la Santé et des Services sociaux concernant l'année financière 2012-2013, il n'y a eu aucune demande d'envoi hors Québec pour l'analyse des gènes *RUNX1* (*AML1*) et *PAX5*. Toutefois, pour *TP53*, 70 demandes de séquençage ont été reçues pour la même période, mais ces données incluent des requêtes à d'autres fins cliniques¹. De son côté, le CHU Sainte-Justine rapporte avoir envoyé à l'extérieur 14 demandes de séquençage de *TP53*, dont 6 associées au syndrome de Li-Fraumeni et 8 pour analyse de mutations familiales; la durée de la période est inconnue².

1. Les données ont été fournies par Mme Catherine Hamelin, conseillère au dossier génétique de la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (26 août 2014).

2. Communications électroniques personnelles avec la Dre Sonia Cellot, M.D., RCPSC, hémato-oncologue pédiatrique du CHU Sainte-Justine, et la Dre Virginie Dormoy-Raclet, Ph. D., du laboratoire de diagnostic moléculaire du CHU Sainte-Justine (2 au 15 septembre 2014).

4. CONTEXTE TECHNOLOGIQUE

4.1 Nature de la technologie diagnostique : unique

4.2 Brève description de la situation technologique actuelle

La caractérisation moléculaire des tumeurs hématologiques est faite en utilisant trois catégories de techniques différentes : 1) la cytogénétique (marquage en bande G conventionnel, FISH ou PCR) permet de repérer les anomalies structurales des chromosomes; 2) le profilage génomique (hybridation comparative de sondes sur puce) permet la comparaison de l'expression des gènes; et 3) le séquençage à ultra haut débit de tout le génome, de l'exome ou du transcriptome permet une analyse complète de tout l'environnement génomique de la tumeur [Zuckerman et Rowe, 2014].

4.3 Brève description des avantages évoqués de la nouvelle technologie

Le demandeur propose d'évaluer le statut mutationnel des gènes *PAX5* et *TP53* ou *RUNX1* (*AML1*) par séquençage par la méthode de Sanger, chez les personnes atteintes de LLA ou LMA familiale, respectivement, afin de mettre en évidence une mutation germinale contributive de la maladie. La même mutation pourrait également se trouver chez un parent considéré comme éventuel donneur de moelle osseuse.

4.4 Coût de la technologie et des options : n'a pas été évalué.

5. DONNÉES PROBANTES

5.1 Pertinence clinique

5.1.1 Remplacement d'un autre test : non.

5.1.2 Valeur diagnostique ou pronostique

Des mutations germinales monogéniques et autres anomalies génétiques héréditaires sont associées à certains syndromes dont les manifestations cliniques incluent une prédisposition élevée aux tumeurs hématologiques. C'est le cas notamment du syndrome d'anomalies plaquettaires familiales (APF) et du syndrome de Li-Fraumeni relativement aux mutations touchant les gènes *RUNX1* et *TP53* respectivement (l'annexe A présente une liste plus exhaustive). Une reconnaissance clinique accrue de ces syndromes et l'émergence en clinique des nouvelles techniques de séquençage à ultra haut débit ont conduit à une augmentation importante du nombre de cas de leucémies d'origine familiale qui ont été reconnus [Churpek et Larson, 2013]. De plus, la mise en évidence de symptômes cliniques précurseurs, comme la thrombocytopénie chronique dans le cas de l'APF, et la documentation de cas de greffes de moelle osseuse qui ont échoué en raison de la sélection d'un donneur allogénique apparenté porteur de la mutation démontrent le besoin clinique lié au repérage de ces cas [Churpek et Larson, 2013; Nickels *et al.*, 2013]. Les requérants rapportent également des cas de greffes problématiques liés au choix d'un donneur apparenté³.

3. Communications électroniques personnelles avec la Dre Sonia Cellot, M.D., RCPSC, hémato-oncologue pédiatrique du CHU Sainte-Justine (4 septembre 2014).

Les mutations germinales de *TP53* et *PAX5* prédisposent au développement de la LLA

Le produit du gène *TP53*, reconnu comme un important suppresseur de tumeurs, régule des gènes concernés par le cycle cellulaire, l'apoptose, la sénescence, la réparation de l'ADN, l'autophagie et les changements métaboliques. Des mutations somatiques de *TP53* sont fréquemment reconnues dans plusieurs types tumoraux et, bien que rares, certaines lésions germinales découvertes dans des familles où plusieurs cas de cancer ont été diagnostiqués, comme pour le syndrome de Li-Fraumeni, sont hautement pénétrantes [Malkin, 2011; Vousden et Lu, 2002; Li et Fraumeni, 1969].

Holmfeldt et ses collaborateurs (voir le tableau 2) ont analysé une cohorte de 124 cas pédiatriques de LLA hypodiploïde et ils ont démontré que les cas presque haploïdes (24 à 31 chromosomes) et les hypodiploïdes bas (HDB : 32 à 39 chromosomes) ont des caractéristiques moléculaires distinctes. La majorité des cas presque haploïdes présentent des changements moléculaires touchant la signalisation dépendante des récepteurs à tyrosine-kinase et de la voie Ras (71 %) de même que le facteur de transcription lymphoïde *IKZF3* (13 %). Au contraire, les cas de LLA hypodiploïde bas sont significativement associés à la présence d'une mutation somatique de *TP53* lorsque comparés aux autres cas de LLA (91,2 % vs 3,8 %; $p = 4,7 \times 10^{-19}$). De plus, les chercheurs ont montré, spécifiquement pour *TP53*, que les mutations somatiques se trouvaient également dans les cellules non tumorales dans 43,3 % des cas, démontrant ainsi l'importante présence d'une mutation germinale héritable dans un contexte de quasi-haploïdie. Parmi les mutations germinales *TP53* reconnues, 3 sont associées au syndrome de Li-Fraumeni [Holmfeldt *et al.*, 2013; Malkin, 2011].

Tableau 2 Étude de Holmfeldt et ses collaborateurs relativement à la contribution des mutations germinales de *TP53* à la leucémie lymphoblastique aigüe hypodiploïde

ÉTUDE	COHORTE	GÈNES TESTÉS	MUTATIONS RECONNUES PAR LA MÉTHODE DE SANGER (N)			ANALYSES
			SOMATIQUES	GERMINALES	?	
Holmfeldt, 2013	N = 124 LLA pédiatrique hypodiploïde 34 HDB 68 P-H 22 PD Md : 6,6 ans [1-18]	<i>TP53</i>	19	13	1	<i>TP53</i> muté (HDB vs autres) : 91 % (31/34)* vs 3,8 % (3/80) $p = 4,7 \times 10^{-19}$ HDB <i>TP53</i> muté germinale : 43,3 % (13/30)
		<i>PTPN11</i>	1	1	1	
		<i>CBL CRLF2</i> <i>ETV6 FLT3</i> <i>IKZF1 IKZF2</i> <i>IKZF3 JAK1</i> <i>JAK2 KIF2B</i> <i>KRAS MAPK1</i> <i>NF1 NRAS</i> <i>PAG1 PAX5</i> <i>RB1</i>	44	0	24	

Abréviations : HDB : hypodiploïde bas (*low hypodiploid*); LLA : leucémie lymphoblastique aigüe; Md : médiane; N : nombre; PD : presque diploïde; P-H : presque haploïde (*near haploid*).

* 1 mutation sur 34 n'a pas été reconnue par la méthode de Sanger : 1 large délétion des exons 2 à 6 (RT-PCR).

Peu avant la publication de Holmfeldt démontrant le lien étroit entre *TP53* et la LLA pédiatrique hypodiploïde, Powell et ses collaborateurs ont réalisé un séquençage de nouvelle génération sur tout l'exome de deux cas de LLA à cellules B (LLA-B) pédiatrique hypodiploïde issus d'une famille étendue comprenant trois autres cas de leucémie (voir tableau 3). Le cas probant n° 1 est décédé rapidement d'une récurrence postgreffe allogénique, et ce, 8 ans avant le diagnostic du cas probant n° 2. Considérant l'histoire familiale, les médecins traitants du cas probant n° 2 ont recommandé une greffe de cellules souches venant d'un donneur non apparenté. Toutefois, l'absence d'un donneur étranger compatible a contraint l'équipe médicale à identifier la mutation héréditaire causale afin de repérer un donneur non porteur dans la famille. Le séquençage comparatif des exomes a permis de mettre à jour une mutation non-sens R306X préalablement rapportée dans des familles avec plusieurs cas de sarcomes et autres tumeurs associées au syndrome de Li-Fraumeni. Le séquençage par la méthode de Sanger a été utilisé pour dépister les donneurs potentiels de la fratrie originalement exclus. Les auteurs de l'étude rapportent également que le criblage de la famille a permis de repérer deux porteurs à risque de développer une leucémie ou un cancer du spectre du syndrome de Li-Fraumeni. Le cas n° 2 a reçu une greffe de cellules souches de son frère non porteur de la mutation familiale *TP53* R306X et il se portait bien deux ans plus tard [Powell *et al.*, 2013].

Tableau 3 Étude de Powell et ses collaborateurs relativement à l'analyse de *TP53* pour le choix d'un donneur de moelle osseuse dans une famille à incidence élevée de leucémie

PROBANTS	CARACTÉRISTIQUES, SUIVIS ET ISSUES	FAMILLE ÉTENDUE DES DEUX CAS ÉTUDIÉS		AUTRE INFORMATION PERTINENTE
		LIEN (<i>TP53</i>)	ISSUE (ÂGE EN ANNÉES)	
n° 1 LLA-B 14 ans	Réfractaire à la chimiothérapie GCS allogénique de génotype inconnu. DM 51 jours post GCS	Frère (?) Père (?) Frère (?) Mère (WT)	LLA : DX (7), DM (8) Leucémie : DX (51), DM (54) Cancer œsophage : DX (23), DM (24) Non atteinte	Pour le cas n° 2, le SLF avait été initialement exclu en raison d'une absence de cas de cancers typiques dans la famille (sarcomes ou cancers du sein, du cerveau ou des glandes surrénales).
n° 2 LLA-B HDB 13 ans	Cousin de n° 1. DX 8 ans postdécès de n° 1. GCS allogénique apparentée écartée en raison de l'histoire familiale. L'absence d'un donneur non apparenté a forcé l'identification d'une mutation héréditaire causale. VSM 2 ans post GCS	Grand-père (?) Mère (R306X) Frère (WT) Frère (R306X)	Leucémie : DX (33), DM (36) Suivi pour risque accru de cancer <i>GCS d'un donneur apparenté</i> Suivi pour risque accru de cancer	

Abréviations : DM : décédé de la maladie; DX : diagnostic; GCS : greffe de cellules souches; HDB : hypodiploïde bas (*low hypodiploid*); LLA-B : leucémie lymphoblastique aigüe à cellules B; SLF : Syndrome de Li-Fraumeni; VSM : vivant sans maladie; WT : *wild-type*.

* 1mutation sur 34 non identifiée par la méthode de Sanger : 1 large délétion des exons 2 à 6 (RT-PCR).

Hof et ses collaborateurs ont évalué 265 échantillons de moelle osseuse (254) ou de sang périphérique (11) provenant d'une « première rechute » de LLA chez des patients pédiatriques [Hof *et al.*, 2011]. L'objectif de l'étude était de déterminer la contribution des mutations de *TP53* à la survenue et à l'issue de cette rechute. Parmi les échantillons de LLA testés, une mutation/délétion de *TP53* a été repérée dans 27 des 218 échantillons à cellules B (12,4 %) et dans 3 des 47 échantillons à cellules T (6,4 %). Par séquençage direct et MLPA, la présence au diagnostic original des mutations trouvées à la récurrence a été vérifiée pour 23 échantillons. L'expérience a démontré que 54 % des mutations/délétions de *TP53* n'étaient pas présentes au diagnostic. Relativement aux 10 cas dont les mutations étaient préservées entre le diagnostic et la récurrence, l'évaluation des échantillons de rémission complète a montré que, pour 4 d'entre eux, la mutation était d'origine germinale. De fait, deux de ces cas ont postérieurement développé d'autres cancers dont un astrocytome anaplastique et un syndrome myélodysplasique. Finalement, l'étude montre que, de façon indépendante, une altération moléculaire somatique de *TP53* est associée à une probabilité plus élevée de survie sans événement⁴ raccourcie (*Rapport de risques instantanés* - RRI : 2,28 [ICà 95 %: 1,41-3,69]; p = 0,001).

PAX5, localisé sur le chromosome 9p13, est un facteur transcriptionnel nécessaire à la maturation des lymphocytes B [Nutt *et al.*, 1999]. Des mutations du gène *PAX5* ont été mises en évidence dans 32 % des cas pédiatriques de LLA-B [Mullighan *et al.*, 2007]. Des réarrangements impliquant *PAX5* surviennent dans environ 2,5 % des cas et ils concernent majoritairement les gènes *ETV6* et *JAK2* [Nebral *et al.*, 2009]. Bien que les mutations ou altérations somatiques de *PAX5* soient des caractéristiques déterminantes des LLA-B, Shah S. et ses collaborateurs ont récemment découvert par séquençage exomique une mutation hétérozygote germinale (G183S) qui ségrège avec la LLA-B de pénétrance variable dans deux familles non apparentées [Shah *et al.*, 2013]. De plus, l'analyse détaillée des cellules tumorales de tous les individus affectés des deux familles montre une délétion du chromosome 9p causant la perte d'hétérozygotie et la rétention de l'allèle mutante *PAX5* G183S. Les résultats détaillés de l'étude sont présentés au tableau 4. De plus, les auteurs ont analysé 44 cas de LLA-B sporadiques i(9)(q10) ou dic(9;v) afin de déterminer si la mutation *PAX5* G183S était fréquemment associée à une délétion du chromosome 9p. Deux cas ont été repérés [Shah *et al.*, 2013].

4. Un événement fait référence à un échec thérapeutique ou au décès du patient (*event-free survival*).

Tableau 4 Étude de Shah et ses collaborateurs relativement à la mise en évidence d'une mutation germinale de PAX5 qui se traduit par un risque accru de LLA-B pédiatrique

FAMILLES	DIAGNOSTIC (ÂGE EN ANNÉES)	CARYOTYPE	GREFFE DE CELLULES SOUCHES (GÉNOTYPE DU DONNEUR)	ISSUE (INTERVALLE)	MUTATION GERMINALE PAX5 G183S
1	Proband(e) : LLA-B (2) Frère/sœur : LLA-B (3) Cousin(e) : LLA-B (8) Cousin(e) : LLA-B (0) Oncle/tante : LLA (1)	t(1;9),del(8p21),i(9)(q10) i(9)(q10),del(17p11)del(9p21) ? ? ?	1 non apparenté (S.O.) ? ? ? ?	VSM (+ 6 ans) DM à 14 ans VSM (+ 5 ans) DM à 5 ans VSM (+ 25 ans)	+ + ? + +
2	Proband(e) : LLA- B (5) Enfant : LLA- B (2) Enfant : LLA- B (2) Cousin(e) : LLA- B (8) Oncle/tante : LLA (2)	i(9)(q10) +mar i(9)(q10),+11 i(9)(q10) dic(9;21)(p11;p11.1) Non réalisé	? 1 allogénique (?) 1 allogénique (?) ? ?	VSM (?) VSM (+ 2 ans) VSM (?) VSM (?) DM à ? ans	+ + + + ?

Abréviations : DM : décédé de la maladie; LLA-B : leucémie lymphoblastique aigüe à cellules B; SLF : syndrome de Li-Fraumeni; S.O. : sans objet; VSM : vivant sans maladie.

Tout récemment, Auer et ses collaborateurs ont décrit une troisième famille présentant trois cas de LLA-B pédiatrique avec ségrégation de la mutation germinale *PAX5* G183S concomitante à une anomalie de structure du chromosome 9p. En tout, 8 porteurs ont été répertoriés et un total de 5 cas de leucémie rapportés. Aucune donnée relative à l'issue de la maladie et au choix d'un donneur de moelle n'a été présentée [Auer *et al.*, 2014].

Les mutations germinales de *RUNX1* prédisposent aux anomalies plaquettaires familiales et à la leucémie myéloblastique aigüe.

RUNX1 code pour un facteur transcriptionnel largement impliqué dans l'hématopoïèse [Song *et al.*, 1999]. Les cas de LMA présentant des mutations somatiques de *RUNX1* sont caractérisés par des patrons d'expression génétique distincts et ils sont associés à un faible taux de réponse aux traitements et à un mauvais pronostic [Gaidzik *et al.*, 2011]. Les mutations germinales hétérozygotes dominantes de *RUNX1* sont responsables du syndrome d'anomalies plaquettaires familiales (APF) en raison de l'haploinsuffisance, syndrome caractérisé par une tendance aux saignements ainsi qu'une déficience du nombre et de la fonction des plaquettes [Osato, 2004; Song *et al.*, 1999; Downton *et al.*, 1985]. Tel que présenté au tableau 5, les manifestations cliniques interfamilles et interindividus de l'APF sont hétérogènes [Liew et Owen, 2011]. Les cas d'APF ont également une propension variable à la progression vers le syndrome myélodysplasique et, ultimement, vers la LMA [Osato, 2004; Song *et al.*, 1999]. En effet, les cas d'APF causés par une mutation germinale de *RUNX1* présentent un risque à vie d'évolution vers la LMA estimé à 40 % avec un âge médian d'apparition de 33 ans [Owen *et al.*, 2008]. Bien que les cancers associés à un APF soient davantage d'origine myéloblastique, quelques cas de LLA à cellules T (LLA-T) ont également été recensés (voir Nishimoto *et al.*, 2010, Preudhomme *et al.*, 2009, et Owen *et al.*, 2008 au tableau 5). Osato et ses collaborateurs avaient répertorié, en 2004, une quinzaine de pédigrées où les individus affectés développaient une leucémie au cours de leur vie et non uniquement durant l'enfance. Plus récemment, Jongmans et ses collaborateurs ont porté ce nombre à 34 pédigrées en 2010, montrant du même coup que 4 cas impliquaient des délétions ou duplications partielles ou totales du gène, révélées uniquement par la MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*) [Jongmans *et al.*, 2010].

Pour les besoins du présent dossier, le tableau 5 présente uniquement les études scientifiques repérées qui ont évalué le statut mutationnel de *RUNX1* et qui ont présenté des données cliniques relativement au choix d'un donneur de moelle osseuse et à l'issue clinique de la maladie. Les études publiées par Owen et ses collaborateurs [2008] et Buijs et ses collaborateurs [2001] ont rapporté des cas démontrant que l'utilisation d'un donneur reconnu *a posteriori* comme porteur de la prédisposition germinale conduisait à une faible prise ou à un échec de la greffe de même qu'à une leucémie provenant du donneur.

Tableau 5 Études mutationnelles de *RUNX1* ayant présenté des données cliniques de suivi

ÉTUDE (NOMBRE DE FAMILLES)	APF*	DIAGNOSTIC (ÂGE EN ANNÉES)+	CARYOTYPE TUMORAL	MUTATION GERMINALE <i>RUNX1</i>	GCS (GÉNOTYPE DU DONNEUR)	ISSUE (INTERVALLE)
Jongmans <i>et al.</i> , 2010 (2)	-/+/?	LMA (S.O., 7)	+ 8	Duplication§	?	VSM (+ 2 ans)
	-/+/?	Lymphome (S.O., 49)	?	?	?	DM à 49 ans
	-/+/?	Aucun (44, S.O.)	?	Duplication	S.O.	S.O.
	+/+/?	Aucun (4, S.O.)	?	Duplication	S.O.	VSM à 16 ans
	?/-/?	SDM/LMA (S.O., 4)	+ 21,t(18;21)	del exon 5b§	1 non apparenté	VSM (+ 1 an)
	-/+/?	Aucun (3, S.O.)	?	del exon 5b	S.O.	S.O.
	?/+/?	LMA (? , 35)	?	?	S.O.	DM à 36 ans
	-/+/?	Aucun (5, S.O.)	?	del exon 5b	S.O.	S.O.
Nishimoto <i>et al.</i> , 2010 (1)	+/+/?	LMA (Enfance, 41)	Normal	R174X	1 non apparenté	VSM (+ 3 ans)
	-/+/?	Considéré comme donneur	S.O.	R174X	S.O.	S.O.
	?/+/?	SDM/LMA (? , ?)	?	R174X	?	DM (?)
	?/+/?	LLA-T (? , 20)	t(1;7)	R174X	1 non apparenté	VSM (+ 1 an)
Ripperger <i>et al.</i> , 2009 (1)	-/-/?	SDM/LMA (? , 47)	-Y	R174X	?	?
	-/-/?	SDM/LMA (? , 13)	+ 2q,-5q,t(2;6)	R174X	1 non apparenté	?
Preudhomme <i>et al.</i> , 2009 (4)	?/?/?	LMA (? , 25)	?	A129E	1 Allo. (-)	DM (?)
		LMA (? , 25)	?	A129E	S.O.	DM (?)
		LMA (? , 42)	+ 21	A129E	S.O.	DM (?)
	?/?/?	LMA (? , 60)	Normal	R177Q	S.O.	VSM (?)
	LLA-T (? , 28)	Normal	R177Q	1 Allo. (-)	VSM (?)	
?/?/?	LMA (? , 55)	Normal	Q308RfsX259	1 Allo. (non testé)	VSM (?)	
	LMA (? , 24)	t(1;3)	Q308RfsX259	S.O.	DM (?)	
?/+/?	LMA (2, 12)	+ X, + 21	Délétion§	1 Allo. (non testé)	VR (?)	
Owen <i>et al.</i> , 2008 (5)	-/+/?	SMD/LMA (35, 63)	?	?	?	DM (+ 1 an)
	-/-/?	SMD (S.O., 37)	Normal	G336fsX563	2 Allo. (+)	VSM (+ 6 ans)
	+/+/?	Dysplasie (40, S.O.)	Normal	G336fsX563	S.O.	S.O.
	-/-/?	LLA-T (S.O., 12)	?	G336fsX563	S.O.	VSM (+ 30 ans)

	+/?/? +/?/? +/-/+ -/+/? +/?/?	LMA (S.O., 72) SMD/LMA (?, ?) LMA (Enfance, 51) Dysplasie (?, S.O.) LMA (20, 28)	? ? - 5 Normal Normal	? ? A28fsX109 A28fsX109 A28fsX109	? ? 1 Allo. (non testé) S.O. 2 Allo. (-)	DM (?) DM (?) DM (+ 3 mois) S.O. DM (+ 2 ans)
	-/?/? +/?/? -/+/?	LMA (S.O., 29) SMD (10, 49) SMD/LMA (7, 45)	? Normal + 8	? D96H D96H	? S.O. 1 non apparenté	DM à 29 ans S.O. VSM (+ ?)
	+/?/? +/-/- +/?/? ?/?/?	SMD/LMC (29, 48) LMA (S.O., 64) Aucun (21, S.O.) SMD/LMA (12, 23)	- 11q ? ? Normal	? ? K90fs ?	? ? ? ?	DM? (+ 8 ans) DM à 64 ans S.O. DM à 23 ans
	+/?/? -/?/?	SMD (10, 52) LMA (S.O., 8)	Normal ?	R292X R292X	1 Allo. (-) 1 Allo. (-)	VSM (+ ?) VSM (+ 18 ans)
Buijs <i>et al.</i> , 2001 (1)	+/?/? +/?/? +/?/?	LMA (NA, 33) SMD/LMA (?, ?) SMD (?, ?)	Tétraploïde Normal Normal	D198Y D198Y D198Y	1 Allo. (+) 1 non apparenté ?	DM (+ 3 ans) VSM (+ 2 ans) ? (+ 1 an)

Abréviations : AFP : anomalies plaquettaires familiales; Allo. : allogénique reliée; DM : décédé de la maladie; GSC : greffe de cellules souches; LLA-T : leucémie lymphoblastique aigüe à cellules T; LMA : leucémie myéloïde aigüe; LMC : leucémie myéloïde chronique; NR : non reliée; SMD : syndrome myélodysplasique; S.O. : sans objet; VSM : vivant sans maladie.

* Symptômes d'une anomalie plaquettaire familiale : Histoire de saignements/Thrombocytopénie/Déficience de la fonction plaquettaire.

† Âge à l'apparition des anomalies plaquettaires et au diagnostic de la tumeur hématologique.

§ Non identifiée par la méthode de Sanger.

|| La personne atteinte avait seulement une sœur porteuse de la mutation *RUNX1*.

5.1.3 Valeur thérapeutique : ces données sont incluses dans les sections précédentes.

5.2 Validité clinique

Les tests présentés dans ce dossier visent à améliorer les chances de réussite d'une greffe de cellules souches provenant d'un donneur allogénique apparenté. Les conditions qui entourent la réussite de ce traitement visant à sauver la vie du patient atteint sont multiples et difficiles à quantifier. En conséquence, les paramètres classiques d'évaluation de la validité clinique d'un test diagnostic tels qu'ils sont présentés dans le tableau suivant sont difficilement évaluables. De fait, aucune des études répertoriées n'a présenté de données à cet effet.

TERME	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Sensibilité			X
Spécificité			X
Valeur prédictive positive (VPP)			X
Valeur prédictive négative (VPN)			X
Rapport de vraisemblance (LR)			X
Courbe ROC			X
Exactitude			X
Valeur diagnostique (leucémie familiale) <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>TP53</i> ▪ <i>PAX5</i> ▪ <i>RUNX1</i> 	X X X		
Valeur pronostique (risque de récurrence) <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>TP53</i> ▪ <i>PAX5</i> ▪ <i>RUNX1</i> 	X X	X	
Valeur thérapeutique <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>TP53</i> ▪ <i>PAX5</i> ▪ <i>RUNX1</i> 	X X	X	

5.3 Validité analytique (ou technique)

PARAMÈTRE	PRÉSENCE	ABSENCE	SANS OBJET
Répétabilité		X	
Reproductibilité		X	
Sensibilité analytique	X		
Spécificité analytique		X	
Effet de matrice	X		
Concordance		X	
Corrélation entre test et comparateur		X	

Sensibilité analytique

Behjati et ses collaborateurs ont récemment décrit le cas d'un enfant de deux ans chez qui trois cancers séparés ont été diagnostiqués à l'intérieur de 6 mois, suggérant la présence d'un syndrome de Li-Fraumeni. En effet, deux tumeurs mésoenchymateuses des tissus mous et un neuroblastome métastatique agressif ont été diagnostiqués. Comme la recherche de mutation germinale des gènes *TP53*, *ALK* et *SDH* au moyen du séquençage direct par la méthode de Sanger était négative, un séquençage exomique comparatif de l'enfant et de ses parents a été réalisé afin de vérifier le statut mutationnel de plusieurs gènes en simultané. Chez le patient, mais non dans l'ADN germinale de ses parents, une mutation faux-sens R248Q a été identifiée dans 3 à 20 % des séquences générées, un niveau non détectable par la méthode de Sanger. Cette mutation homozygote a été détectée chez l'enfant dans tous les échantillons tumoraux évalués. Un mosaïsme germinale a par la suite été démontré dans l'échantillon sanguin prélevé à la naissance de l'enfant [Behjati *et al.*, 2014].

Concernant la mise en évidence de mutations germinales de *RUNX1* chez des individus suspectés d'être atteints d'une forme familiale de LMA, les études de Jongmans et ses collaborateurs [2010] et de Preudhomme et ses collaborateurs [2009] ont montré la présence de délétions/duplications non détectables par séquençage direct. Ainsi, les auteurs de ces études de même que plusieurs autres confirment l'importance d'utiliser la MLPA en combinaison avec la méthode de Sanger ou une hybridation génomique comparative (CGH) [Churpek et Larson, 2013; Nickels *et al.*, 2013; Jongmans *et al.*, 2010; Preudhomme *et al.*, 2009].

Effet de matrice

Chez une personne atteinte de SMD/LMA, le sang est un tissu affecté et plusieurs gènes avec des mutations germinales ont aussi des mutations somatiques; ces éléments agissent comme facteurs de confusion lors de l'interprétation des résultats issus d'une recherche de mutations germinales de *RUNX1* effectuée sur un échantillon de sang ou de moelle osseuse. Bien que demandant un temps de réponse plus long, une biopsie de peau dans le but d'en faire une culture de fibroblastes serait préférable. Pour les cas urgents, un frottis buccal ou un échantillon de salive pourrait être utilisé, mais ceux-ci contiennent jusqu'à 50 % de lymphocytes contaminants, ce qui pourrait altérer les résultats de l'analyse [Nickels *et al.*, 2013].

Données locales de validation⁵

Brièvement, le laboratoire du demandeur a choisi de séquencer toute la région codante ainsi que les jonctions introns-exons. La technique a été testée sur des échantillons normaux. Au total, deux échantillons pour chaque gène ont été utilisés.

- Pour *PAX5*, 1 variant codant homozygote synonyme et 1 variant hétérozygote non codant ont été mis en évidence.
- Pour *RUNX1*, 1 variant hétérozygote non codant connu et rapporté dans dbSNP de même que 1 variant homozygote non codant ont été mis en évidence.
- Pour *TP53*, 1 variant codant hétérozygote décrit comme polymorphisme.

Les requérants ont été capables de détecter ces variations sans aucune difficulté. Leur

5. Communications électroniques personnelles avec Mme Virginie Dormoy-Raclet, Ph. D., du laboratoire de diagnostic moléculaire du CHU Sainte-Justine (5 septembre 2014).

laboratoire réalise des centaines de séquences par mois, ce qui les rend parfaitement à l'aise avec cette technique. Leur processus de développement a suivi celui recommandé par des organisations professionnelles internationales comme le Canadian College of Medical Geneticists (CCMG).

5.4 Recommandations d'autres organismes

Dans un effort pour combler le manque de lignes directrices concernant l'analyse moléculaire et la prise en charge clinique des patients ayant une prédisposition génétique aux leucémies myéloïdes, quelques auteurs se sont prononcés afin de lancer une réflexion sur les meilleures pratiques cliniques à adopter dans ces situations. Toutefois, aucune recommandation d'un organisme officiel n'a été repérée.

À titre d'information, mentionnons que le répertoire des analyses de laboratoire de l'hôpital SickKids de Toronto inclut l'analyse moléculaire de *TP53* dans le cas du syndrome de Li-Fraumeni, par séquençage complet et MLPA (délétions/duplications). Aucune analyse associée à *PAX5* n'a été trouvée, et celles concernant *RUNX1* visent toutes les translocations chromosomiques ou les fusions de gènes somatiques tumorales⁶.

Par ailleurs, le *Registre des tests génétiques*⁷ mentionne 6 laboratoires (5 américains et 1 allemand) approuvés par le CLIA⁸ relativement aux anomalies plaquettaires familiales avec propension à la leucémie myéloblastique aigüe. Tous les laboratoires effectuent l'analyse complète de la séquence du gène, 3 font en plus l'analyse des délétions/duplications et 1 seul laboratoire (Medizinisch Genetisches Zentrum München) offre le séquençage de *PAX5* relativement à la prédisposition aux leucémies lymphoblastiques aigües (séquence complète et délétion/duplication). Concernant l'analyse moléculaire de *TP53* dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni, 10 laboratoires sont approuvés par le CLIA (8 américains et 2 européens). De ceux-ci, 3 offrent uniquement le séquençage complet, 1 uniquement la recherche de délétions/duplications et 6 les deux types d'analyse.

6. RÉPERCUSSIONS POSSIBLES DE L'INTRODUCTION DE L'ANALYSE

6.1 Effet sur les ressources matérielles et humaines

La démonstration manifeste qu'une famille est atteinte par une mutation dans un gène de prédisposition aux tumeurs hématologiques ou autres conduira les cliniciens à surveiller plus étroitement les personnes jugées à risque. Cela pourrait se traduire, entre autres, par un décompte annuel complet des cellules sanguines et par l'analyse de biopsies de la moelle osseuse répétées advenant la présence d'anomalies [Churpek et Larson, 2013; Nickels *et al.*, 2013].

6.2 Conséquences économiques de l'introduction de l'analyse dans le système de santé et de services sociaux québécois

N'ont pas été évaluées.

6. SickKids. Test Catalogue [site Web]. Disponible à : <http://www.sickkids.ca/paediatriclabmedicinems/test-catalogue/lab-services.html>.

7. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Genetic Testing Registry (GTR) [site Web]. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>.

8. Le *Clinical Laboratory Improvement Act* (CLIA) de 1988 vise à standardiser tous les tests réalisés sur des échantillons cliniques. Tous les laboratoires qui réalisent des analyses doivent être enregistrés au programme CLIA, dont les normes tiennent compte du niveau de complexité des tests effectués. La catégorie de complexité d'un test détermine les règles qu'un établissement doit suivre dans les domaines des épreuves de compétence, du contrôle et de l'assurance de la qualité, du type de personnel qui réalise les tests et de la prise en charge du test et du patient [AETMIS, 2008].

6.3 Principaux enjeux organisationnels, éthiques ou autres (social, juridique, politique)

Dans l'éventualité où la recherche de mutations germinales dans les gènes de prédisposition aux tumeurs hématologiques chez une personne atteinte ou un donneur potentiel est réalisée, la personne concernée devrait être au fait des risques éventuels pour sa santé, des répercussions du suivi médical accru de même que de la responsabilité inhérente au partage de l'information avec les autres membres de la famille [Churpek et Larson, 2013; Nickels *et al.*, 2013].

7. EN BREF

7.1 Pertinence clinique

La greffe de cellules souches allogéniques vise à traiter les formes aiguës des leucémies pédiatriques. Des cas d'échec de la greffe ont été rapportés en raison de l'utilisation d'un donneur apparenté porteur d'une mutation germinale héréditaire associée à un risque accru de tumeurs hématologiques. Le séquençage servirait à reconnaître un donneur apparenté lorsqu'il est démontré qu'il est porteur de ce type de mutation.

7.2 Validité clinique

Les gènes *RUNX1*, *PAX5* et *TP53* sont essentiels à l'hématopoïèse normale, à la différenciation des cellules B et à la suppression des tumeurs, respectivement. Les mutations germinales de *RUNX1* et *TP53* sont associées à des formes syndromiques de prédisposition au cancer. Récemment, *PAX5* a lui aussi été associé à une forme familiale de leucémie aiguë. Relativement au choix d'un donneur de greffe et à l'issue clinique de celle-ci, le séquençage de *RUNX1* a fait l'objet de plusieurs études cliniques. Par contre, seulement quelques familles ont été rapportées relativement à l'analyse de *PAX5* et *TP53* (non affectées du syndrome de Li-Fraumeni).

7.3 Validité analytique

Aucune étude de validité analytique publiée n'a été repérée. Toutefois, certaines études montrent que l'unique utilisation du séquençage direct afin de mettre en évidence des mutations germinales pathogéniques pourrait s'avérer moins sensible, notamment concernant les délétions/duplications ou le mosaïsme.

Le laboratoire du demandeur a procédé à la validation interne du protocole proposé. Le séquençage des régions codantes et des points de jonction introns-exons de 6 échantillons normaux, soit 2 échantillons par gène, a été réalisé. Quelques variations ponctuelles dans la séquence de tous les gènes ont ainsi été constatées.

7.4 Recommandations d'autres organismes

Les cliniciens concernés sont de plus en plus au fait de l'impact que ces mutations peuvent avoir sur l'issue d'une greffe de cellules souches lorsque le donneur est choisi dans la fratrie. Certains ont publié des recommandations de pratique clinique à cet effet. Par contre, aucune recommandation provenant d'un groupe d'experts reconnu en oncologie pédiatrique n'a été repérée.

8. AVIS EN BREF DE L'INESSS

Panel leucémie prédisposition familiale : séquençage des gènes *RUNX1 (AML1)*, *PAX5* et *TP53*

Statut de la technologie diagnostique

- Établie
- Innovatrice
- Expérimentale (pour la recherche uniquement)
- Remplacement de la technologie _____ qui devient obsolète

Recommandation de l'INESSS

- Avis de recommandation d'introduction
- Avis de refus d'introduction
- Avis de réévaluation

Recommandation additionnelle

- Lien à faire avec l'inscription de médicaments, si test compagnon
- Décision de production d'un guide d'usage optimal
- Production d'indicateurs dans le cas d'un besoin de vigilance

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Analyses hors laboratoire dans le secteur privé. Rapport préparé par Carole St-Hilaire. ETMIS 2008;4(1):1-64.
- Auer F, Ruschendorf F, Gombert M, Husemann P, Ginzl S, Izraeli S, et al. Inherited susceptibility to pre B-ALL caused by germline transmission of PAX5 c.547G>A. *Leukemia* 2014;28(5):1136-8.
- Behjati S, Maschietto M, Williams RD, Side L, Hubank M, West R, et al. A pathogenic mosaic TP53 mutation in two germ layers detected by next generation sequencing. *PLoS One* 2014;9(5):e96531.
- Buijs A, Poddighe P, van Wijk R, van Solinge W, Borst E, Verdonck L, et al. A novel CBFA2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies. *Blood* 2001;98(9):2856-8.
- Churpek JE et Larson RA. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(4):309-17.
- Downton SB, Beardsley D, Jamison D, Blattner S, Li FP. Studies of a familial platelet disorder. *Blood* 1985;65(3):557-63.
- Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, Zimmermann AS, Rock J, Paschka P, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: Results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1364-72.
- Haute Autorité de Santé (HAS) et Institut National du Cancer (INCa). Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Leucémies aiguës de l'adulte. Saint-Denis la Plaine, France : HAS; 2011. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald_30_gm_leucemies_aigues_adulte_web.pdf.
- Hof J, Krentz S, van Schewick C, Korner G, Shalapour S, Rhein P, et al. Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(23):3185-93.
- Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45(3):242-52.
- Jacinthe P. Étude des interactions protéiques impliquant NPM-MLF1 dans la leucémie myéloïde aiguë. Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise en Biologie Moléculaire. Montréal, Qc : Université de Montréal; 2008. Disponible à : https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/2694/Jacinthe_Patricia_2008_m%C3%A9moire.pdf.
- Jongmans MC, Kuiper RP, Carmichael CL, Wilkins EJ, Dors N, Carmagnac A, et al. Novel RUNX1 mutations in familial platelet disorder with enhanced risk for acute myeloid leukemia: Clues for improved identification of the FPD/AML syndrome. *Leukemia* 2010;24(1):242-6.

- Li FP et Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71(4):747-52.
- Liew E et Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: A review of the literature. *Haematologica* 2011;96(10):1536-42.
- Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer* 2011;2(4):475-84.
- Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007;446(7137):758-64.
- Nebral K, Denk D, Attarbaschi A, König M, Mann G, Haas OA, Strehl S. Incidence and diversity of PAX5 fusion genes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009;23(1):134-43.
- Nickels EM, Soodalter J, Churpek JE, Godley LA. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Ther Adv Hematol* 2013;4(4):254-69.
- Nishimoto N, Imai Y, Ueda K, Nakagawa M, Shinohara A, Ichikawa M, et al. T cell acute lymphoblastic leukemia arising from familial platelet disorder. *Int J Hematol* 2010;92(1):194-7.
- Nutt SL, Heavey B, Rolink AG, Busslinger M. Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5. *Nature* 1999;401(6753):556-62.
- Osato M. Point mutations in the RUNX1/AML1 gene: Another actor in RUNX leukemia. *Oncogene* 2004;23(24):4284-96.
- Owen CJ, Toze CL, Koochin A, Forrest DL, Smith CA, Stevens JM, et al. Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. *Blood* 2008;112(12):4639-45.
- Powell BC, Jiang L, Muzny DM, Trevino LR, Dreyer ZE, Strong LC, et al. Identification of TP53 as an acute lymphocytic leukemia susceptibility gene through exome sequencing. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):E1-3.
- Preudhomme C, Renneville A, Bourdon V, Philippe N, Roche-Lestienne C, Boissel N, et al. High frequency of RUNX1 biallelic alteration in acute myeloid leukemia secondary to familial platelet disorder. *Blood* 2009;113(22):5583-7.
- Ripperger T, Steinemann D, Gohring G, Finke J, Niemeyer CM, Strahm B, Schlegelberger B. A novel pedigree with heterozygous germline RUNX1 mutation causing familial MDS-related AML: Can these families serve as a multistep model for leukemic transformation? *Leukemia* 2009;23(7):1364-6.
- Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45(10):1226-31.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2014. Toronto, ON : SCC; 2014. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-FR.pdf>.

- Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, Hutchings S, Tan X, Kufrin D, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet* 1999;23(2):166-75.
- Stieglitz E et Loh ML. Genetic predispositions to childhood leukemia. *Ther Adv Hematol* 2013;4(4):270-90.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.
- Vousden KH et Lu X. Live or let die: The cell's response to p53. *Nat Rev Cancer* 2002;2(8):594-604.
- Zuckerman T et Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Rep* 2014;6:59.

ANNEXE A

Prédispositions héréditaires aux leucémies pédiatriques

MALADIE/SYNDROME	GÈNE	TRANSMISSION	TYPE	INCIDENCE DE LEUCÉMIE (%)
Leucémie familiale CEBPA	<i>CEBPA</i>	AD	SDM/LMA	Inconnue
Anomalie plaquettaire familiale	<i>RUNX1</i>	AD	SDM/LMA	35
Syndrome monomac	<i>GATA2</i>	AD	SDM/LMA	Inconnue
Monosomie 7	-	AD	LLA, SDM/LMA	Inconnue
Anémie de Diamond Blackfan	<i>RPS19, RPL5, RPL11</i>	Sp, AD, AR	LLA, SDM/LMA	2
Syndrome de Shwachman-Diamond	<i>SBDS</i>	AR	LLA, SDM/LMA	19-36
Thrombocytopénie amégacaryocytaire	<i>c-MPL</i>	AR	SDM/LMA	2
Thrombocytopénie/ absence de radius	<i>RBM8A</i>	AR, Sp	LMA, LLA	1
Dyskératose congénitale	<i>DKC1, TIN2, TERC, TERT, NOP10</i>	XL, AD, AR	SDM/LMA	2
Neutropénie congénitale sévère	<i>ELA2, HAX1, G6PC3, WASP</i>	AD, AR, XL	SDM/LMA	10
Syndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	AD	LLA	2-4
Neurofibromatose type 1	<i>NF1</i>	AD	JMML, SDM/LMA	Inconnue
Syndrome CBL	<i>CBL</i>	AD	JMML	< 1
Syndrome de déficit de la réparation des mésappariements	<i>PMS2, MSH6, MLH1, MSH2</i>	AR	LLA	Inconnue
Anémie de Fanconi	<i>FANC A-E, BRCA</i>	AR	LLA, LMA	10
Ataxie télangiectasie	<i>ATM</i>	AR	LLA	Inconnue
Syndrome des cassures de Nijmegen	<i>NBS1</i>	AR	LLA	50
Syndrome de Bloom	<i>BLM</i>	AR	LLA	12
Syndrome de Werner	<i>WRN</i>	AR	SDM/LMA	Inconnue
Rothmund-Thompson	<i>RECQL4</i>	AR	LMA	Inconnue
Syndrome de Wiskott-Aldrich	<i>WASP</i>	XL	LLA	13
Agammaglobulinémie de Bruton	<i>BTK</i>	XL	LLA	Inconnue
Trisomie 21	-	Sp	LLA, LMA	1-2

Adapté de Stieglitz et Loh, 2013.

ANNEXE B

Valeur pronostique des principales anomalies génétiques trouvées dans les cas de leucémie lymphoblastique aigüe de l'enfant

ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES	GÈNES IMPLIQUÉS	FRÉQUENCE PÉDIATRIQUE (%)	PRONOSTIC
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1</i>	4-6	Standard
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL1</i>	3-5	Défavorable
t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	2-3	Défavorable
Hyperdiploïdie	-	20-30	Favorable
Hypodiploïdie	-	5-6	Défavorable
t(12;21)	<i>ETV6-RUNX1</i>	25	Défavorable
LLA-T T(7;14)(14q;7q34 or 7p14)	TCR Non TCR (<i>NOTCH1</i> , <i>HOX11</i> , <i>JAK1</i>)	60	Favorable

Adapté de Zuckerman et Rowe, 2014.