

Stratification pronostique des leucémies  
myéloïdes aiguës par séquençage de  
nouvelle génération-Panel de gènes –  
Ajout du gène *IDH1*

Évaluation pour la mise à jour du *Répertoire québécois et  
système de mesure des procédures de biologie médicale*

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

Direction des services de santé et de  
l'évaluation des technologies

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

### **Membres de l'équipe projet**

#### **Auteurs principales**

Éléna Morarescu, M. Sc.

Catherine Gravel, M. Sc., DESS

#### **Coordonnateur scientifique**

Éric Potvin, Ph. D.

#### **Directrice**

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

#### **Repérage d'information scientifique**

Renaud Lussier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

#### **Soutien administratif**

Annabelle Suire

---

### **Équipe de l'édition**

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

#### **Sous la coordination de**

Renée Latulippe, M.A.

#### **Avec la collaboration de**

Josée De Angelis, révision linguistique

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-86346-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratification pronostique des leucémies myéloïdes aiguës par séquençage de nouvelle génération-Panel de gènes – Ajout du gène *IDH1* Évaluation pour la mise à jour du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Rapport rédigé par É. Morarescu et C. Gravel. Québec, Qc : INESSS; 2020. 17 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

# STRATIFICATION PRONOSTIQUE DES LEUCÉMIES MYÉLOÏDES AIGUËS PAR SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION- PANEL DE GÈNES – AJOUT DU GÈNE *IDH1* (RÉFÉRENCE – 2015.01.003)

Avis d'évaluation – Addenda concernant l'ajout du gène *IDH1*

## 1. INFORMATION GÉNÉRALE

### 1.1. Demandeur : CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonnette-Rosemont)

#### **Mise en garde**

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes responsables 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.

#### **Conflits d'intérêts**

Le **D<sup>r</sup> Lambert Busque** n'a pas participé aux délibérations et 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<sup>r</sup> Olivier LaRoche, hémato-oncologue au CHU de Québec – Université Laval
- D<sup>r</sup> Sébastien Chénier, généticien au CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke

## 2. INTRODUCTION

L'analyse intitulée Stratification pronostique des leucémies myéloïdes aiguës par séquençage de nouvelle génération – Panel de gènes a été ajoutée au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, ci-après nommé *Répertoire*, de 2017-2018 à la suite d'une recommandation de l'INESSS [2016].

Cette analyse a pour objectif de préciser, en combinaison avec l'analyse cytogénétique, le pronostic des patients souffrant de leucémie myéloïde aiguë (LMA), présentant un caryotype normal (CN) et classé dans la catégorie à « risque intermédiaire ». La population ciblée par cette analyse concerne des patients âgés de 65 ans et moins, nouvellement diagnostiqués avec la LMA et admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ce panel permet l'analyse simultanée de 19 gènes, dont 9 ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. De ces derniers, 7 ont été reconnus aux fins de la stratification pronostique des LMA, soit *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*, *KIT*, *TP53* [INESSS, 2016] et, plus récemment, *ASXL1* [INESSS, 2019]. Le gène *IDH1*, bien qu'inclus dans ce panel, n'a pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS à ce jour.

L'objectif du présent addenda est donc d'évaluer la valeur pronostique des mutations somatiques du gène *IDH1* dans la stratification pronostique des LMA. Les données de validation analytique transmises par le demandeur sont également présentées.

## 3. ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

### 3.1. Nom et objectifs de l'analyse

Le séquençage de nouvelle génération (SNG) est réalisé à l'aide du système Ion Torrent<sup>MC</sup> PGM (Life Technologies). La recherche de mutations est effectuée avec le panel commercial multigénique Ion AmpliSeq<sup>MC</sup> AML (Life Technologies). Celui-ci comporte 19 gènes<sup>1</sup>, dont *IDH1* et les 7 gènes précédemment recommandés dans la stratification pronostique des LMA par l'INESSS (*FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *KIT*, *RUNX1*, *TP53* et *ASXL1*) [INESSS, 2019; INESSS, 2016].

Pour de plus amples informations concernant l'analyse et la technique évaluée, le lecteur est invité à se référer à la publication originale [INESSS, 2016].

L'algorithme de stratification pronostique des LMA, tel que proposé par le demandeur en fonction du statut mutationnel du gène *IDH1*, est présenté à l'Annexe A.

## 4. DONNÉES PUBLIÉES

### 4.1. Valeur pronostique

La recherche documentaire a permis de repérer trois revues systématiques avec méta-analyses traitant de la valeur pronostique des mutations du gène *IDH1* chez les patients atteints de LMA [Xu *et al.*, 2017; Feng *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2012] (Annexes B et C). La qualité méthodologique de ces revues systématiques a été évaluée à l'aide de la grille R-AMSTAR<sup>2</sup> (Annexe B).

Des lignes directrices de sociétés savantes internationales, reconnues dans les domaines de l'oncologie et de l'hématologie, ont également été repérées [De Haas *et al.*, 2019; Tallman *et al.*, 2019; Arber *et al.*, 2017; Döhner *et al.*, 2017]. Elles sont présentées à la section 7.

#### **Les mutations somatiques du gène *IDH1* sont plus fréquentes chez les patients atteints de LMA de caryotype normal**

Selon les méta-analyses retenues, les mutations du gène *IDH1* sont plus fréquentes chez les patients présentant un caryotype normal (CN) comparativement à la population générale de patients atteints de LMA (Tableau 1).

---

<sup>1</sup> Les 19 gènes du panel Ion AmpliSeq<sup>MC</sup> AML de Life Technologies sont les suivants : *CEBPA*, *DNMT3A*, *GATA2*, *TET2*, *P53*, *ASXL1*, *BRAF*, *CBL*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *NPM1*, *NRAS*, *PTPN11*, *RUNX1* et *WT1*.

<sup>2</sup> Grille AMSTAR révisée (ou R-AMSTAR, de l'anglais *Revised version of a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*). Version traduite et révisée par l'INESSS (R-AMSTAR – Évaluation de la qualité des revues systématiques), disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/R\\_Amstar\\_FR\\_21012015.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/R_Amstar_FR_21012015.pdf).

Cette observation est vraie pour toutes mutations du gène *IDH1* confondues (2,02 % à 9,30 % des LMA contre 10,91 % à 15,96 % des LMA-CN) [Xu *et al.*, 2017], ainsi que pour la mutation spécifique au codon R132 (4,4 % à 9,3 % des LMA contre 10,9 % à 16,0 % des LMA-CN) [Feng *et al.*, 2012].

**Tableau 1 Fréquence des mutations du gène *IDH1* dans la leucémie myéloïde aiguë, telle que rapportée dans des méta-analyses**

ÉTUDE	POPULATION, N	FRÉQUENCE DE MUTATION DU GÈNE <i>IDH1</i> , %		FRÉQUENCE DE LA MUTATION <i>IDH1</i> (R132+), %	
		LMA	LMA-CN	LMA	LMA-CN
Xu <i>et al.</i> , 2017	10 907 LMA <i>IDH1</i> (mut+) : 674 <i>IDH1</i> (R132+) : 398 SNP rs11554137 : 77	2,02 – 9,30	10,91 – 15,96	n.d.	n.d.
Feng <i>et al.</i> , 2012	8 121 LMA <i>IDH1</i> (R132+) : 521	n.d.	n.d.	4,4 – 9,3*	10,9 – 16,0*
Zhou <i>et al.</i> , 2012	4 514 LMA non LPA** <i>IDH1</i> (R132+) : 314	n.d.	n.d.	5,5 – 14,0*	n.d.

Abréviations : CN : caryotype normal; *IDH1* : gène de l'isocitrate déshydrogénase, isoforme 1; *IDH1*(mut<sup>+</sup>) : mutation du gène *IDH1*, tous types confondus; LMA : leucémie myéloïde aiguë; LPA : leucémie promyélocytaire aiguë; n.d. : non disponible; SNP : polymorphisme nucléotidique (de l'anglais *Single Nucleotide Polymorphism*);

\* Seule la mutation *IDH1*(R132+) a été considérée par Feng [2012] ainsi que par Zhou [2012].

\*\* Seuls les cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) non promyélocytaire ont été considérés par Zhou [2012]. La leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) est une forme agressive de LMA caractérisée par une translocation chromosomique t(15;17) et de pronostic favorable [Iacoboni et Sanz Alonso, 2014].

### **La présence d'une mutation somatique du gène *IDH1* est associée à des effets pronostiques défavorables**

Des trois revues systématiques avec méta-analyses retenues, celle de Xu [2017] présente la puissance la plus élevée, avec l'analyse des résultats de 30 études traitant des mutations du gène *IDH1* dans un contexte de LMA, pour un total de 10 461 patients (Annexe B). L'ensemble des mutations du gène *IDH1* a été considéré, incluant le polymorphisme nucléotidique *IDH1* rs11554137.

Les paramètres pronostiques retenus par les auteurs étaient la survie globale et la survie sans évènement pour tous les patients avec LMA et dans un sous-groupe au caryotype normal (CN). Cette méta-analyse a également étudié l'effet du polymorphisme d'*IDH1*(rs11554137) sur la survie globale.

Selon les résultats (Tableau 2), la présence d'une mutation du gène *IDH1* aurait un effet pronostique défavorable en ce qui concerne la survie globale (p = 0,0047), la survie sans évènement (p = 0,0110) ainsi que le taux de rémission complète (p = 0,0289) chez les patients atteints de LMA.

Une diminution statistiquement significative de la survie globale ( $p = 0,0388$ ) et de la survie sans évènement progression ( $p = 0,0002$ ) a également été démontrée dans le sous-groupe de patients présentant un caryotype normal (CN).

De plus, la présence du polymorphisme rs11554137 serait aussi associée à une survie globale réduite chez les patients atteints de LMA. De ce fait, les auteurs concluent que différents sous-types de mutations d'*IDH1* pourraient contribuer au pronostic des patients et qu'elles permettraient de raffiner davantage la stratification des LMA de « risque intermédiaire » [Xu *et al.*, 2017].

### **La mutation *IDH1*(R132<sup>+</sup>) est associée à une diminution de la survie globale et du taux de rémission complète**

Feng et ses collaborateurs [2012] n'ont considéré que la mutation *IDH1*(R132<sup>+</sup>). Au total, 15 études, incluant 8 121 patients atteints de LMA, ont été considérées (Annexe B).

Les paramètres pronostiques retenus par les auteurs étaient la survie globale et le taux de rémission complète pour tous les patients avec LMA et dans un sous-groupe au caryotype normal.

La mutation *IDH1*(R132<sup>+</sup>) aurait un effet pronostique défavorable statistiquement significatif sur la survie globale ( $p = 0,029$ ) des patients atteints de LMA, mais pas dans le sous-groupe de patients présentant un caryotype normal. À l'inverse, cette mutation serait associée à une diminution du taux de rémission complète des patients avec caryotype normal ( $p = 0,021$ ), mais pas chez la population générale des patients atteints de LMA (Tableau 1).

Selon les auteurs, ces résultats appuient l'hypothèse voulant que l'effet clinique des aberrations moléculaires varie en fonction des contextes biologique et thérapeutique dans lesquels elles sont évaluées. Les auteurs concluent que ces résultats justifient l'intégration du statut mutationnel d'*IDH1* dans l'élaboration des stratégies thérapeutiques des patients atteints de LMA [Feng *et al.*, 2012].

### **La mutation *IDH1*(R132<sup>+</sup>) est associée à une diminution de la survie sans évènement chez les patients atteints de LMA non promyélocytaire**

Les patients atteints de LMA promyélocytaire étant classés à « risque favorable », Zhou et ses collaborateurs [2012] ont exclu ces derniers de leur revue systématique. Six études primaires traitant de la mutation *IDH1*(R132<sup>+</sup>), pour un total de 4 541 patients adultes atteints de LMA non promyélocytaire, ont été incluses dans les analyses (Annexe B).

Les paramètres pronostiques analysés étaient la survie globale et la survie sans évènement chez les patients atteints de LMA, dans un sous-groupe au caryotype normal et chez les patients de moins de 60 ans.

Pour ce groupe de patients, la présence de la mutation R132 serait associée à la survenue d'évènements indésirables ( $p = 0,02$ ). Selon des analyses de sous-groupe, la survie sans évènements serait également diminuée chez les patients

avec caryotype normal ( $p = 0,04$ ) et ceux de 60 ans et moins ( $p = 0,01$ ). Aucun effet significatif n'a été observé relativement à la survie globale (Tableau 1).

Selon la conclusion des auteurs, la mutation R132 constituerait un facteur pronostique défavorable et permettrait de redéfinir la stratification du risque des LMA non promyélocytaires chez l'adulte. Les auteurs émettent l'hypothèse que les changements métaboliques attribuables à cette mutation pourraient être à l'origine d'une certaine résistance aux chimiothérapies [Zhou *et al.*, 2012].

### **Conclusion**

Selon les revues systématiques avec méta-analyse retenues, la présence d'une mutation du gène *IDH1* est généralement associée à un pronostic défavorable chez les patients atteints de LMA. De ce fait, les auteurs sont d'avis que l'établissement du profil mutationnel d'*IDH1* permettrait de raffiner le pronostic des patients atteints de LMA à « risque intermédiaire ».



**Tableau 2 Effet pronostique des mutations du gène *IDH1* dans la leucémie myéloïde aiguë selon des revues systématiques avec méta-analyses**

ÉTUDE (POPULATION)	SURVIE GLOBALE (SG), RRI [IC95 %] (HÉTÉROGÉNÉITÉ, I <sup>2</sup> ou τ <sup>2</sup> )		SURVIE SANS ÉVÈNEMENTS (SSE), RRI [IC95 %] (HÉTÉROGÉNÉITÉ, I <sup>2</sup> ou τ <sup>2</sup> )		RÉMISSION COMPLÈTE (RÉM. C), RR [IC95 %], (HÉTÉROGÉNÉITÉ, I <sup>2</sup> ou τ <sup>2</sup> )		EFFET PRONOSTIQUE
	LMA	LMA-CN	LMA	LMA-CN	LMA	LMA-CN	
Xu <i>et al.</i> , 2017  (LMA)	<b>IDH1(mut+)</b> 1,17 [1,05 – 1,31] p = 0,0047 (I <sup>2</sup> = 0,0; p = 0,570)	<b>IDH1(mut+)</b> 1,21 [1,01 – 1,46] p = 0,0388 (I <sup>2</sup> = 4,4; p = 0,393)	<b>IDH1(mut+)</b> 1,29 [1,07 – 1,56] p = 0,0110 (I <sup>2</sup> = 2,8; p = 0,391)	<b>IDH1(mut+)</b> 1,56 [1,23 – 1,98] p = 0,0002 (I <sup>2</sup> = 22,2; p = 0,273)	<b>IDH1(mut+)</b> 1,21 [1,02 – 1,44] p = 0,0289 (I <sup>2</sup> = 0,0; p = 0,710)	n.d.	<b>IDH1(mut+)</b> Significativement défavorable en termes de : ▪ <b>SG</b> (LMA et LMA-CN) ▪ <b>SSG</b> (LMA et LMA-CN) ▪ <b>RÉM. C.</b> (LMA)  <b>IDH1(rs11554137+)</b> Significativement défavorable en termes de : ▪ <b>SG</b> (LMA)
	<b>SNP rs11554137</b> 1,34 [1,03 – 1,75] p = 0,0294 (I <sup>2</sup> = 2,8; p = 0,396)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
Feng <i>et al.</i> , 2012  (LMA <i>de novo</i> )	<b>IDH1(R132+)</b> 1,17 [1,02 – 1,36] p = 0,029 (τ <sup>2</sup> = 0; p = 0,473)	<b>IDH1(R132+)</b> 1,09 [0,91 – 1,30] p = 0,373 (n.s.) (τ <sup>2</sup> = 0; p = 0,852)	n.d.	n.d.	<b>IDH1(R132+)</b> 0,90 [0,63 – 1,28] p = 0,559 (n.s.) (τ <sup>2</sup> = 0; p = 0,473)	<b>IDH1(R132+)</b> 1,30 [1,04 – 1,63] p = 0,021 (τ <sup>2</sup> = 0; p = 0,852)	<b>IDH1(R132+)</b> Significativement défavorable en termes de : ▪ <b>SG</b> (LMA) ▪ <b>RÉM. C.</b> (LMA-CN)
Zhou <i>et al.</i> , 2012  (LMA non LPA)	<b>IDH1(R132+)</b> 1,15 [0,96 – 1,37] p = 0,13 (n.s.) (I <sup>2</sup> = 0; p = n.d.)	<b>IDH1(R132+)</b> 1,08 [0,87 – 1,34] p = 0,51 (n.s.) (I <sup>2</sup> = 0,0; p = n.d.)	<b>IDH1(R132+)</b> 1,24 [1,04 – 1,48] p = 0,02 (I <sup>2</sup> = 0; p = n.d.)	<b>IDH1(R132+)</b> 1,24 [1,01 – 1,51] p = 0,04 (I <sup>2</sup> = 0; p = n.d.)	n.d.	n.d.	<b>IDH1(R132+) en absence de t(15;17)</b> Significativement défavorable en termes de : ▪ <b>SSE</b> (LMA, LMA chez des patients <60 ans, et LMA-CN)
	<b>&lt; 60 ans</b> 1,26 [0,99 – 1,60] p = 0,07 (n.s.) (I <sup>2</sup> = 0; p = n.d.)	n.d.	<b>&lt; 60 ans</b> 1,35 [1,06 – 1,71] p = 0,01 (I <sup>2</sup> = 0; p = n.d.)	n.d.	n.d.	n.d.	

Abréviations : CN : caryotype normal; I<sup>2</sup> : inconsistance (mesure d'hétérogénéité entre des études); IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; *IDH1* : gène de l'isocitrate déshydrogénase, isoforme 1; *IDH1*(mut\*) : mutation du gène *IDH1*, tous types confondus; LMA : leucémie myéloïde aiguë; LPA : leucémie promyélocytaire aiguë; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; RR : risque relatif; RRI : rapport des risques instantanés (ou HR, de l'anglais *Hazard Ratio*); RÉM. C. : rémission complète; SG : survie globale; SSE : survie sans évènement; SNP : polymorphisme nucléotidique (de l'anglais *Single Nucleotide Polymorphism*); t(15;17) : translocation entre les chromosomes 15 et 17, spécifique aux LMA promyélocytaires; τ<sup>2</sup> : variance (mesure d'hétérogénéité entre des études)

## 5. DONNÉES FOURNIES PAR LE DEMANDEUR

Parmi les 151 spécimens analysés par SNG à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 17 ont été identifiés comme ayant une substitution à la position R132 du gène *IDH1* (Tableau 3). La distribution des différentes substitutions retrouvées pour ce codon dans les échantillons séquencés est la suivante : 9 ont la mutation R132H, 5 la R132C, 2 la R132G et un seul spécimen a la mutation R132S. Les ratios alléliques de ces diverses substitutions variaient de 9,95 % à 65,13 % avec une couverture variant de 333x à 989x. Toutes ces substitutions ont été confirmées avec succès par séquençage Sanger.

**Tableau 3 Confirmation par séquençage Sanger des substitutions identifiées par SNG à la position Arg132 dans le gène *IDH1***

NO.	NDM	SPÉCIMEN	CHANGEMENT NUCLÉOTIDES	CHANGEMENT DES ACIDES AMINÉS	RATIO ALLÉLIQUE (%)	COUVERTURE
1	17-7719	Sang	c.395G>A	R132H	25,4	560
2	17-7701	Moelle	c.394C>T	R132C	9,95	678
3	17-8019L	Moelle ficollée	c.394C>G	R132G	49,31	480
4	18-1370L	Moelle ficollée	c.395G>A	R132H	22,25	485
5	18-2438	Sang	c.395G>A	R132H	44,9	989
6	18-3011L	Moelle ficollée	c.395G>A	R132H	43,86	619
7	18-3679L	Moelle ficollée	c.395G>A	R132H	13,88	603
8	18-3814	Moelle ficollée	c.394C>T	R132C	65,13	689
9	18-5484L	Moelle ficollée	c.394C>T	R132C	31,47	361
10	18-5994	Sang total	c.395G>A	R132H	38,98	468
11	18-6297L	Moelle ficollée	c.395G>A	R132H	49,55	642
12	18-6696	Sang total	c.394C>G	R132G	44,44	333
13	18-7044L	Moelle ficollée	c.395G>A	R132H	14,74	728
14	18-7451L	Moelle ficollée	c.395G>A	R132H	19,21	413
15	18-8083L	Moelle ficollée	c.394C>T	R132C	46,47	430
16	18-8713L	Moelle ficollée	c.394C>A	R132S	21,89	568
17	18-9223L	Moelle ficollée	c.394C>T	R132C	35,0	419

## 6. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Les mutations du gène *IDH1* sont d'ores et déjà recherchées et dépistées par le panel utilisé pour effectuer la stratification des LMA par SNG. Les résultats du gène *IDH1* sont actuellement masqués dans les rapports émis aux cliniciens.

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

### **Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

Selon les lignes directrices du NCCN, plusieurs mutations génétiques, y compris *KIT*, *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, *NPM1*, *CEBPA*, *IDH1/IDH2*, *RUNX1*, *ASXL1* et *TP53* sont associées à des pronostics spécifiques et peuvent guider les décisions de traitement des patients atteints de LMA (Annexe D). Des panels multiplex ainsi que des analyses par SNG peuvent être effectués afin d'obtenir une évaluation pronostique plus complète.

Plus précisément, le NCCN recommande la détermination du statut mutationnel du gène *IDH1* pour l'établissement du traitement de la LMA des patients de 60 ans et plus, non admissibles à une thérapie intensive d'induction de rémission, qui refusent une telle thérapie ou qui sont en post-rémission de traitement [Tallman *et al.*, 2019].

### **Le College of American Pathologists (CAP) et l'American Society of Hematology (ASH)**

Selon les lignes directrices relatives au diagnostic des leucémies aiguës, conjointement publiées en 2017 par le CAP et l'ASH, le pathologiste ou le clinicien traitant peut ordonner, en plus de l'analyse mutationnelle du gène *FLT3-ITD*, les analyses mutationnelles des gènes *IDH1*, *IDH2*, *TET2*, *WT1*, *DNMT3A* et *TP53* à des fins pronostiques ou thérapeutiques. Cette recommandation a été appuyée par des preuves jugées faibles ou intermédiaires, mais suffisantes pour éclairer une recommandation selon les experts consultés [Arber *et al.*, 2017].

### **L'American Society of Clinical Oncology (ASCO)**

Après avoir révisé les lignes directrices conjointement développées par le CAP et l'ASH [Arber *et al.*, 2017], l'ASCO publiait en 2018, un document dans lequel ils souscrivaient aux mêmes recommandations sur le diagnostic initial de la LMA. Ainsi, selon l'ASCO, l'analyse mutationnelle du gène *FLT3-ITD* est requise, alors que celles des gènes *IDH1*, *IDH2*, *TET2*, *WT1*, *DNMT3A* et *TP53*, sans être obligatoires, sont recommandées à des fins pronostiques ou thérapeutiques [De Haas *et al.*, 2019].

### **L'European LeukemiaNet (ELN)**

Le groupe d'experts de l'ELN a jugé insuffisantes les preuves accumulées pour justifier l'utilisation des mutations d'*IDH1* dans la stratification pronostique des LMA. Cependant, leur présence pourrait constituer une cible pour de nouvelles thérapies chez les patients de 65 ans et moins atteints de LMA [Döhner *et al.*, 2017].

## **8. RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION**

*Note* : Dr Lambert Busque n'a pas participé aux délibérations et s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

Les membres du comité scientifique des analyses de biologie médicale ont délibéré sur les points suivants :

### **Utilité clinique**

Les données présentées en appui concernant la contribution du gène *IDH1* à la stratification pronostique des patients atteints de LMA ont été jugées suffisantes par l'ensemble des membres du comité.

### **Validité analytique**

Comme il s'agit d'une trousse disponible pour recherche seulement, donc non homologuée par Santé Canada, une validation analytique complète est nécessaire. Dans le contexte où la demande vise l'ajout d'un gène à un panel ayant déjà fait l'objet d'une reconnaissance des données de validation présentées antérieurement, le laboratoire devrait s'assurer de pouvoir justifier par écrit pourquoi certains points de la norme CSA Z 316.8-F18 n'ont pas été considérés dans le contexte d'une validation partielle comme c'est le cas ici (analyse du risque).

## 9. RECOMMANDATION DE L'INESSS

STRATIFICATION PRONOSTIQUE DES LEUCÉMIES MYÉLOÏDES AIGUËS  
PAR SÉQUENÇAGE DE NOUVELLE GÉNÉRATION – PANEL DE GÈNES

**ADDENDA** concernant l'ajout du gène *IDH1*

### La recommandation de l'INESSS

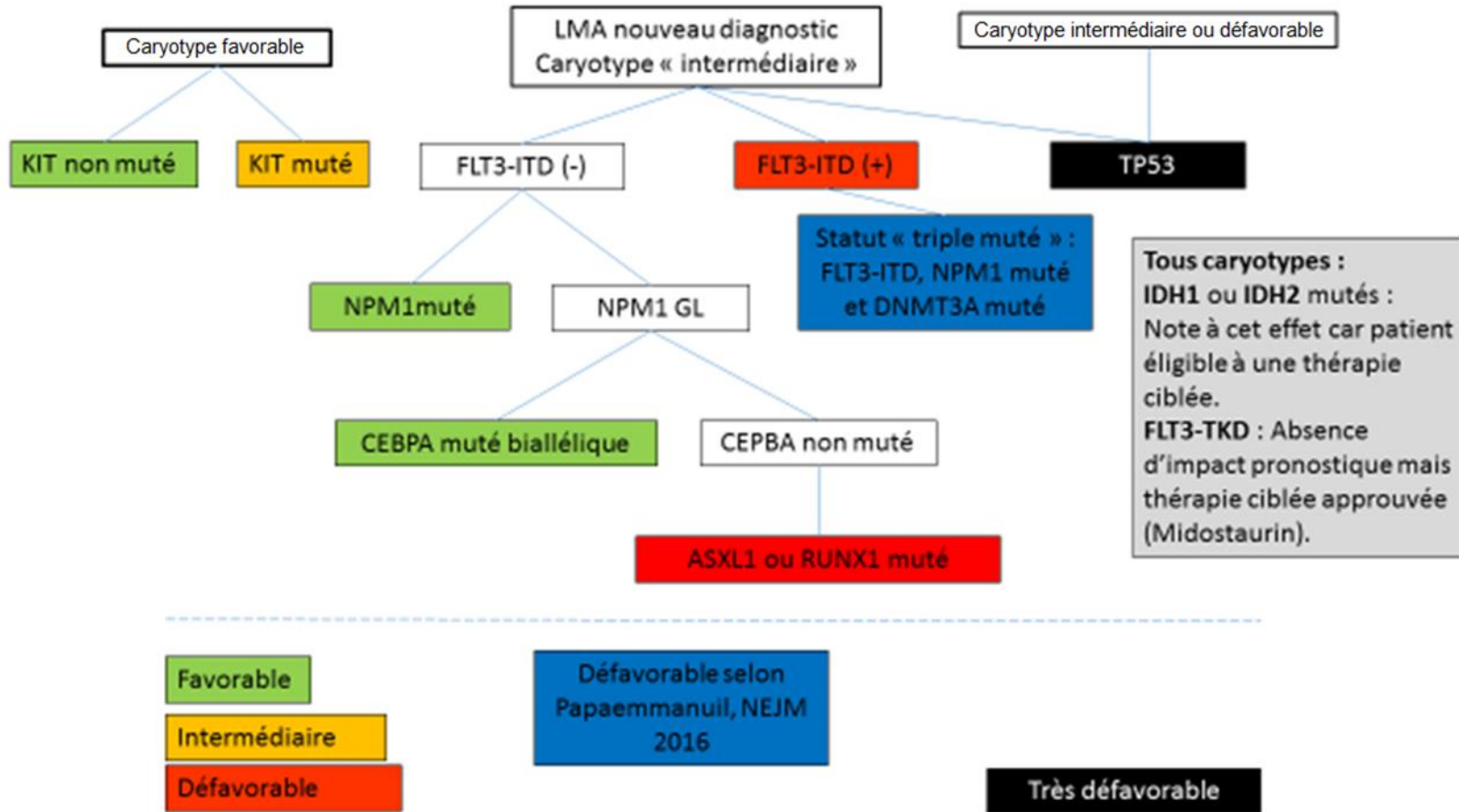
- Introduction de l'analyse dans le *Répertoire*

### Précisions accompagnant la recommandation

- Le laboratoire devrait s'attendre à devoir justifier par écrit pourquoi certains points de la norme CSA Z 316.8-F18 n'ont pas été évalués dans un contexte où on ajoute un gène à un panel ayant déjà fait l'objet d'une validation analytique exhaustive.
- L'INESSS ne demandera pas de revoir ce dossier.

## ANNEXE A

Algorithme de stratification pronostique des leucémies myéloblastiques aiguës de novo (à l'exception des leucémies promyélocyaires\*), tel que proposé par le demandeur



\*La leucémie promyélocytaire est exclue de cet algorithme parce qu'il s'agit d'un type de leucémie dont le pronostic est favorable et pour laquelle la greffe de cellules souches constitue rarement une option de traitement (information transmise par la D<sup>re</sup> Julie Bergeron, hématologue au CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 7 septembre 2019).

## ANNEXE B

### Descriptif et évaluation des méta-analyses repérées sur la valeur pronostique des mutations des gènes *IDH1* et *IDH2* chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë

MÉTA-ANALYSE	COTE AMSTAR-R*	CRITÈRES D'INCLUSION DES ÉTUDES	SOURCES (TERMES DE RECHERCHE)	PÉRIODE DE PUBLICATION	ÉTUDES, N (PATIENTS, N) ÉTUDES PAR PAYS, N
Xu <i>et al.</i> , 2017	35/44	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Études de cohorte publiées en anglais ou en chinois</li> <li>2) Études rapportant l'effet pronostique des mutations des gènes <i>IDH1/2</i> chez des humains adultes atteints de <b>LMA</b></li> <li>3) Informations relatives à la survie et des résultats de traitement</li> <li>4) Comparaison des données pronostiques entre les patients porteurs ou non de mutations d'un gène <i>IDH1/2</i></li> </ol>	PubMed, Embase, Cochrane, WangFang, China National Knowledge Internet  ( <i>AML, acute myeloid leukemia, IDH, IDH1, IDH2, IDH1/2, isocitrate dehydrogenase, IDH1 SNP</i> )	1 <sup>er</sup> janvier 2010 au 26 juin 2016	<i>IDH1/2</i> : 33 (12 747) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Europe et Australie : 13</li> <li>▪ Asie : 10</li> <li>▪ États-Unis : 8</li> <li>▪ Asie, Afrique et États-Unis : 1</li> <li>▪ États-Unis, Japon et Allemagne : 1</li> </ul> <i>IDH1</i> : 30 (10 461) <i>IDH2</i> : 27 (8 766)
Feng <i>et al.</i> , 2012	32/44	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Études primaires originales sans limitation de langue</li> <li>2) Études rapportant des données relatives à la survie en fonction du statut du gène <i>IDH1</i></li> <li>3) Patients humains adultes avec <b>LMA de novo</b> (non traitée)</li> <li>4) Informations relatives à la survie globale ou à la réponse à une thérapie d'induction (rémission complète)</li> </ol>	Medline, PubMed, EMBASE and The Cochrane Central Register of Controlled Trials  ( <i>AML, isocitrate dehydrogenase, survival</i> )	Jusqu'en octobre 2012	<i>IDH1</i> : 15 (8 121) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Europe : 6</li> <li>▪ Asie : 3</li> <li>▪ États-Unis : 6</li> </ul>
Zhou <i>et al.</i> , 2012	37/44	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patients humains adultes atteints de <b>LMA non promyélocytaire</b></li> <li>2) Études rapportant des données relatives à la survie des patients porteurs de mutation <i>IDH1</i> (R132) ou <i>IDH2</i> (R140/R172)</li> <li>3) Informations détaillées relatives à l'effet pronostique significatif de différents facteurs</li> </ol>	PubMed, Embase Cochrane  ( <i>IDH1, IDH2, acute myeloid leukemia et leurs synonymes</i> )	Jusqu'en mars 2012	<i>IDH1/2</i> : 11 (5 563) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Europe : 6</li> <li>▪ Asie : 3</li> <li>▪ États-Unis : 1</li> <li>▪ Royaume-Uni : 1</li> </ul> <i>IDH1</i> : 6 (4 514) <i>IDH2</i> : 5 (2 911)

Abréviations : *IDH* : gène de l'isocitrate déshydrogénase; **LMA** : leucémie myéloïde aiguë (ou **AML**, de l'anglais *Acute Myeloid Leukemia*); **N** : nombre;

\*Selon les évaluations individuelles puis comparatives effectuées par deux professionnelles scientifiques de l'INESSS à l'aide de la grille R-AMSTAR ([https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/R\\_Amstar\\_FR\\_21012015.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/R_Amstar_FR_21012015.pdf)). Les différences ont été résolues par discussion en présence du coordonnateur scientifique.

## ANNEXE C

### Caractéristiques des études primaires incluses dans les méta-analyses retenues pour l'évaluation pronostique des mutations du gène *IDH1*

ÉTUDE	PAYS	MÉTA-ANALYSE(S) CONCERNÉE(S)	PATIENTS, N	STATUT MUTATIONNEL DU GÈNE <i>IDH1</i>		
				<i>IDH1</i> (mut*)	R132+	SNP rs11554137
Papaemmanuil, 2016	Allemagne, Autriche	Xu, 2017	1 540	105	n.d.	n.d.
DiNardo, 2015	États-Unis	Xu, 2017	826	59	59	n.d.
Ma, 2015	Chine	Xu, 2017	320	31	n.d.	n.d.
Molenaar, 2015	États-Unis, Japon, Allemagne	Xu, 2017	334	26	n.d.	n.d.
Parkin, 2015	États-Unis	Xu, 2017	103	8	n.d.	n.d.
Wang, 2015	Chine	Xu, 2017	364	39	n.d.	n.d.
Wei, 2015	Chine	Xu, 2017	192	13	13	n.d.
DiNardo, 2014	États-Unis	Xu, 2017	68	3	3	n.d.
Willander, 2014	Suède	Xu, 2017	189	35	15	20
Yamaguchi, 2014	Japon	Xu, 2017	233	20	20	n.d.
Koszarska, 2013	Hongrie	Xu, 2017	376	32	32	n.d.
Nomdedéu, 2012	Espagne	Xu, 2017	275	36	36	n.d.
Patel, 2012	États-Unis	Xu, 2017; Feng, 2011	657	46	n.d.	n.d.
Ravandi, 2012	États-Unis	Xu, 2017; Feng, 2011	170	36	12	24
Xu, 2012	Chine	Xu, 2017	442	23	n.d.	n.d.
Lin, 2012	Chine	Xu, 2017; Zhou, 2011	198	4	4	n.d.
Rockova, 2011	Pays-Bas	Xu, 2017; Zhou, 2011	439	32	n.d.	n.d.
Shen, 2011	Chine	Xu, 2017; Feng, 2011	605	52	0	n.d.
Zang, 2011	Chine	Feng, 2011	365	n.d.	23	n.d.
Abbas, 2010	Pays-Bas	Xu, 2017; Feng, 2011	893	55	55	n.d.



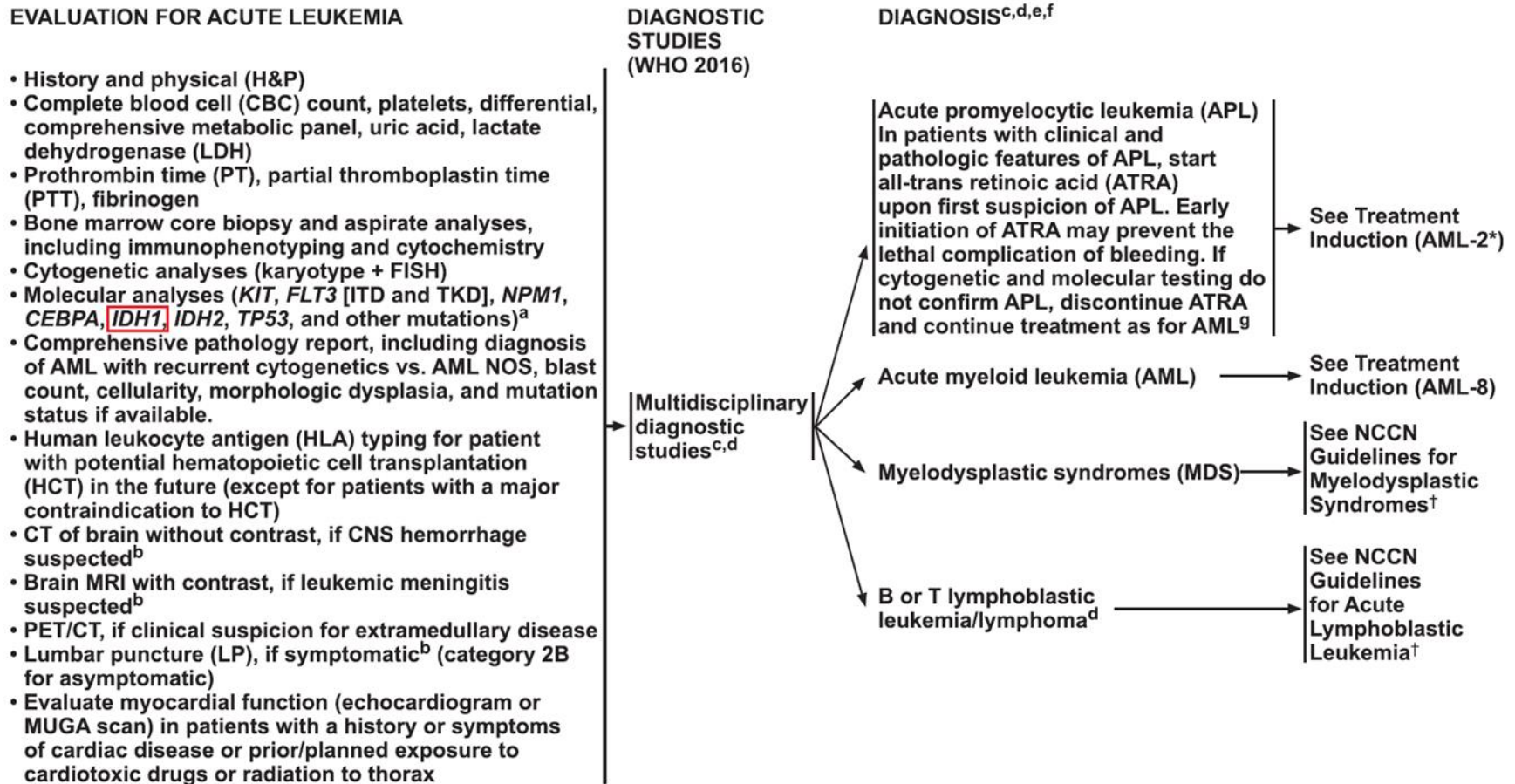
ÉTUDE	PAYS	MÉTA-ANALYSE(S) CONCERNÉE(S)	PATIENTS, N	STATUT MUTATIONNEL DU GÈNE <i>IDH1</i>		
				<i>IDH1</i> (mut*)	R132+	SNP rs11554137
Boissel, 2010	France	Xu, 2017; Feng, 2011	213	34	n.d.	n.d.
Chou, 2010	Chine	Xu, 2017; Feng, 2011; Zhou, 2011	493	n.d.	27	n.d.
Green, 2010	Royaume-Uni	Xu, 2017; Feng, 2011; Zhou, 2011	1 333	n.d.	132	n.d.
Ho, 2010	Asie, Afrique, États-Unis	Xu, 2017; Feng, 2011	274	n.d.	12	30
Ley, 2010; 2013	États-Unis	Xu, 2017; Zhou, 2011	281	n.d.	25	n.d.
Marcucci, 2010	États-Unis	Xu, 2017; Feng, 2011; Zhou, 2011	358	49	47	n.d.
Paschka, 2010	Allemagne, Autriche	Xu, 2017; Feng, 2011; Zhou, 2011	805	61	59	n.d.
Schnittger, 2010	Allemagne	Xu, 2017; Feng, 2011; Zhou, 2011	1 414	93	93	n.d.
Wanger, 2010	Allemagne	Xu, 2017; Feng, 2011; Zhou, 2011	275	n.d.	30	33
Ward, 2010	États-Unis	Feng, 2011	78	n.d.	6	n.d.
Mardis, 2009	États-Unis	Feng, 2011	188	n.d.	16	n.d.

Sources : Xu *et al.*, 2017; Feng *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2012.

Abréviations : *IDH1* : gène de l'isocitrate déshydrogénase, isoforme 1; *IDH1*(mut\*) : mutation du gène *IDH1*; LMA : leucémie myéloïde aiguë; N : nombre; n.d. : donnée non disponible; SNP : polymorphisme nucléotidique (de l'anglais *Single Nucleotide Polymorphism*)

## ANNEXE D

### Algorithmes d'évaluation des leucémies myéloïdes aiguës incluant la détermination du statut mutationnel du gène *IDH1*, selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)



Source : Tallman *et al.*, 2019, p. 722.

# RÉFÉRENCES

- Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: Guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(10):1342-93.
- De Haas V, Ismaila N, Advani A, Arber DA, Dabney RS, Patel-Donnelly D, et al. Initial diagnostic work-up of acute leukemia: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists and American Society of Hematology Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(3):239-53.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-47.
- Feng JH, Guo XP, Chen YY, Wang ZJ, Cheng YP, Tang YM. Prognostic significance of IDH1 mutations in acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Am J Blood Res* 2012;2(4):254-64.
- Iacoboni G et Sanz Alonso MA. Leucémie aiguë promyélocytaire (ORPHA:520) [site Web]. Paris, France : Orphanet; 2014. Disponible à : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=520&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=520&lng=FR).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratification pronostique des leucémies myéloïdes aiguës par séquençage de nouvelle génération – Panel de gènes – Ajout du gène ASXL1. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Janvier\\_2019/INESSS\\_Stratification-pronostique-leucemies-myeloides-aigues.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Janvier_2019/INESSS_Stratification-pronostique-leucemies-myeloides-aigues.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Stratification pronostique des leucémies myéloïdes aiguës par séquençage de nouvelle génération - Panel de gènes. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Juin\\_2016/INESSS-Avis\\_analyses\\_bm-juin16\\_8\\_Stratification\\_pronostique\\_leucemies\\_myeloides\\_aigues\\_sequencage\\_nouv\\_gen\\_panel\\_genes.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Juin_2016/INESSS-Avis_analyses_bm-juin16_8_Stratification_pronostique_leucemies_myeloides_aigues_sequencage_nouv_gen_panel_genes.pdf).
- Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(6):721-49.
- Xu Q, Li Y, Lv N, Jing Y, Xu Y, Li Y, et al. Correlation between isocitrate dehydrogenase gene aberrations and prognosis of patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4511-22.
- Zhou KG, Jiang LJ, Shang Z, Wang J, Huang L, Zhou JF. Potential application of IDH1 and IDH2 mutations as prognostic indicators in non-promyelocytic acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2012;53(12):2423-9.

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

### Siège social

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

### Bureau de Montréal

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

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

