



Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)

Le panel NGS "**LAM**" consiste en une analyse de 41 gènes :

ASXL1 / BCOR / BCORL1 / BRAF / CALR / CBL / CEBPA / CSF3R / DNMT3A / ETNK1 / ETV6 / EZH2 / FLT3 / GATA2 / GNB1 / HRAS / IDH1 / IDH2 / JAK2 / KIT / KMT2A-MLL / KRAS / MPL / NF1 / NPM1 / NRAS / PHF6 / PPM1D / PRPF8 / PTPN11 / RUNX1 / SETBP1 / SF3B1 / SRSF2 / STAG2 / TET2 / TP53 / UBA1 / U2AF1 / WT1 / ZRSR2.

Il présente un triple intérêt **diagnostique, pronostique et théranostique** et doit impérativement être associé à une étude cytogénétique pour classer une LAM et en définir son pronostic.

► Deux classifications existent pour poser le **diagnostic** d'une LAM avec des données mutationnelles : la classification OMS 2024 et la classification ICC/ELN 2022.

- OMS 2024 : le statut mutationnel de *NPM1* et *CEBPA* permet de définir 2 entités de « LAM associée à une mutation somatique »

Rq : pour *CEBPA*, la mutation doit être biallélique (biCEBPA) ou, si elle est unique, être située dans la région bZIP du gène (smbZIP-CEBPA).

- ICC/ELN 2022 : le statut mutationnel de *NPM1*, *CEBPA* et *TP53* permet de définir 3 entités de « LAM associée à une mutation somatique »

Rq : pour *CEBPA*, il s'agit exclusivement d'une mutation in-frame du domaine bZIP (monoallélique ou biallélique).

Pour les deux classifications, dans le cadre des « LAM définies par une anomalie génétique », 10% de blastes sont suffisants (et non plus 20%) pour poser le diagnostic de LAM (exception : pour l'OMS 2024 : 20% pour *CEBPA* et *BCR::ABL1* et quel que soit le pourcentage de blastes pour *NPM1* – pour l'ICC/ELN 2022 : 20% pour *TP53* et *BCR::ABL1*).

Pour l'entité « LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies », en complément de la recherche d'anomalies cytogénétiques définies, la recherche de mutations dans les 8 gènes suivants doit être réalisée selon l'OMS 2024 : *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *STAG2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1* et *ZRSR2*. L'ICC/ELN 2022 inclut également un 9^{ème} gène : *RUNX1*.

- Le panel NGS «LAM» apporte également une aide **pronostique** (recommandations ICC/ELN 2022) en permettant de définir des facteurs moléculaires de pronostic favorable, intermédiaire ou défavorable :

- **Favorable :**

- ▶ mutation *NPM1* sans mutation *FLT3-ITD*
- ▶ mutation monoallélique ou biallélique du domaine bZIP de *CEBPA*.

- **Intermédiaire :**

- ▶ mutation *FLT3-ITD* avec ou sans mutation *NPM1*.

- **Défavorable :**

- ▶ mutation *TP53* (VAF minimale de 10%), fréquemment associée à un caryotype complexe
- ▶ mutations *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* ou *ZRSR2*. Ces marqueurs moléculaires ne doivent pas être considérés comme de pronostic défavorable s'ils sont associés à une anomalie cytogénétique ou moléculaire du groupe favorable de la classification ELN 2022.

- A visée **théranostique**, la recherche de mutation *FLT3* conditionne un traitement ciblé. Les mutations *IDH1*, *IDH2* ou *TP53* peuvent également représenter des cibles thérapeutiques.

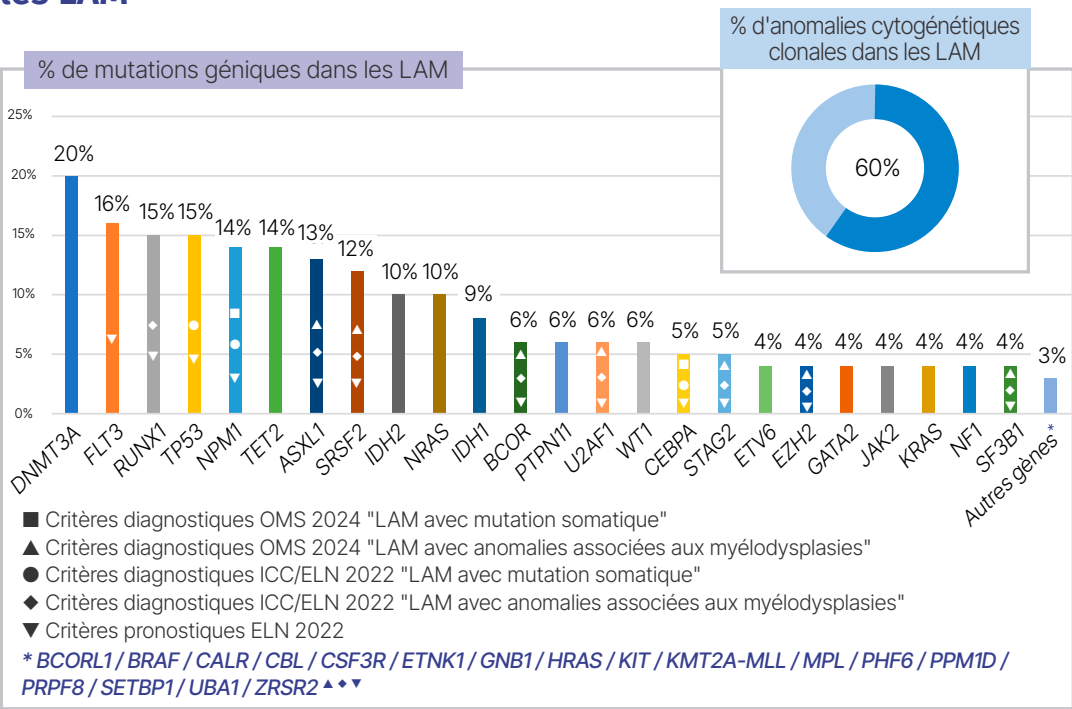
NB : Un test pharmacogénétique peut être requis dans le cadre du traitement des leucémies aiguës, notamment pour anticiper la réponse aux thiopurines et à certains soins de support. Un texte explicatif détaillé est disponible en fin de plaquette.

Le panel NGS "LAM" permet donc une analyse exhaustive de mutations somatiques rapportées dans les LAM. Il n'est pas adapté à la recherche de mutations germinales, ni au suivi de la maladie résiduelle.

Pour rappel, les données d'hématologie cellulaire, de cytogénétique et de biologie moléculaire doivent être confrontées pour un diagnostic et/ou un pronostic d'hémopathie maligne.

Dans le cadre des nouvelles recommandations ELN 2024, un nouveau design de notre panel NGS est en cours de réalisation pour déterminer le statut de DDX41 et pourra être disponible avant la fin de l'année 2025.

Mutations géniques et anomalies cytogénétiques clonales dans les LAM



Source : www.mycancergenome.org

Panel NGS "LAM"- Gènes concernés

Gène	Transcript	Exon rank	Gène	Transcript	Exon rank
ASXL1	NM_015338	Full coding region	KRAS	NM_033360	Full coding region
BCOR	NM_017745	Full coding region	MPL	NM_005373	Full coding region
BCORL1	NM_021946	Full coding region	NF1	NM_000267	Full coding region
BRAF	NM_004333	Full coding region	NPM1	NM_002520	Full coding region
CALR	NM_004343	Full coding region	NRAS	NM_002524	Full coding region
CBL	NM_005188	Full coding region	PHF6	NM_032458	Full coding region
CEBPA	NM_004364	Full coding region	PPM1D	NM_003620	Full coding region
CSF3R	NM_000760	Full coding region	PRPF8	NM_006445	Full coding region
DNMT3A	NM_022552	Full coding region	PTPN11	NM_002834	Full coding region
ETNK1	NM_018638	Full coding region	RUNX1	NM_001754	Full coding region
ETV6	NM_001987	Full coding region	SETBP1	NM_015559	Full coding region
EZH2	NM_004456	Full coding region	SF3B1	NM_012433	Full coding region
FLT3	NM_004119	Full coding region	SRSF2	NM_003016	Full coding region
GATA2	NM_032638	Full coding region	STAG2	NM_001042749	Full coding region
GNB1	NM_002074	Full coding region	TET2	NM_001127208	Full coding region
HRAS	NM_176795	Full coding region	TP53	NM_000546	Full coding region
IDH1	NM_005896	Full coding region	U2AF1	NM_006758	Full coding region
IDH2	NM_002168	Full coding region	UBA1	NM_003334.4	Full coding region
JAK2	NM_004972	Full coding region	WT1	NM_024426	Full coding region
KIT	NM_000222	Full coding region	ZRSR2	NM_005089	Full coding region
KMT2A MLL	NM_001197104	Full coding region			

Code analyse : MYSLA

Conditions pré-analytiques : Sang ou Moelle EDTA

Délai : 10 jours (une semaine supplémentaire si vérification nécessaire par Sanger, une autre technique complémentaire de biologie moléculaire)

Code RIHN : N453

Contact

Division internationale

international@biomnis.eurofinseu.com

Tél. : +33 4 72 80 23 85

Références

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ICC : Internal Consensual Classification

ELN : European Leukemia Net

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11). <https://publications.iarc.who.int/637>.

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Khoury JD et al, Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703-1719. PMID: 35732831

International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Arber DA et al, Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. PMID: 35767897

Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Döhner H et al, Blood. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377. PMID: 35797463

Séquençage haut débit ciblé des panels de gènes en pharmacogénétique des traitements d'oncologie et des soins de support des leucémies aiguës

Dans son avis de juillet 2025, la Haute Autorité de Santé (HAS) estime que l'acte de séquençage haut débit ciblé des panels de gènes est justifié dans les situations suivantes :

- **Mise en place d'un traitement par thiopuriniques, dans le cadre d'un diagnostic confirmé de leucémie aiguë :**

L'analyse d'un panel de gènes ciblé **est à réaliser** en pré-thérapeutique, en phase de post-induction chez les patients nécessitant un traitement par thiopuriniques dans le cadre d'une chimiothérapie de consolidation ou d'entretien. Les deux gènes concernés sont *TPMT*, *NUDT15* : pour le traitement avec la mercaptopurine (population adulte et pédiatrique) et la thioguanine (population pédiatrique uniquement).

Cette liste de gènes est susceptible d'évoluer en fonction des futures évaluations de la HAS.

- **Mise en place des soins de support dans le cadre d'un diagnostic confirmé de leucémie aiguë :**

L'analyse d'un panel de gènes ciblé pour les soins de support **peut être réalisée** de manière optionnelle :

avant l'initiation du traitement

OU

après l'initiation du traitement

notamment en cas d'antécédent ou de survenue de toxicité inhabituelle (grade I à III) consécutive à la prise du médicament de support concerné.

Les gènes et les médicaments concernés, ainsi que les populations correspondantes, sont les suivants :

- ▶ *CYP2D6* pour le traitement avec la codéine et le tramadol (population adulte et pédiatrique) ;
- ▶ *CYP2D6* pour le traitement avec l'ondansétron et le tropisétron (population adulte uniquement) ;
- ▶ *CYP2C19* pour le traitement des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (population adulte et pédiatrique) ;
- ▶ *CYP2C9* pour le traitement avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (population adulte uniquement).

Cette liste de gènes est susceptible d'évoluer en fonction des futures évaluations de la HAS.

A noter : Le recours au test de pharmacogénétique requiert au préalable une prescription médicale ainsi qu'une attestation de consultation et consentement.

Code Analyse : EPGX

Conditions pré-analytiques : Sang EDTA

Délai : 4 semaines

Code RIHN : N351

Contact

Division internationale

international@biomnis.eurofinseu.com

Tél. : +33 4 72 80 23 85

Références

Avis n°2025.0031/DC/SEAP du 17 juillet 2025 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de séquençage haut débit ciblé des panels de gènes en pharmacogénétique des traitements d'oncologie et des soins de support des leucémies aiguës